

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Reslizumab

Vom 6. Juli 2017

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten.....	24
4. Verfahrensablauf	24
5. Beschluss	26
6. Anhang	36
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	36
B. Bewertungsverfahren.....	49
1. Bewertungsgrundlagen	49
2. Bewertungsentscheidung.....	49
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	49
2.2 Nutzenbewertung	49
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	49
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	49
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	49
2.2.4 Therapiekosten	49
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	50
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	51
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	55
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	56
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	56
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	58
5.1 Stellungnahme der Teva GmbH.....	58

5.2	Stellungnahme der Deutschen Atemwegsliga.....	83
5.3	Stellungnahme Professor Virchow (DGP)	94
5.4	Stellungnahme Professor Lommatzsch (DGAKI)	104
5.5	Stellungnahme Dr. Kannieß.....	114
5.6	Stellungnahme Professor Bergmann.....	126
5.7	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	134
5.8	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG	139
5.9	Stellungnahme Dr. Schultz.....	147
5.10	Stellungnahme PD Dr. Geßner	155
5.11	Stellungnahme Professor Schreiber	167
5.12	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	178
5.13	Stellungnahme der ratiopharm GmbH	184
5.14	Stellungnahme Dr. Timmermann.....	189
5.15	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.	193
5.16	Stellungnahme Dr. Heindl	197
5.17	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH	205
5.18	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH.....	210
D.	Anlagen.....	218
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	218
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	252

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Reslizumab ist der 15. Januar 2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 13. Januar 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 18. April 2017 auf den Internetseiten des G-BA (<http://www.g-ba.de/>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO fest-

gelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Reslizumab nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Reslizumab (Cinqaero®) gemäß Fachinformation

CINQAERO wird angewendet als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist (siehe Abschnitt 5.1).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

eine patientenindividuelle Therapieeskalation:

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

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

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

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

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird regelhaft nach den Kriterien gemäß § 6, Abs. 3, 5. Kapitel Verfahrensordnung G-BA bestimmt.

Zu 1. Für die Behandlung von Patienten mit schwerem Asthma grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:

- Selektive Beta-2-Sympathomimetika: Fenoterol, Reproterol, Salmeterol, Formoterol, Terbutalin, Salbutamol, Bambuterol und Clenbuterol
- Inhalative Anticholinergika: Ipratropiumbromid und Tiotropiumbromid
- Inhalative Corticosteroide: Beclometason, Budesonid, Ciclesonid, Fluticason und Mometason
- Orale Corticosteroide: z. B. Prednisolon und Prednison
- Kombinationspräparate: Beclometason / Formoterol, Budesonid / Formoterol, Salmeterol / Fluticason, Formoterol / Fluticason, Vilanterol / Fluticason und Ipratropiumbromid / Fenoterol
- Weitere: Theophyllin, Omalizumab und Mepolizumab

Zu 2. Für die Behandlung des schweren Asthmas kommen keine nicht-medikamentösen Maßnahmen als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

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

- Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Mepolizumab (Beschluss vom 21. Juli 2016: Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Corticosteroiden behandelt werden: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.)
- Anlage XII / Anlage IX: Festbetragsgruppenbildung Fluticasonfuroat/Vilanterol (Beschluss vom 30. März 2014)
- Anlage IV: Therapiehinweis zu Omalizumab (Beschluss vom 17. Dezember 2015).

Zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet.

Es wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Reslizumab in den Stufen 4 und 5 entsprechend GINA-Leitlinie² abgebildet sind.

Ab Stufe 4 wird eine Kombination von mittel- bis hochdosierten inhalativen Corticosteroiden (ICS) und langwirkenden Beta-2-Mimetika (LABA) empfohlen. Da Reslizumab nur für Patienten indiziert ist, die trotz hochdosierter ICS und einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie ein unkontrolliertes schweres Asthma vorweisen, ist für diese Patienten eine mitteldosierte Behandlungsoption nicht zweckmäßig. Für diese Patienten kommt eine Behandlung mit hochdosierten ICS und LABA in Betracht.

Montelukast ist nur zugelassen als Zusatzbehandlung bei Patienten, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden und kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie somit nicht in Betracht.

Theophyllin ist aufgrund seiner geringen therapeutischen Breite nicht Mittel der ersten Wahl in der Asthmathérapie und wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

In den Leitlinien wird sowohl in der Stufe 4 als auch in der Stufe 5 die zusätzliche Therapie mit dem langwirkenden inhalativen Anticholinergikum (LAMA) Tiotropium empfohlen. Die zusätzliche Gabe von Tiotropium zu ICS und LABA konnte die Lungenfunktion verbessern und verlängerte die Zeit bis zur ersten Exazerbation. Das LAMA Ipratropiumbromid ist nur bei leichtem bis mittelschwerem Asthma zugelassen und kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie somit nicht in Betracht.

Eine weitere Eskalationsmöglichkeit stellt Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA und ggf. OCS dar. Omalizumab darf jedoch nur bei Patienten angewendet werden, bei denen von einem IgE-(Immunglobulin E-)vermittelten Asthma ausgegangen werden kann. Es sind dabei sowohl die Angaben der Fachinformation als auch der Therapiehinweis zu Omalizumab zu beachten³.

Als weitere Option der Therapieeskalation wird in der GINA-Leitlinie in der Stufe 5 die zusätzliche Gabe von oralen Corticosteroiden (OCS) empfohlen, wobei diese aufgrund des vor allem in der längerfristigen Gabe bekannten ungünstigen Nebenwirkungsprofils in der niedrigst-wirksamen Dosis und möglichst als zeitlich begrenzte Medikation empfohlen wird. Patienten sollen über potentielle Nebenwirkungen informiert werden und zum Risiko einer Corticosteroid-induzierten Osteoporose überwacht werden. Darüber hinaus ist bei der Behandlung des Asthmas mit OCS darauf zu achten, dass die Dosierung von OCS die Cushing-Schwelle möglichst nicht dauerhaft überschreitet. Eine Behandlung von Exazerbationen ist davon abzugrenzen. Eine Therapie mit OCS ist im Vergleich zu den anderen genannten Wirkstoffen - sofern diese geeignet sind - nicht als zu präferierende Therapieoption anzusehen.

Darüber hinaus empfiehlt die GINA-Leitlinie bei Patienten mit schwerem, eosinophilem Asthma eine Therapieeskalation mittels Anti-Interleukin-5 Behandlung.

Für den Wirkstoff Mepolizumab aus dieser Wirkstoffgruppe konnte im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nur bei einer speziellen Teilpopulation (Patienten mit schwerem, refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden) ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt werden. Mepolizumab wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsge-

² Global Initiative for Asthma (GINA): "Global strategy for asthma management and prevention", Update 2017.

³ Fachinformation Xolair® und Therapiehinweis zu Omalizumab (Beschluss vom 17. Dezember 2015).

biet bestimmt. Darüber hinaus stellt das Arzneimittel eine in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoption dar, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Reslizumab wie folgt bewertet:

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Reslizumab bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma legte der pharmazeutische Unternehmer die multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studien C38072/3082 (3082) und C38072/3083 (3083) vor. Die Studien wurden nach einem vergleichbaren Protokoll durchgeführt und untersuchten dabei die zusätzliche Gabe von Reslizumab in einer Dosierung von 3,0 mg/kg Körpergewicht im Vergleich zu Placebo über eine Behandlungsdauer von 52 Wochen. Die Behandlung der Patienten erfolgte jeweils als Infusion aller 4 Wochen und zusätzlich zur bereits bestehenden und seit mindestens 30 Tagen vor Screening stabilen Asthmadikation (mit oder ohne dauerhafter OCS-Therapie in einer täglichen Dosierung ≤ 10 mg Prednison oder Äquivalent). Eine Anpassung im Studienverlauf der bestehenden Medikation und dessen Dosierung war in den Studienprotokollen nicht vorgesehen (Abweichungen hinsichtlich der OCS-Therapie siehe Ausführungen unten).

Eingeschlossen wurden Patienten zwischen 12 und 75 Jahren mit bestätigter Asthmad Diagnose, die eine Eosinophilenzahl im Blut von mindestens 400 Zellen/ μ l vor Studienbeginn aufwiesen. Die Patienten sollten dabei trotz bereits bestehender Therapie, welche ICS enthielt, ein unkontrolliertes Asthma mit einem ACQ⁴-Score von mindestens 1,5 aufweisen und im Vorjahr mindestens eine Exazerbation erlitten haben, die eine Behandlung mit OCS erforderte.

Die Patienten erhielten während der gesamten Studiendauer neben der Studienmedikation ihre bereits bestehende Asthmathherapie. Notfallmedikation stand den Patienten wenn nötig zur Verfügung. Darüber hinausgehende Asthma-Medikation wie Cromoglycinsäure, Leukotrienrezeptorantagonisten, OCS oder Tiotropium war laut Protokoll nur erlaubt, wenn diese seit mindestens 30 Tagen vor Screening in der stabilen Asthmadikation enthalten waren. O-

⁴ ACQ: Asthma Control Questionnaire, ein Score über 1,5 deutet auf eine unzureichende Asthmakontrolle hin.

malizumab war in den Studien weder als Begleitmedikation noch als mögliche Therapieoption erlaubt. Tiotropium war zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht für die Indikation „Asthma“ zugelassen⁵ und stand als mögliche Therapieoption nicht zur Verfügung.

Da die Zulassung von Reslizumab erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma umfasst, welche trotz hoher Dosen an ICS und einem weiteren Controller unkontrolliert sind, jedoch in den Studien auch Patienten ab 12 Jahren eingeschlossen wurden, die auch bereits mit mittleren Dosen an ICS als Vortherapie bzw. auch keine LABA als weiteren Controller erhielten, stellt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier nur die relevante Teilpopulation dar (insgesamt 284 Patienten, ca. 32 % (3082) bzw. 28 % (3083) der jeweiligen Studienpopulation).

Die Patienten wiesen bei Studieneinschluss ein schweres eosinophiles Asthma gemäß den Stufen 4 und 5 der GINA-Leitlinie vor, welches trotz bereits bestehender Therapie aus bereits hohen ICS-Dosen⁶ und LABA weiterhin unkontrolliert blieb. Die für die Bewertung relevanten Teilpopulationen hatten in der Studie 3082 einen mittleren ACQ-Score⁴ von 3,0 und in der Studie 3083 von 2,6 mit einer mittleren Anzahl von Exazerbationen in den vergangenen 12 Monaten von 2,2 in der Studie 3082 bzw. 2,3 in der Studie 3083. Dabei erhielten zu Studienbeginn 57 Patienten (etwa 20 % der Patienten aus beiden Studien⁷) eine dauerhafte OCS-Therapie.

In den Leitlinien wird sowohl in der Stufe 4 als auch in der Stufe 5 die zusätzliche Therapie mit Tiotropium empfohlen und deshalb im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Therapieoption zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA benannt. Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studien (04/2011 bis 03/2014) war Tiotropium jedoch noch nicht zugelassen⁵. Da laut Studienprotokoll die Fortführung einer bestehenden Therapie mit Tiotropium jedoch erlaubt war, wurden in den Studien einzelne Patienten eingeschlossen, die bereits vor Studienbeginn und auch während der Studie mit Tiotropium behandelt wurden (Anteil ca. 9 % in beiden Studien). Den Patienten stand jedoch Tiotropium als regelhafte Therapieoption nicht zur Verfügung. Auch wenn seitens der Stellungnehmer angeführt wurde, dass Tiotropium bei Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma eine eher untergeordnete Rolle spielen würde, so wird die Gabe von Tiotropium doch in den Leitlinien bei schwerem Asthma zusätzlich zu ICS und LABA empfohlen. Insgesamt verbleibt damit eine Unsicherheit hinsichtlich einer adäquaten Behandlung bzw. Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Tiotropium sowie hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studien auf die aktuelle Versorgungssituation.

Als weitere Therapieoption im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde Omalizumab für Patienten mit IgE-vermitteltem Asthma bestimmt (zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA und ggf. OCS), jedoch stand Omalizumab in den Studien 3082 und 3083 nicht als Therapieoption zur Verfügung. So war eine Omalizumab-Gabe 6 Monate vor Studienbeginn sowie während der Studien nicht erlaubt. In seiner schriftlichen Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer Daten vor, die zeigen, dass in der Studie 3082 im Reslizumab-Arm 63 % und im Kontrollarm 55 % der Patienten einen erhöhten IgE-Titer aufwiesen und damit entsprechend der Zulassung von Omalizumab grundsätzlich für eine Omalizumab-Gabe geeignet wären. Laut Unternehmer liegen diese Daten jedoch nicht für die Studie 3083 vor. Neben den IgE-Titern gelten für Omalizumab jedoch noch weitere Zulassungsvoraussetzungen: Es muss sich um Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma

⁵ Die Zulassung für Tiotropium für die Indikation „Asthma“ wurde im September 2014 erteilt.

⁶ entsprechend GINA-Leitlinie sowie den entsprechenden Fachinformationen.

⁷ Patienten mit einer dauerhaften OCS-Therapie zu Studienbeginn: 16 % vs. 34 % bzw. 17 % vs. 12 % (Reslizumab- vs. Kontrollarm in der Studie 3082 bzw. 3083).

handeln, die einen positiven Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen. Da diese Informationen ebenfalls nicht vorliegen, bleibt unklar, ob und inwieweit die Patienten mit erhöhten IgE-Titer diese Voraussetzungen erfüllt hätten. Zudem gehen die Stellungnehmer davon aus, dass sich die beiden Krankheitsbilder nur wenig überlappen.

Insgesamt ist unklar, für wie viele der eingeschlossenen Patienten Omalizumab als eine Therapieoption auch unter Berücksichtigung des Therapiehinweises³ infrage gekommen wäre, jedoch wäre es entsprechend der Empfehlungen der GINA-Leitlinie sowie der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig gewesen, den Patienten Omalizumab als Therapieoption für Patienten mit eosinophilem und gleichzeitig IgE-vermitteltem Asthma der Studie zur Verfügung zu stellen.

Die Gabe von OCS erfolgt laut Leitlinien als Eskalationsbehandlung bei Verschlechterung der Asthma-Symptome bzw. bei Auftreten einer Exazerbation. Zur Behandlung einer akuten Exazerbation wird eine OCS-Gabe in höherer Dosierung über wenige Tage empfohlen. Eine darüber hinaus dauernde OCS-Gabe mit niedrigerer Dosierung über mehrere Wochen bis Monate kann jedoch eine Therapieoption für Patienten in der Therapiestufe 5 gemäß GINA-Leitlinie sein, auch wenn diese Behandlung nicht für alle Patienten in Frage kommt. Ziel der Therapie ist es dabei, aufgrund der bekannten ungünstigen Nebenwirkungen der OCS insbesondere bei längerfristiger Gabe, diese so gering wie nötig ($\leq 7,5$ mg Prednison oder äquivalent) zu dosieren und die Therapie sobald wie möglich ausschleichend abzusetzen. Wie bereits ausgeführt, war jedoch in beiden Studienprotokollen keine Anpassung der bestehenden Medikation noch dessen Dosierung am Studienbeginn bzw. -verlauf vorgesehen, sodass auch die Therapieoption einer dauerhaften OCS-Gabe mit dem Ziel einer Prävention von zukünftigen Exazerbationen für Patienten mit unkontrolliertem Asthma, die für eine solche OCS-Gabe geeignet gewesen bzw. in Frage gekommen wäre, gemäß Studienprotokollen nicht zur Verfügung stand. Allerdings geht der G-BA davon aus, dass eine dauerhafte OCS-Therapie nicht für alle Patienten in Frage kommt. So stellten auch die Stellungnehmer deutlich heraus, dass eine dauerhafte OCS-Therapie keine präferierte Therapieoption sei und eine Initiierung dieser Therapie immer in Abwägung des Nutzens und der Nebenwirkungen gemeinsam mit dem Patienten zu entscheiden sei. Unbenommen dessen wäre es jedoch aus Sicht des G-BA erforderlich gewesen, die Therapieoption einer dauerhaften OCS-Therapie in niedriger Dosis zumindest allen Patienten in der Studie grundsätzlich anzubieten und damit einen entsprechenden Einsatz von OCS im Rahmen der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patienten zu ermöglichen.

Wie bereits ausgeführt erhielten zu Studienbeginn etwa ein Fünftel der Patienten und damit 57 Patienten der beiden Studien eine dauerhafte OCS-Therapie. Aus den Daten des Dossiers sowie der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers geht hervor, dass die bereits bestehende OCS-Therapie bei 26 der 57 Patienten erhöht wurde (ca. 46 % der Patienten in beiden Studien: 39 % vs. 54 % bzw. 20 % vs. 63 %, jeweils im Reslizumab- vs. Kontrollarm in der Studie 3082 bzw. 3083), wobei die Dauer der Behandlung in den Studien 3082 bzw. 3083 im Median 84,0 vs. 282,0 Tage bzw. 252,5 vs. 193,0 Tage jeweils im Reslizumab- vs. Kontrollarm betrug.

Vor Studieneinschluss erhielten somit etwa 80 % der Patienten keine dauerhafte OCS-Therapie. Im Laufe der Studien wurde bei 108 Patienten eine OCS-Therapie initiiert (ca. 38 % der Patienten in beiden Studien: 41 % vs. 38 % bzw. 31 % vs. 41 %, jeweils im Reslizumab- vs. Kontrollarm in der Studie 3082 bzw. 3083). Bei diesen Patienten, bei denen eine OCS-Therapie initiiert wurde, betrug die Dauer der OCS-Behandlung im Median 11 Tage (10 vs. 12 Tage jeweils im Reslizumab- vs. Kontrollarm in beiden Studien).

Insgesamt zeigen die Daten, dass bei insgesamt 134 Patienten (ca. 47 % der Patienten in beiden Studien, 42 % im Reslizumab-Arm vs. 52 % im Kontrollarm) entweder eine Erhöhung der bereits bestehenden OCS-Therapie bzw. eine Initiierung einer OCS-Therapie in den Studien erfolgte.

Aus den vorgelegten Studien und aus den Angaben im Dossier liegen keine detaillierten Angaben vor, ob die Initiierung oder die Dosiserhöhung einer OCS-Behandlung aufgrund von akuten Exazerbationen oder im Sinne einer verbesserten Symptomkontrolle eingesetzt wurden. Auch wenn der G-BA davon ausgeht, dass eine OCS-Erhaltungstherapie nicht für alle Patienten in Frage kommt, wäre es erforderlich gewesen, für die Patienten, die vor Studienbeginn nicht mit OCS behandelt wurden, aber laut Anwendungsgebiet ein schweres unkontrolliertes eosinophiles Asthma vorwiesen, es in den Studien zu ermöglichen, eine niedrig-dosierte OCS-Gabe gemäß GINA anzubieten.

Zusammengenommen kann aus diesem Grund nicht zweifelsfrei davon ausgegangen werden, dass in der Studie die Therapieoptionen gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA mit OCS, aber auch mit Tiotropium bzw. ggf. Omalizumab ausgeschöpft wurden, um einerseits die Symptome der Patienten adäquat zu behandeln und andererseits einen geeigneten und fairen Vergleich für die Nutzenbewertung vorzulegen.

Da jedoch ein relevanter Anteil der Patienten in den Studien 3082 und 3083 vor Studienbeginn regelmäßig auf die Gabe von OCS zur Kontrolle des Asthmas angewiesen waren, und bei diesen Patienten auch im Studienverlauf die Dosis der OCS angepasst wurde, werden im Folgenden basierend auf den vorgelegten Studiendaten hinsichtlich der OCS-Anwendung zwei Patientenpopulationen unterschieden:

zu a) Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Corticosteroiden behandelt werden:

Basierend auf den vorgelegten Daten der Studien 3082 und 3083 wird davon ausgegangen, dass bei mindestens der Hälfte der Patienten, die vor Studienbeginn nicht regelmäßig mit OCS behandelt wurden, aber bei denen im Laufe der Studien eine OCS-Therapie initiiert wurde, diese Behandlung aufgrund akuter Exazerbationen erhielten. Für diese Patienten war eine darüber hinaus gehende Therapieeskalation mit OCS, also eine Initiierung einer kurzfristigen OCS-Gabe zur präventiven Vermeidung von Exazerbationen, oder eine zusätzliche Gabe von Tiotropium bzw. ggf. Omalizumab in beiden Studienprotokollen nicht vorgesehen. Diese Patienten wiesen jedoch auch zu Studienbeginn ein unkontrolliertes Asthma auf und es wäre notwendig gewesen, im Studienprotokoll die Möglichkeit der Initiierung einer kurzfristigen OCS-Gabe zur präventiven Vermeidung von Exazerbationen – sofern geeignet – im Laufe der Studien für die Patienten, die ein unkontrolliertes Asthma aufwiesen aber vor Studienbeginn nicht regelmäßig mit OCS behandelt wurden, anzubieten.

Vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten insbesondere hinsichtlich dieser fehlenden Therapieeskalationsmöglichkeiten wird die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patienten, die vor Studienbeginn nicht mit OCS behandelt wurden, aber laut Anwendungsgebiet ein schweres unkontrolliertes eosinophiles Asthma vorwiesen, als nicht hinreichend angesehen. Dies beinhaltet die fehlende Möglichkeit der Eskalation mittels OCS, einer Therapieinitiierung mit Tiotropium und mit Omalizumab.

Damit sind die vorgelegten Daten der Studien 3082 und 3083 für „Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist, und die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“ (Patientenpopulation a) für eine Ableitung eines Zusatznutzens von Reslizumab gegenüber

der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet und können für diese Patienten nicht herangezogen werden.

Fazit:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Reslizumab zur Behandlung (Add-on-Therapie) von erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, welche trotz hoher Dosen an inhalativen Corticosteroiden und einem weiteren Controller unkontrolliert sind, legte der pharmazeutische Unternehmer die Studien 3082 und 3083 vor.

Zusammengenommen wird aufgrund der fehlenden Therapiemöglichkeiten in den beiden Studien mittels OCS, Tiotropium bzw. ggf. Omalizumab, die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht hinreichend angesehen. Damit ist für die Patientenpopulation a) „Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist, und die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“, ein Zusatznutzen von Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

zu b) Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden:

Zu Studienbeginn erhielten in den Studien 3082 und 3083 insgesamt etwa 20 % der Patienten sowohl im Kontrollarm als auch im Reslizumab-Arm bereits eine dauerhafte Therapie mit OCS. Die vorgelegten Daten zeigen, dass bei ca. 46 % dieser Patienten die bereits bestehende OCS-Therapie im Studienverlauf weiter erhöht wurde, wobei diese Erhöhungen deutlich häufiger im Kontrollarm vorgenommen wurden (39 % vs. 54 % bzw. 20 % vs. 63 % der Patienten die bereits zu Studienbeginn eine OCS-Therapie erhielten, jeweils im Reslizumab- vs. Kontrollarm in der Studie 3082 bzw. 3083). Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass zumindest bei einem Teil der Patienten eine OCS-Therapie als Eskalation während der Studie initiiert wurde.

Der G-BA sieht die zweckmäßige Vergleichstherapie zumindest in dieser Patientengruppe mit schwerem unkontrollierten eosinophilem Asthma, die bereits vor Studienbeginn zusätzlich zu ihrer Erhaltungstherapie regelmäßig auf die Gabe von OCS zur Kontrolle des Asthmas angewiesen war, als ausreichend adäquat umgesetzt an. Aus den vorgelegten Daten geht hervor, dass bei diesen Patienten die bereits bestehenden OCS-Dosen im Studienverlauf angepasst und erhöht wurden. Wie bereits ausgeführt, bestand jedoch in den Studien nicht die Möglichkeit einer Therapieinitiierung mit Tiotropium, aber auch eine Omalizumab-Therapie war ausgeschlossen.

Zusammengenommen kann auch für diese Patientenpopulation nicht ausgeschlossen werden, dass eine über die in der Studie vorgesehenen und erlaubten Therapiemöglichkeiten hinausgehende Therapieeskalation mit OCS, aber insbesondere auch Tiotropium bzw. ggf. auch mit Omalizumab nötig gewesen wäre, um eine adäquate Behandlung der Patienten gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermöglichen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass die Therapieoption OCS für diese Patienten weitgehend ausgeschöpft war und somit trotz der beschriebenen Unsicherheiten die beiden Studien 3082 und 3083 für die Bewertung des Zusatznutzens von Reslizumab für die Patientenpopulation b) „Patienten, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“ herangezogen werden kann. Ergänzend werden die Ergebnisse der

gesamten Studienpopulation⁸ dargestellt. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist mit großen Unsicherheiten in Bezug auf die vorliegend betrachtete Patientenpopulation behaftet.

Zu den Ergebnissen für die relevante Studienpopulation⁸ der Studien 3082 und 3083:

Mortalität – Gesamtmortalität

In den beiden Studien traten jeweils in beiden Studienarmen keine Todesfälle auf.

Morbidität

Klinische Asthmaexazerbationen (CAE)

Der Endpunkt „klinische Asthmaexazerbationen“ wurde operationalisiert als Notfallbehandlung aufgrund von asthmatischen Beschwerden: ungeplanter Arztbesuch, Notaufnahme oder Hospitalisierung, dabei wurden zum einen die Anzahl der Exazerbationen und die mittlere Rate der Exazerbationen ermittelt. Es traten dabei für die relevante Studienpopulation im Reslizumab-Arm in beiden Studien weniger Exazerbationen auf, jedoch waren diese Ergebnisse nicht statistisch signifikant unterschiedlich vgl. mit dem Kontrollarm (24 % vs. 34 % der Patienten in der Studie 3082, 17 % vs. 23 % der Patienten in der Studie 3083). Die mittlere Rate der Exazerbationen⁹ betrug 0,30 vs. 0,53 in der Studie 3082 und 0,24 vs. 0,38 in der Studie 3083 (jeweils Reslizumab- vs. Kontrollarm). In den Einzelstudien sind die Ergebnisse nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen, jedoch zeigt sich in der Metaanalyse, dass die mittlere Exazerbationsrate durch die zusätzliche Gabe von Reslizumab statistisch signifikant reduziert werden konnte (rate ratio 0,58, 95 %-KI [0,35; 0,97], p = 0,038).

Da jedoch nicht davon ausgegangen werden kann, dass die Patienten in der Studie eine Therapie ihres unkontrollierten Asthmas gemäß den Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA erhielten, sich jedoch die Behandlung direkt auf die Ergebnisse des Endpunktes „klinische Asthmaexazerbationen“ auswirkt, kann dieser Endpunkt nicht valide im Sinn eines Zusatznutzens interpretiert werden.

Erhöhung der Dosis der bestehenden OCS-Therapie während der Studien

Wie bereits ausgeführt erhielten zu Studienbeginn etwa ein Fünftel der Patienten und damit 57 Patienten der beiden Studien eine dauerhafte OCS-Therapie. Aus den Daten des Dossiers sowie der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers geht hervor, dass die bereits bestehende OCS-Therapie bei 26 der 57 Patienten erhöht wurde (ca. 46 % der Patienten in beiden Studien: 39 % vs. 54 % bzw. 20 % vs. 63 %, jeweils im Reslizumab- vs. Kontrollarm in der Studie 3082 bzw. 3083). Aus Sicht des G-BA und unterstützt durch die klinischen Experten ist die Vermeidung von OCS, im Sinne einer Verringerung der Dosis sowie einer Verkürzung oder Vermeidung einer OCS-Therapie, ein relevantes Ziel der Therapie des schweren Asthmas. Da die Anzahl an Patienten, die eine Dosiserhöhung von OCS benötigten, in den Reslizumab-Armen deutlich niedriger war als im Kontrollarmen der Studien 3082 und 3083, und damit durch Reslizumab potentiell schwerwiegende Nebenwir-

⁸ Entspricht der zulassungsrelevanten Teilpopulation der Studien: insgesamt 284 Patienten, ca. 32 % (3082) bzw. 28 % (3083) der jeweiligen Studienpopulation.

⁹ Die adjustierte Raten und Rate Ratios wurden durch ein Negativ-Binominal-Regression bestimmt, vermutlich mit Behandlungsgruppe und Stratifikationsfaktoren der Randomisierung (Anwendung von OCS und geographische Region zu Studienbeginn) als Modellfaktoren und die logarithmische Nachbeobachtungszeit als Off-Set-Variable.

kungen der OCS vermieden bzw. reduziert werden können, kann ein Zusatznutzen von Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie anerkannt werden.

Auch wenn der Endpunkt „klinische Asthmaexazerbationen“ nicht zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen werden kann, stützt dessen Ergebnis den Vorteil von Reslizumab hinsichtlich der Erhöhung der OCS-Dosen bei Patienten, die bereits vor Studienbeginn zusätzlich zu ihrer Erhaltungstherapie regelmäßig auf die Gabe von OCS zur Kontrolle des Asthmas angewiesen waren. Basierend auf diesen Daten lässt sich ein geringer Zusatznutzen von Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Asthma Control Questionnaire (ACQ) und Asthma Symptom Utility Index (ASUI)

Die Morbidität wurde außerdem anhand der Fragebögen ACQ und ASUI erhoben. Der ACQ bildet die Asthmakontrolle ab, wobei in der reduzierten Version ACQ-5 die beiden Fragen bzgl. des FEV1 sowie der Nutzung von Notfallmedikation nicht enthalten sind. Der ASUI erhebt die Häufigkeit und Schwere von Asthmasymptomen.

Beide Endpunkte wurden „zum individuellen Studienende¹⁰“ und „über 52 Wochen¹¹“ analysiert, jedoch können die Ergebnisse nicht valide interpretiert werden. Dies resultiert aus dem Vorgehen in den Studien bei der Erhebung der Symptom- und Lebensqualitätsendpunkte mittels „Asthma Control Questionnaire (ACQ)“, „Asthma Symptom Utility Index (ASUI)“ und „Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)“. In die Auswertung dieser wurden Patienten explizit ausgeschlossen, wenn diese innerhalb der letzten 7 Tage vor Erhebung dieser Endpunkte eine zusätzliche Gabe von LABA, LAMA oder OCS erhielten, sofern diese nicht bereits zu Studienbeginn genommen wurden. Damit flossen in die Auswertungen nur Patienten ein, die keine Anpassung ihrer Therapie erhalten haben. Daten für die anderen Patienten liegen nicht vor.

Darüber hinaus zeigen die Auswertungen der stetigen Daten für die Endpunkt ASUI und ACQ-5 für die Teilpopulationen der „Patienten mit OCS zu Studieneinschluss“ je nach Auswertungsart (Analyse zum individuellen Studienende oder Analyse über 52 Wochen) sehr unterschiedliche Ergebnisse¹² und weisen auf eine fehlende Robustheit der Ergebnisse in dieser Teilpopulation hin. Aus den vorgelegten Unterlagen ist nicht zu entnehmen, ob auch für die sehr kleine Patientenpopulation mit „OCS zu Studieneinschluss“ die präspezifizierten Modelle ggf. mit Verzicht auf einzelne Kovariablen angewendet wurde und ob diese Modelle zu validen Ergebnissen geführt haben. Die Auswertungen der stetigen Daten für die Teilpopulation der Patienten mit OCS zu Studieneinschluss sind aus diesem Grund nicht sinnvoll interpretierbar.

Insgesamt ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Endpunkte „Asthma Control Questionnaire (ACQ)“ und „Asthma Symptom Utility Index (ASUI)“.

¹⁰ Die Analyse zum individuellen Studienende basiert auf einem präspezifizierten ANCOVA-Modell (ANCOVA: Analysis of Covariance) mit den fixen Effekten „Behandlung“, „OCS-Anwendung zu Studienbeginn“ und „geographischer Region“ sowie der Kovariable „Wert zu Studienbeginn“. Das Studienende war definiert als der Zeitpunkt der letzten patientenindividuellen Beobachtung.

¹¹ Präspezifizierte MMRM-Auswertung (MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen) mit den fixen Effekten für „Behandlung“, „OCS-Anwendung zu Studienbeginn“, „geographischer Region“, „Visite“, „Interaktion von Behandlung und Visite“ sowie den Kovariaten „Wert zu Studienbeginn“ und „Patient als zufälliger Effekt“.

¹² Ergebnisse siehe Tabelle 4 des IQWiG-Addendums A17-22 vom 8. Juni 2017.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)

Die Lebensqualität wurde anhand des Fragebogens AQLQ erhoben, welcher vier Domänen erfasst: Symptome, Einschränkung der Aktivität, emotionale Funktion und Umweltreize. Die Beurteilung der Beeinträchtigung erfolgt auf einer 7-Punkte-Skala, wobei der Gesamtscore der Mittelwert aus allen 32 Antworten des Fragebogens ist. Der Endpunkt wurde anhand einer Responderanalyse erhoben, welche Patienten mit einer Verbesserung um 0,5 Punkte zum jeweiligen patientenindividuellen Studienende¹⁰ erfasste.

Wie bereits bei den Endpunkten „ACQ“ und „ASU“ beschrieben, können die Ergebnisse nicht valide interpretiert werden und es ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Endpunkt Lebensqualität.

Nebenwirkungen

SUE¹³

Nach 52 Wochen traten in der relevanten Teilpopulation der Studie 3082 bei 6 % der Patienten im Reslizumab-Arm und bei 16 % der Patienten im Kontrollarm ein schwerwiegendes UE auf. Diese Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant unterschiedlich. In der Studie 3083 traten in beiden Armen bei 10 % der Patienten ein SUE auf. Auch für die Teilpopulation der Patienten mit OCS zu Studienbeginn waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zu beobachten. Aus diesen Ergebnissen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder größeren Schaden von Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Abbruch wegen UE¹³

Insgesamt brachen in der relevanten Teilpopulation zwischen 3 - 5% der Patienten in beiden Behandlungsgruppen der Studien aufgrund eines UE die Studie ab. Es zeigen sich dabei keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, ebenso wenig in der Teilpopulation der Patienten mit OCS zu Studienbeginn, und damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder größeren Schaden von Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Unbenommen dessen, dass aufgrund der Vorgaben im Studienprotokoll auch für Patienten, mit schwerem unkontrollierten eosinophilem Asthma, die bereits zu Studienbeginn regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt wurden, nicht die vollumfängliche Möglichkeit bestand, bei Bedarf eine patientenindividuelle Therapieeskalation einzuleiten, wird davon ausgegangen, dass zumindest bei diesen Patienten hinsichtlich der Gabe von OCS eine ausreichend adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte. Insgesamt kann aber auch für diese Patientenpopulation nicht ausgeschlossen werden, dass Therapiemöglichkeiten mit Tiotropium bzw. ggf. auch mit Omalizumab nötig gewesen wären, um eine adäquate Behandlung der Patienten zu ermöglichen und es verbleiben Unsicherheiten hinsichtlich der korrekten Umsetzung zweckmäßige Vergleichstherapie.

Zusammengenommen verbleiben aufgrund der genannten Unsicherheiten bzgl. einer adäquaten Umsetzung der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie große Un-

¹³ Laut Angabe des pharmazeutischen Unternehmers enthält dieser Endpunkt keine Asthmaverschlechterung.

sicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Studien 3082 und 3083 und die Aussagewahrscheinlichkeit wird daher als Anhaltspunkt eingestuft.

Fazit:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Reslizumab zur Behandlung (Add-on-Therapie) von erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, welche trotz hoher Dosen an inhalativen Corticosteroiden und einem weiteren Controller unkontrolliert sind, werden grundsätzlich die Studien 3082 und 3083 herangezogen.

Für die Patientenpopulation b) „Patienten, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“ wird davon ausgegangen, dass die Therapiemöglichkeit mit OCS weitgehend ausgeschöpft war. Auch wenn aufgrund der Vorgaben in den Studienprotokollen auch bei dieser Teilpopulation nicht die vollumfängliche Möglichkeit bestand, bei Bedarf eine patientenindividuelle Therapieeskalation, die Tiotropium bzw. auch ggf. Omalizumab beinhalten würde, einzuleiten, wird davon ausgegangen, dass diese Patienten ausreichend adäquat gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie und leitliniengerecht behandelt wurden. Somit können trotz der beschriebenen Unsicherheiten die vorgelegten Daten der Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Reslizumab für die Patientenpopulation b) herangezogen werden.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Studien 3082 und 3083 für die Patientengruppe b) keine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere keine Abschwächung schwerwiegender Symptome, keine moderate Verlängerung der Lebensdauer, keine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder keine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Reslizumab für diese Teilpopulation auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein.

Aus Sicht des G-BA und insbesondere auch vor dem Hintergrund der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen der klinischen Experten ist die Vermeidung von OCS ein relevantes Ziel in der Therapie des schweren Asthmas. Der G-BA stellt daher aufgrund der deutlich geringeren Patientenanzahl im Reslizumab-Arm, die eine Erhöhungen der OCS-Dosen benötigten, und die dadurch entstehende potentielle Vermeidung bzw. Reduktion von schwerwiegenden Nebenwirkungen der OCS, einen geringen Zusatznutzen von Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden, fest. Der Endpunkt „klinische Asthmaexazerbationen“ ist nicht valide interpretierbar, das Ergebnis wird jedoch ergänzend herangezogen. Darüber hinaus gehende patientenrelevante Endpunkte zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung und des Addendums sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA für Reslizumab „zur Behandlung (Add-on-Therapie) von erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, welche trotz hoher Dosen an inhalativen Corticosteroiden und einem weiteren Controller unkontrolliert sind, und die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“ (Patientenpopulation

b) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Reslizumab findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen.

Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Dabei soll das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen werden, die zuvor vom G-BA gemäß 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO bestimmt wird. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Reslizumab als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist, legte der pharmazeutische Unternehmer die zwei Studien 3082 und 3083 vor. Um Patienten mit einem schweren Asthma zu behandeln stellt insbesondere Tiotropium eine bedeutende therapeutische Option dar. Für Patienten mit IgE-vermitteltem Asthma steht Omalizumab zur Verfügung. Eine weitere Therapiemöglichkeit für einen Teil der Patienten ist die Behandlung mit OCS. Die Übertragbarkeit der vorgelegten Evidenz auf die Versorgungsrealität ist mit großen Unsicherheiten behaftet, da die genannten Therapieoptionen in den Studien nicht oder nicht ausreichend zur Verfügung standen. Da zum Zeitpunkt der Studienplanung und -durchführung Tiotropium nicht zugelassen war, stand es in den Studien als Therapieoption nicht regelhaft zur Verfügung. Dies entspricht jedoch nicht der jetzigen Versorgungsrealität. Vor dem Hintergrund, dass der G-BA unter anderem Tiotropium als zweckmäßige Vergleichstherapie für dieses Anwendungsgebiet bestimmt hat und Tiotropium im Gegensatz zu Omalizumab auch für einen Großteil der Patienten bei schwerem eosinophilem Asthma eine mögliche Therapieoption ist, erachtet der G-BA es als sachgerecht, den Beschluss über den Zusatznutzen von Reslizumab zu befristen. Da bei der Patientenpopulation a) „Patienten, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“, aus den beschriebenen Gründen die vorgelegten Studien 3082 und 3083 nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden konnten, ermöglicht die Befristung dem Unternehmer damit eine neue Studie vorzulegen, in der insbesondere das zu bewertende Arzneimittel Reslizumab bei Patienten unter Berücksichtigung aller Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vergleichend untersucht wird. Der G-BA erachtet hierfür eine Frist von 3 Jahren als angemessen.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Reslizumab aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

Gemäß § 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Reslizumab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein erneutes Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Reslizumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zur Patientenzahl zugrunde. Insgesamt ist die Herleitung der Zahlen plausibel, dennoch sind diese Zahlen aufgrund der fraglichen Übertragbarkeit des Anteils an Patienten mit schwerem Asthma auf den deutschen Versorgungskontext mit Unsicherheiten behaftet.

Die hergeleiteten Patientenzahlen weichen darüber hinaus von denen im Beschluss von Mepolizumab vom 21. Juli 2016 deutlich ab. Diese Diskrepanz kann nicht abschließend geklärt werden, es wird jedoch vermutet, dass die Herleitung der Zahlen anhand von unterschiedlichen Quellen, einer konservativeren Schätzung des Anteils an Patienten mit schwerem Asthma, einer unterschiedlichen Operationalisierung der Berechnung des Anteils an Patienten mit unkontrolliertem Asthma und erhöhten Eosinophilenwerten (bei Mepolizumab wurde dies gemeinsam betrachtet) sowie die etwas andere Definition der Zielpopulationen zurückzuführen ist. Dabei sind für Reslizumab zum einen die Einschränkung der Zulassung auf hochdosierte inhalative Corticosteroide und zum anderen die unterschiedlichen Schwellenwerte der Eosinophilenzahl in den zugrunde liegenden Studien zu nennen (≥ 400 Eosinophile je μl Blut und $\geq 3\%$ Eosinophile im Sputum bei Reslizumab vs. ≥ 150 Eosinophile je μl Blut zu Behandlungsbeginn oder ≥ 300 Eosinophile je μl Blut innerhalb der letzten 12 Monate bei Mepolizumab). Damit erscheinen die im Vergleich zum Mepolizumab-Beschluss geringeren Patientenzahlen plausibel.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu CINQAERO® (Wirkstoff: Reslizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Juni 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003912/WC500212250.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 1. Juni 2017).

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Stückzahl wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder ggf. kürzer ist.

Laut Fachinformation wird Reslizumab einmal alle vier Wochen intravenös appliziert.

Bei der Herleitung der Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde bei den inhalativen Corticosteroiden, langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika sowie ICS + LABA Fixkombinationen beispielhaft der jeweilig kostengünstigste Vertreter dargestellt.

Die Gabe von Prednison bzw. Prednisolon erfolgt entsprechend der GINA-Leitlinie² bei Stufe 5 in Form einer möglichst niedrigen Dosierung ($\leq 7,5$ mg/Tag Prednison oder äquivalent), wobei für die Herleitung der Kosten auf die Angaben in der Fachinformation zurückgegriffen wurde, die eine niedrige Erhaltungsdosis von 5 - 15 mg täglich empfiehlt. Da keine einheitliche oder empfohlene Therapiedauer besteht, wird bei Angaben zur Behandlungsdauer oder zur Anzahl der Behandlungen nur allgemein darauf verwiesen, dass diese patientenindividuell unterschiedlich ausfallen.

Die Gabe von Omalizumab erfolgt gemäß Fachinformation als subkutane Injektion alle 2 oder alle 4 Wochen in Abhängigkeit des vor Behandlungsbeginn gemessenen IgE-Basiswertes (I.E./ml) und des Körpergewichts (kg).

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Reslizumab	1x alle 4 Wochen	13	1	13
<i>ICS + LABA</i>				
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>				
Budesonid	1 Inhalation 2x täglich	kontinuierlich	365	365
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>				
Formoterol	1-2 Kapseln 2x täglich	kontinuierlich	365	365
<i>ICS+LABA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>				
Fluticason/ Vilanterol	1 Inhalation 1x täglich	kontinuierlich	365	365
<i>Orale Corticosteroide (OCS)</i>				
Prednison	1 - 3 Tabletten ¹⁴ 1x täglich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Prednisolon	1 - 3 Tabletten ¹⁴ 1x täglich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich

¹⁴ Entsprechend einer Wirkstärke von 5 mg und einer niedrigen Erhaltungsdosis (laut Fachinformation) von 5 – 15 mg täglich.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>				
Tiotropium	2 Hübe 1x täglich	kontinuierlich	365	365
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
<i>ICS + LABA</i>				
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>				
Budesonid	1 Inhalation 2x täglich	Kontinuierlich	365	365
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>				
Formoterol	1-2 Kapseln 2x täglich	Kontinuierlich	365	365
<i>ICS+LABA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>				
Fluticason/ Vilanterol	1 Inhalation 1x täglich	kontinuierlich	365	365
<i>Orale Corticosteroide (OCS)</i>				
Prednison	1 - 3 Tabletten ¹⁴ 1x täglich	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
Prednisolon	1 - 3 Tabletten ¹⁴ 1x täglich	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>				
Tiotropium	2 Hübe 1x täglich	kontinuierlich	365	365
<i>Anti-IgE-Antikörper</i>				
Omalizumab ¹⁵	1 Injektion alle 2 oder 4 Wochen	13 - 26	1	13 - 26

Verbrauch:

Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen (Tages-)Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

¹⁵ Entsprechend der Fachinformation sollte Omalizumab nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-(ImmunglobulinE-)vermittelten Asthma ausgegangen werden kann.

Laut Fachinformation soll Reslizumab in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert werden. Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 76,3 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“ angenommen. Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern für die Kostenberechnung unberücksichtigt. Bei einer empfohlenen Gabe von 3 mg/kg ergibt sich demnach ein Verbrauch von 228,9 mg Reslizumab pro Behandlungstag.

Für das inhalative Corticosteroid Budesonid wird bei schwerem Asthma eine mittlere Erhaltungsdosis von 800 täglich empfohlen. Die ggf. mögliche Maximaldosis von Budesonid von 1600 bzw. 2000 µg (als kurzzeitige Gabe) fließt nicht in die Kosten ein.

Für das langwirksame Beta-2-Sympathomimetikum Formoterol wird für Patienten mit persistierendem, mittelschwerem bis schwerem Asthma eine tägliche Erhaltungsdosis von 24 µg bis zu 48 µg empfohlen. Der Verbrauch wird aus dem Grund als Spanne angegeben. Gemäß Fachinformation können - falls notwendig - zusätzlich zur Erhaltungsdosis zusätzliche Inhalationen zur Erleichterung der Symptome angewendet werden, sodass die maximale Tagesdosis ggf. auf 6 Inhalationen erhöht werden kann. Diese mögliche Maximaldosis fließt nicht in die Kosten ein.

Für die Fixkombination Fluticason/Vilanterol wird in der Fachinformation entweder eine Erhaltungsdosis von 92/22 µg pro Tag, und insofern das Asthma mit dieser Dosis nicht kontrolliert werden kann, wird die höhere Dosis von 184/22 µg empfohlen. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die höhere Dosis indiziert ist.

Da die Omalizumab-Gabe in Abhängigkeit des IgE-Basiswertes und des Körpergewichts erfolgt, ergibt sich eine Spanne von 75 mg aller 4 Wochen bis 600 mg aller 2 Wochen.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung ¹⁶ (Einzeldosen ¹⁷)	Verbrauch pro Behandlungstag (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Einzeldosen)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Reslizumab	100 mg	1	228,9 mg	39
<i>ICS + LABA</i>				
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>				
Budesonid	400 µg	200	800 µg	730
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>				
Formoterol	12 µg	180	24 µg – 48 µg	730 - 1460
<i>ICS+LABA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>				
Fluticason/ Vilan-	184 / 22 µg	90	184/ 22 µg	365

¹⁶ Jeweils größte Packung bzw. kostengünstigste Stückelung.

¹⁷ Kapseln zur Inhalation (Pulverinhalator), Hübe (Druckgasinhalator), Fertigspritzen bzw. Infusionslösungen.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung ¹⁶ (Einzeldosen ¹⁷)	Verbrauch pro Behandlungstag (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Einzeldosen)
terol				
<i>Orale Corticosteroide (OCS)</i>				
Prednison	5 mg	100	5 – 15 mg	Patientenindividuell unterschiedlich
Prednisolon	5 mg	100	5 – 15 mg	Patientenindividuell unterschiedlich
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>				
Tiotropium	2,5 µg	180	5 µg	730
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>ICS + LABA</i>				
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>				
Budesonid	400 µg	200	800 µg	730
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>				
Formoterol	12 µg	180	24 µg – 48 µg	730 - 1460
<i>ICS+LABA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>				
Fluticason/ Vilanterol	184 / 22 µg	90	184/ 22 µg	365
<i>Orale Corticosteroide (OCS)</i>				
Prednison	5 mg	100	5 – 15 mg	Patientenindividuell unterschiedlich
Prednisolon	5 mg	100	5 – 15 mg	Patientenindividuell unterschiedlich
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>				
Tiotropium	2,5 µg	180	5 µg	730
<i>Anti-IgE-Antikörper</i>				
Omalizumab ¹⁵	75 mg 150 mg	1 10	75 mg 600 mg	13 104

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Absatz 1, 1a, 3a) und nach § 130 Absatz 1 SGB V, erhoben. Für die Beta-2-Sympathomimetika, inhalative Corticosteroide, ICS + LABA Fixkombinationen und oralen Corticosteroide wurde der jeweilige Festbetrag zugrunde gelegt.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Reslizumab	639,86 €	603,27€ [1,77€ ¹⁸ ; 34,82 € ¹⁹]
ICS + LABA		
<i>Inhalative Corticosteroide²⁰ (ICS, hochdosiert)</i>		
Budesonid	48,02 €	43,32 € [1,77 € ¹⁸ ; 2,93 € ¹⁹]
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika²⁰ (LABA)</i>		
Formoterol	83,67 €	76,15 € [1,77 € ¹⁸ ; 5,75 € ¹⁹]
<i>ICS+LABA Fixkombinationen²¹ (hochdosiert)</i>		
Fluticason/ Vilanterol (184/ 22 µg)	142,13 €	129,99 € [1,77 € ¹⁸ ; 10,37 € ¹⁹]
<i>Orale Corticosteroide²² (OCS)</i>		
Prednison	16,41 €	14,21 € [1,77 € ¹⁸ ; 0,43 € ¹⁹]
Prednisolon	15,10 €	13,00 € [1,77 € ¹⁸ ; 0,33 € ¹⁹]
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>		
Tiotropium	176,30 €	165,38 € [1,77 € ¹⁸ ; 9,15 € ¹⁹]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
ICS + LABA		
<i>Inhalative Corticosteroide²⁰ (ICS, hochdosiert)</i>		
Budesonid	48,02 €	43,32 € [1,77 € ¹⁸ ; 2,93 € ¹⁹]
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika²⁰ (LABA)</i>		
Formoterol	83,67 €	76,15 € [1,77 € ¹⁸ ; 5,75 € ¹⁹]

¹⁸ Rabatt nach § 130 SGB V.

¹⁹ Rabatt nach § 130a SGB V.

²⁰ Festbetrag Stufe II.

²¹ Festbetrag Stufe III.

²² Festbetrag Stufe I.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<i>ICS+LABA Fixkombinationen²¹ (hochdosiert)</i>		
Fluticason/ Vilanterol (184/ 22 µg)	142,13 €	129,99 € [1,77 € ¹⁸ ; 10,37 € ¹⁹]
<i>Orale Corticosteroide²² (OCS)</i>		
Prednison	16,41 €	14,21 € [1,77 € ¹⁸ ; 0,43 € ¹⁹]
Prednisolon	15,10 €	13,00 € [1,77 € ¹⁸ ; 0,33 € ¹⁹]
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>		
Tiotropium	176,30 €	165,38 € [1,77 € ¹⁸ ; 9,15 € ¹⁹]
<i>Anti-IgE-Antikörper</i>		
Omalizumab ¹⁵	263,67 € (75 mg, 1 FS ²³)	247,91 € [1,77 € ¹⁸ ; 13,99 € ¹⁹]
	4.840,00 € (150 mg, 10 FS ²³)	4.565,09 € [1,77 € ¹⁸ ; 273,14 € ¹⁹]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2017

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu

²³ Fertigspritzen.

einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Juni 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 13. Januar 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Reslizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 16. Januar 2017 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Reslizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. April 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 18. April 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 9. Mai 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 22. Mai 2017 statt.

Mit Schreiben vom 22. Mai 2017 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 8. Juni 2017 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 20. Juni 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Juli 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juni 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. Mai 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. Mai 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	30. Mai 2017 13. Juni 2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	20. Juni 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Juli 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. Juli 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Beschluss

**des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über
die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 SGB V -
Reslizumab**

Vom 6. Juli 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Juli 2017 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 15. Juni 2017 (BAnz AT 17.07.2017 B3), wie folgt zu ändern:

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

Reslizumab

Beschluss vom: 6. Juli 2017

In Kraft getreten am: 6. Juli 2017

BAnz AT 28.07.2017 B3/ Berichtigung BAnz AT 21.08.2017 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. August 2016):

CINQAERO wird angewendet als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist (siehe Abschnitt 5.1).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

eine patientenindividuelle Therapieeskalation:

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

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

- a) Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Corticosteroiden behandelt werden:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Ergebnisse der relevanten Studienpopulation¹ der Studien 3082 und 3083:

Endpunkt-kategorie Endpunkt Studie	Interventionsgruppe Reslizumab zusätzlich zur Basistherapie		Kontrollgruppe Placebo zusätzlich zur Basistherapie		Intervention vs. Kontrolle		
Mortalität							
Gesamt-mortalität	N	Patienten mit Er- eignis n (%)	N	Patienten mit Ereig- nis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert		
3082	80	0 (0)	76	0 (0)	n.b.		
3083	59	0 (0)	69	0 (0)	n.b.		
Gesamt	n.b.						
Morbidität							
Klinisch signifikante Exazerbationen (CAE) ^a							
	N	Patienten mit Er- eignis n (%)	N	Patienten mit Ereig- nis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert		
3082	80	19 (24)	76	26 (34)	0,69 [0,42; 1,15]; 0,154		
3083	59	10 (17)	69	16 (23)	0,73 [0,36; 1,49]; 0,387		
Gesamt	0,71 [0,47; 1,06]; 0,096						
	Mittlere Rate ^b [95 %-KI]		Mittlere Rate ^b [95 %-KI]		Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert		
3082	0,30 [0,16; 0,55]		0,53 [0,30; 0,92]		0,57 [0,30; 1,07]; 0,079		
3083	0,24 [0,06; 0,87]		0,38 [0,12; 1,25]		0,61 [0,25; 1,53]; 0,295		
Gesamt	0,58 [0,35; 0,97]; 0,038						
ASU ^f							
Analyse zum individuellen Studienende ^g	N ^e	Werte Stu- dien- beginn MW (SD)	Ände- rung Studien- ende MW (SD)	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	LS-MD [95 %-KI]; p-Wert
3082	78	0,58 (0,20)	0,24 (0,24)	74	0,55 (0,21)	0,16 (0,22)	0,09 [0,03; 0,16]; 0,005

¹ Entspricht der zulassungsrelevanten Teilpopulation der Studien: insgesamt 284 Patienten, ca. 32 % (3082) bzw. 28 % (3083) der jeweiligen Studienpopulation.

Endpunkt-kategorie Endpunkt Studie	Interventionsgruppe Reslizumab zusätzlich zur Basistherapie			Kontrollgruppe Placebo zusätzlich zur Basistherapie			Intervention vs. Kontrolle
3083	59	0,59 (0,22)	0,25 (0,25)	67	0,64 (0,21)	0,14 (0,25)	0,08 [0,02; 0,14]; 0,012
Gesamt	0,08 [0,04; 0,13]; <0,001 Hedges`g ^h : 0,45 [0,21; 0,69]						
Analyse über 52 Wochen ⁱ	N ^e	Werte Stu- dien- beginn MW (SD)	Ände- rung Studien- ende LS-MW (SE)	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Studien- ende LS-MW (SE)	LS-MD [95 %-KI]; p-Wert
3082	78	0,58 (0,20)	0,24 (0,02)	74	0,55 (0,21)	0,15 (0,02)	0,09 [0,04; 0,13]; <0,001
3083	59	0,59 (0,22)	0,18 (0,03) ^f	67	0,64 (0,21)	0,11 (0,03)	0,07 [0,02; 0,11]; 0,004
Gesamt	0,08 [0,04; 0,11]; <0,001 Hedges`g ^h : 0,59 [0,35; 0,83]						
ACQ-5 ^k							
Analyse zum individuellen Studienende ^g	N ^e	Werte Stu- dien- beginn MW (SD)	Ände- rung Studien- ende MW (SD)	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Studien- ende MW (SD)	LS-MD [95 %-KI]; p-Wert
3082	80	2,80 (0,98)	-1,35 (1,36)	75	2,90 (0,98)	-0,94 (1,10)	-0,46 [-0,83; -0,08]; 0,019
3083	59	2,71 (1,10)	-1,39 (1,35)	68	2,51 (0,99)	-0,83 (1,35)	-0,41 [-0,79; -0,02]; 0,038
Gesamt	-0,43 [-0,70; -0,16]; 0,002 Hedges`g ^l : -0,38 [-0,61; -0,14]						
Analyse über 52 Wochen ⁱ	N ^e	Werte Stu- dien- beginn MW (SD)	Ände- rung Studien- ende LS-MW (SE)	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Studien- ende LS-MW (SE)	LS-MD [95 %-KI]; p-Wert
3082	80	2,80 (0,98)	-1,30 (0,13)	75	2,90 (0,98)	-0,93 (0,13)	-0,37 [-0,65; -0,08]; 0,012
3083	59	2,71 (1,10)	-1,02 (0,2)	68	2,51 (0,99)	-0,78 (0,20) ^f	-0,24 [-0,53; 0,05]; 0,101

Endpunkt-kategorie Endpunkt Studie	Interventionsgruppe Reslizumab zusätzlich zur Basistherapie		Kontrollgruppe Placebo zusätzlich zur Basistherapie		Intervention vs. Kontrolle
Gesamt	-0,31 [-0,51; -0,10]; 0,003 Hedges`g ^l : -0,35 [-0,59; -0,12]				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
AQLQ-Responder ^c	N	Patienten mit Er- eignis n (%)	N	Patienten mit Ereig- nis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
3082	76	54 (71)	71	44 (62)	1,15 [0,91; 1,45]; 0,248
3083	55	43 (78)	65	37 (57)	1,37 [1,07; 1,77]; 0,014
Gesamt	1,25 [1,04; 1,49]; 0,015				
Nebenwirkungen					
Endpunkt	N	Patienten mit Er- eignis n (%)	N	Patienten mit Ereig- nis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
UE (ergänzend dargestellt) ^d					
3082	80	64 (80)	76	67 (88)	–
3083	59	44 (75)	69	54 (78)	–
SUE ^d					
3082	80	5 (6)	76	12 (16)	0,40 [0,15; 1,07]; 0,068
3083	59	6 (10)	69	7 (10)	1,00 [0,36; 2,82]; 0,996
Gesamt	0,62 [0,25; 1,55]; 0,309				
Abbruch wegen UE ^d					
3082	80	2 (3)	76	4 (5)	0,48 [0,09; 2,52]; 0,382
3083	59	3 (5)	69	3 (4)	1,17 [0,25; 5,58]; 0,844
Gesamt	0,77 [0,25; 2,40]; 0,650				
a. Operationalisiert als Notfallbehandlung aufgrund asthmatischer Beschwerden: ungeplanter Arzt- besuch, Notaufnahme, Hospitalisierung. b. Adjustierte Raten und Rate Ratios bestimmt durch Negativ-Bionominal-Regression, vermutlich mit Behandlungsgruppe und Stratifikationsfaktoren der Randomisierung (Anwendung von OCS und geographische Region zu Studienbeginn) als Modellfaktoren und die logarithmische Nachbe- obachtungszeit als Off-Set-Variable. c. Responsekriterium: Verbesserung um mindestens 0,5 Punkte zum jeweiligen patientenindividuel- len Studienende. d. Laut Angabe des pharmazeutischen Unternehmers ohne Asthmaverschlechterung. e. Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patien-					

Endpunkt-kategorie Endpunkt Studie	Interventionsgruppe Reslizumab zusätzlich zur Basistherapie	Kontrollgruppe Placebo zusätzlich zur Basistherapie	Intervention vs. Kontrolle
tenzahlen basieren. f. Der ASUI beinhaltet elf Fragen zur Häufigkeit und Schwere der Asthmasymptomatik sowie Nebenwirkungen. Der Score kann Werte von 0 bis 1 annehmen. Je niedriger der Wert ist, desto schwerer sind die Asthmasymptome. g. Die Analyse zum individuellen Studienende basiert auf einem ANCOVA-Modell mit den fixen Effekten Behandlung, OCS-Anwendung zu Studienbeginn und geographischer Region sowie den Werten zu Studienbeginn als Kovariable. Das Studienende war definiert als der Zeitpunkt der letzten patientenindividuellen Beobachtung. h. Berechnung des IQWiG. j. MMRM-Auswertung mit den fixen Effekten für Behandlung, OCS-Anwendung zu Studienbeginn, geographischer Region, Visite, der Interaktion von Behandlung und Visite sowie den Kovariaten Wert zu Studienbeginn und Patient als zufälliger Effekt. k. Der ACQ-5 umfasst fünf Fragen zur Asthmakontrolle. Er kann Werte von 0 bis 6 annehmen. Höhere Werte bedeuten eine schlechtere Asthmakontrolle. ACQ: Asthma Control Questionnaire; ANCOVA: Analysis of Covariance; ASUI: Asthma Symptom Utility Index; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; CAE: clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation); ITT: intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS = least squares; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; OCS: orales Corticosteroid; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus			

Ergebnisse zur OCS-Anwendung in den Studien 3082 und 3083:

Studie	3082		3083	
Anwendung Kategorie	Reslizumab zusätzlich zur Basistherapie N = 80	Placebo zu- sätzlich zur Basistherapie N = 76	Reslizumab zusätzlich zur Basistherapie N = 59	Placebo zu- sätzlich zur Basistherapie N = 69
OCS-Anwendung zu Studienbeginn^a				
n (%)	13 (16)	26 (34)	10 (17)	8 (12)
Initiierung einer OCS-Therapie während der Studie				
n (%)	33 (41,3)	29 (38,2)	18 (30,5)	28 (40,6)
Dauer der OCS-Behandlung (Tage)				
MW (SD)	25,9 (66,7)	26,7 (28,0)	11,1 (7,3)	56,1 (120,3)
Median [Min; Max]	10,0 [3,0; 392,0]	12,0 [2,0; 117,0]	10,0 [1,0; 30,0]	12,0 [3,0; 431,0]
Betamethason Dosis (mg/Tag)				
MW (SD)	1,5 (k. A.)	— ^b	— ^b	— ^b
Median [Min; Max]	1,5 [1,5; 1,5]	— ^b	— ^b	— ^b
Methylprednisolon Dosis (mg/Tag)				

Studie	3082		3083	
Anwendung Kategorie	Reslizumab zusätzlich zur Basistherapie N = 80	Placebo zu- sätzlich zur Basistherapie N = 76	Reslizumab zusätzlich zur Basistherapie N = 59	Placebo zu- sätzlich zur Basistherapie N = 69
MW (SD)	16,0 (6,8)	27,1 (5,9)	18,7 (4,6)	19,9 (7,9)
Median [Min; Max]	16,0 [11,2; 20,8]	29,2 [18,4; 32,0]	16,0 [16,0; 24,0]	22,2 [8,5; 32,0]
Prednison und Prednisolon Dosis (mg/Tag)				
MW (SD)	30,8 (10,3)	32,6 (8,1)	28,5 (18,5)	27,5 (9,7)
Median [Min; Max]	30,0 [6,3; 50,0]	34,9 [12,2; 45,0]	23,3 [5,0; 70,0]	30,0 [5,0; 50,0]
Erhöhung der Dosis der bestehenden OCS-Therapie während der Studie				
n (%)	5 (6,3)	14 (18,4)	2 (3,4)	5 (7,2)
Dauer der OCS-Behandlung (Tage)				
MW (SD)	124,8 (117,7)	227,3 (121,6)	252,5 (16,3)	170,0 (154,4)
Median [Min; Max]	84,0 [10,0; 297,0]	282,0 [7,0; 377,0]	252,5 [241,0; 264,0]	193,0 [8,0; 327,0]
Deflazacort Dosis (mg/Tag)				
MW (SD)	– ^b	48,8 (k. A.)	– ^b	– ^b
Median [Min; Max]	– ^b	48,8 [48,8; 48,8]	– ^b	– ^b
Methylprednisolon Dosis (mg/Tag)				
MW (SD)	4,2 (k. A.)	10,2 (3,9)	– ^b	14,1 (14,0)
Median [Min; Max]	4,2 [4,2; 4,2]	9,5 [5,9; 16,0]	– ^b	14,1 [4,2; 24,0]
Prednison und Prednisolon Dosis (mg/Tag)				
MW (SD)	22,4 (9,7)	15,3 (10,1)	8,8 (4,4)	10,5 (0,5)
Median [Min; Max]	22,7 [12,7; 31,4]	12,1 [6,9; 37,5]	8,8 [5,7; 12,0]	10,6 [10,0; 11,0]
a. Angaben basieren auf dem eCRF. Es liegen auch Daten vor, die auf den Angaben basieren, die bei Randomisierung mittels IRT erhoben wurden. Die Abweichung zwischen den Angaben ist jedoch nicht schwerwiegend und für die vorliegende Bewertung nicht relevant. b. Das Medikament wurde in dem Studienarm nicht verabreicht. eCRF: electronic Case Report Form; IRT: Interactive Response Technology; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewerteten Teilpopulation; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; OCS: orales Corticosteroid; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus				

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

ca. 4.800 bis 12.000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu CIN-QAERO® (Wirkstoff: Reslizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Juni 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003912/WC500212250.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Reslizumab	23.527,53 €
<i>ICS + LABA</i>	
<i>Inhalative Corticosteroide² (ICS, hochdosiert)</i>	
Budesonid	158,12 €
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika² (LABA)</i>	
Formoterol ³	308,83 - 617,66 €
<i>ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>	
Fluticason/Milanterol	527,18 €
<i>Orale Corticosteroide (OCS)</i>	
Prednison	Patientenindividuell unterschiedlich
Prednisolon	Patientenindividuell unterschiedlich
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>	
Tiotropium	670,71 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
<i>ICS + LABA</i>	
<i>Inhalative Corticosteroide² (ICS, hochdosiert)</i>	

² Beispielhaft ist der kostengünstigste Vertreter dargestellt (eventuelle Spannen ergeben sich aus Dosierungsspannen).

³ Die Kosten von Formoterol sind als Spanne für die Behandlung bei mittelschwerem bis schwerem Asthma dargestellt (12 - 48 µg).

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Budesonid	158,12 €
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika² (LABA)</i>	
Formoterol ³	308,83 - 617,66 €
<i>ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>	
Fluticason/Milanterol	527,18 €
<i>Orale Corticosteroide (OCS)</i>	
Prednison	Patientenindividuell unterschiedlich
Prednisolon	Patientenindividuell unterschiedlich
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>	
Tiotropium	670,71 €
<i>Anti-IgE-Antikörper</i>	
Omalizumab ⁴	3.222,83 - 47.476,94 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.06.2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Reslizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	13	923 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
entfällt				

⁴ Entsprechend der Fachinformation sollte Omalizumab nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-(ImmunglobulinE-)vermittelten Asthma ausgegangen werden kann.

II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 6. Juli 2017 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 31. Juli 2020 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. Juli 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Reslizumab**

Vom 6. Juli 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Juli 2017 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 15. Juni 2017 (BANz AT 17.07.2017 B3), wie folgt zu ändern:

I.

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

Reslizumab

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. August 2016):

CINQAERO wird angewendet als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist (siehe Abschnitt 5.1).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

eine patientenindividuelle Therapieeskalation:

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

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

- a) Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Corticosteroiden behandelt werden:



Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Ergebnisse der relevanten Studienpopulation¹ der Studien 3082 und 3083:

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Interventionsgruppe Reslizumab zusätzlich zur Basistherapie		Kontrollgruppe Placebo zusätzlich zur Basistherapie		Intervention vs. Kontrolle		
Mortalität							
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert		
Gesamtmortalität	80	0 (0)	76	0 (0)	n. b.		
3082	80	0 (0)	76	0 (0)	n. b.		
3083	59	0 (0)	69	0 (0)	n. b.		
Gesamt	n. b.						
Morbidität							
Klinisch signifikante Exazerbationen (CAE) ^a							
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert		
3082	80	19 (24)	76	26 (34)	0,69 [0,42; 1,15]; 0,154		
3083	59	10 (17)	69	16 (23)	0,73 [0,36; 1,49]; 0,387		
Gesamt	0,71 [0,47; 1,06]; 0,096						
	Mittlere Rate ^b [95 %-KI]		Mittlere Rate ^b [95 %-KI]		Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert		
3082	0,30 [0,16; 0,55]		0,53 [0,30; 0,92]		0,57 [0,30; 1,07]; 0,079		
3083	0,24 [0,06; 0,87]		0,38 [0,12; 1,25]		0,61 [0,25; 1,53]; 0,295		
Gesamt	0,58 [0,35; 0,97]; 0,038						
ASUI ^f							
Analyse zum individuellen Studienende ^g	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	LS-MD [95 %-KI]; p-Wert
3082	78	0,58 (0,20)	0,24 (0,24)	74	0,55 (0,21)	0,16 (0,22)	0,09 [0,03; 0,16]; 0,005
3083	59	0,59 (0,22)	0,25 (0,25)	67	0,64 (0,21)	0,14 (0,25)	0,08 [0,02; 0,14]; 0,012
Gesamt	0,08 [0,04; 0,13]; < 0,001 Hedges'g ^h : 0,45 [0,21; 0,69]						

¹ Entspricht der zulassungsrelevanten Teilpopulation der Studien: insgesamt 284 Patienten, ca. 32 % (3082) bzw. 28 % (3083) der jeweiligen Studienpopulation.



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Interventionsgruppe Reslizumab zusätzlich zur Basistherapie			Kontrollgruppe Placebo zusätzlich zur Basistherapie			Intervention vs. Kontrolle
	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende LS - MW (SE)	N ^e	Werte Studien- beginn LS - MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	LS-MD [95 %-KI]; p-Wert
Analyse über 52 Wochen ^f							
3082	78	0,58 (0,20)	0,24 (0,02)	74	0,55 (0,21)	0,15 (0,02)	0,09 [0,04; 0,13]; < 0,001
3083	59	0,59 (0,22)	0,18 (0,03) ^f	67	0,64 (0,21)	0,11 (0,03)	0,07 [0,02; 0,11]; 0,004
Gesamt	0,08 [0,04; 0,11]; < 0,001 Hedges'g ^h : 0,59 [0,35; 0,83]						

ACQ-5^k

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	LS-MD [95 %-KI]; p-Wert
Analyse zum individuellen Studienende ^g							
3082	80	2,80 (0,98)	-1,35 (1,36)	75	2,90 (0,98)	-0,94 (1,10)	-0,46 [-0,83; -0,08]; 0,019
3083	59	2,71 (1,10)	-1,39 (1,35)	68	2,51 (0,99)	-0,83 (1,35)	-0,41 [-0,79; -0,02]; 0,038
Gesamt	-0,43 [-0,70; -0,16]; 0,002 Hedges'g ^h : -0,38 [-0,61; -0,14]						

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende LS - MW (SE)	N ^e	Werte Studien- beginn LS - MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	LS-MD [95 %-KI]; p-Wert
Analyse über 52 Wochen ^f							
3082	80	2,80 (0,98)	-1,30 (0,13)	75	2,90 (0,98)	-0,93 (0,13)	-0,37 [-0,65; -0,08]; 0,012
3083	59	2,71 (1,10)	-1,02 (0,2)	68	2,51 (0,99)	-0,78 (0,20) ^f	-0,24 [-0,53; 0,05]; 0,101
Gesamt	-0,31 [-0,51; -0,10]; 0,003 Hedges'g ^h : -0,35 [-0,59; -0,12]						

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
AQLQ-Responder ^c					
3082	76	54 (71)	71	44 (62)	1,15 [0,91; 1,45]; 0,248
3083	55	43 (78)	65	37 (57)	1,37 [1,07; 1,77]; 0,014
Gesamt	1,25 [1,04; 1,49]; 0,015				



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Interventionsgruppe Reslizumab zusätzlich zur Basistherapie		Kontrollgruppe Placebo zusätzlich zur Basistherapie		Intervention vs. Kontrolle
Nebenwirkungen					
Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
UE (ergänzend dargestellt) ^d					
3082	80	64 (80)	76	67 (88)	–
3083	59	44 (75)	69	54 (78)	–
SUE ^d					
3082	80	5 (6)	76	12 (16)	0,40 [0,15; 1,07]; 0,068
3083	59	6 (10)	69	7 (10)	1,00 [0,36; 2,82]; 0,996
Gesamt	0,62 [0,25; 1,55]; 0,309				
Abbruch wegen UE ^d					
3082	80	2 (3)	76	4 (5)	0,48 [0,09; 2,52]; 0,382
3083	59	3 (5)	69	3 (4)	1,17 [0,25; 5,58]; 0,844
Gesamt	0,77 [0,25; 2,40]; 0,650				

- a Operationalisiert als Notfallbehandlung aufgrund asthmatischer Beschwerden: ungeplanter Arztbesuch, Notaufnahme, Hospitalisierung.
- b Adjustierte Raten und Rate Ratios bestimmt durch Negativ-Binomial-Regression, vermutlich mit Behandlungsgruppe und Stratifikationsfaktoren der Randomisierung (Anwendung von OCS und geographische Region zu Studienbeginn) als Modellfaktoren und die logarithmische Nachbeobachtungszeit als Off-Set-Variable.
- c Responsekriterium: Verbesserung um mindestens 0,5 Punkte zum jeweiligen patientenindividuellen Studienende.
- d Laut Angabe des pharmazeutischen Unternehmers ohne Asthmaverschlechterung.
- e Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang (gegebenenfalls bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- f Der ASUI beinhaltet elf Fragen zur Häufigkeit und Schwere der Asthmasymptomatik sowie Nebenwirkungen. Der Score kann Werte von 0 bis 1 annehmen. Je niedriger der Wert ist, desto schwerer sind die Asthmasymptome.
- g Die Analyse zum individuellen Studienende basiert auf einem ANCOVA-Modell mit den fixen Effekten Behandlung, OCS-Anwendung zu Studienbeginn und geographischer Region sowie den Werten zu Studienbeginn als Kovariable. Das Studienende war definiert als der Zeitpunkt der letzten patientenindividuellen Beobachtung.
- h Berechnung des IQWiG.
- j MMRM-Auswertung mit den fixen Effekten für Behandlung, OCS-Anwendung zu Studienbeginn, geographischer Region, Visite, der Interaktion von Behandlung und Visite sowie den Kovariaten Wert zu Studienbeginn und Patient als zufälliger Effekt.
- k Der ACQ-5 umfasst fünf Fragen zur Asthmakontrolle. Er kann Werte von 0 bis 6 annehmen. Höhere Werte bedeuten eine schlechtere Asthmakontrolle.

ACQ: Asthma Control Questionnaire; ANCOVA: Analysis of Covariance; ASUI: Asthma Symptom Utility Index; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; CAE: clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation); ITT: intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS = least squares; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; OCS: orales Corticosteroid; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus



Ergebnisse zur OCS-Anwendung in den Studien 3082 und 3083:

Studie	3082		3083	
Anwendung Kategorie	Reslizumab zusätzlich zur Basistherapie N = 80	Placebo zusätzlich zur Basistherapie N = 76	Reslizumab zusätzlich zur Basistherapie N = 59	Placebo zusätzlich zur Basistherapie N = 69
OCS-Anwendung zu Studienbeginn ^a				
n (%)	13 (16)	26 (34)	10 (17)	8 (12)
Initiierung einer OCS-Therapie während der Studie				
n (%)	33 (41,3)	29 (38,2)	18 (30,5)	28 (40,6)
Dauer der OCS-Behandlung (Tage)				
MW (SD)	25,9 (66,7)	26,7 (28,0)	11,1 (7,3)	56,1 (120,3)
Median [Min; Max]	10,0 [3,0; 392,0]	12,0 [2,0; 117,0]	10,0 [1,0; 30,0]	12,0 [3,0; 431,0]
Betamethason Dosis (mg/Tag)				
MW (SD)	1,5 (k. A.)	– ^b	– ^b	– ^b
Median [Min; Max]	1,5 [1,5; 1,5]	– ^b	– ^b	– ^b
Methylprednisolon Dosis (mg/Tag)				
MW (SD)	16,0 (6,8)	27,1 (5,9)	18,7 (4,6)	19,9 (7,9)
Median [Min; Max]	16,0 [11,2; 20,8]	29,2 [18,4; 32,0]	16,0 [16,0; 24,0]	22,2 [8,5; 32,0]
Prednison und Prednisolon Dosis (mg/Tag)				
MW (SD)	30,8 (10,3)	32,6 (8,1)	28,5 (18,5)	27,5 (9,7)
Median [Min; Max]	30,0 [6,3; 50,0]	34,9 [12,2; 45,0]	23,3 [5,0; 70,0]	30,0 [5,0; 50,0]
Erhöhung der Dosis der bestehenden OCS-Therapie während der Studie				
n (%)	5 (6,3)	14 (18,4)	2 (3,4)	5 (7,2)
Dauer der OCS-Behandlung (Tage)				
MW (SD)	124,8 (117,7)	227,3 (121,6)	252,5 (16,3)	170,0 (154,4)
Median [Min; Max]	84,0 [10,0; 297,0]	282,0 [7,0; 377,0]	252,5 [241,0; 264,0]	193,0 [8,0; 327,0]
Deflazacort Dosis (mg/Tag)				
MW (SD)	– ^b	48,8 (k. A.)	– ^b	– ^b
Median [Min; Max]	– ^b	48,8 [48,8; 48,8]	– ^b	– ^b
Methylprednisolon Dosis (mg/Tag)				
MW (SD)	4,2 (k. A.)	10,2 (3,9)	– ^b	14,1 (14,0)
Median [Min; Max]	4,2 [4,2; 4,2]	9,5 [5,9; 16,0]	– ^b	14,1 [4,2; 24,0]
Prednison und Prednisolon Dosis (mg/Tag)				
MW (SD)	22,4 (9,7)	15,3 (10,1)	8,8 (4,4)	10,5 (0,5)
Median [Min; Max]	22,7 [12,7; 31,4]	12,1 [6,9; 37,5]	8,8 [5,7; 12,0]	10,6 [10,0; 11,0]

a Angaben basieren auf dem eCRF. Es liegen auch Daten vor, die auf den Angaben basieren, die bei Randomisierung mittels IRT erhoben wurden. Die Abweichung zwischen den Angaben ist jedoch nicht schwerwiegend und für die vorliegende Bewertung nicht relevant.

b Das Medikament wurde in dem Studienarm nicht verabreicht.

eCRF: electronic Case Report Form; IRT: Interactive Response Technology; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewerteten Teilpopulation; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; OCS: orales Corticosteroid; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus

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

ca. 4 800 bis 12 000 Patienten



3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu CINQAERO® (Wirkstoff: Reslizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Juni 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003912/WC500212250.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Reslizumab	23 527,53 €
ICS + LABA	
Inhalative Corticosteroide² (ICS, hochdosiert)	
Budesonid	158,12 €
Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika² (LABA)	
Formoterol ³	308,83 – 617,66 €
ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)	
Fluticason/Vilanterol	527,18 €
Orale Corticosteroide (OCS)	
Prednison	Patientenindividuell unterschiedlich
Prednisolon	Patientenindividuell unterschiedlich
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)	
Tiotropium	670,71 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
ICS + LABA	
Inhalative Corticosteroide² (ICS, hochdosiert)	
Budesonid	158,12 €
Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika² (LABA)	
Formoterol ³	308,83 – 617,66 €
ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)	
Fluticason/Vilanterol	527,18 €
Orale Corticosteroide (OCS)	
Prednison	Patientenindividuell unterschiedlich
Prednisolon	Patientenindividuell unterschiedlich
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)	
Tiotropium	670,71 €
Anti-IgE-Antikörper	
Omalizumab ⁴	3 222,83 – 47 476,94 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 1. Juni 2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

² Beispielhaft ist der kostengünstigste Vertreter dargestellt (eventuelle Spannen ergeben sich aus Dosierungsspannen).

³ Die Kosten von Formoterol sind als Spanne für die Behandlung bei mittelschwerem bis schwerem Asthma dargestellt (12 – 48 µg).

⁴ Entsprechend der Fachinformation sollte Omalizumab nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-(ImmunglobulinE-) vermittelten Asthma ausgegangen werden kann.



Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Reslizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	13	923 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
entfällt				

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 6. Juli 2017 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 31. Juli 2020 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. Juli 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

Berichtigung BAnz AT vom 28.07.2017 B3

**Bundesministerium für Gesundheit**

**Berichtigung
der Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Reslizumab**

Die Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Reslizumab vom 6. Juli 2017 (BAnz AT 28.07.2017 B3) wird berichtigt.

In Abschnitt I Nummer 1 Buchstabe b lautet die Tabelle „Ergebnisse der relevanten Studienpopulation¹ der Studien 3082 und 3083.“ richtig wie folgt:

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Interventionsgruppe Reslizumab zusätzlich zur Basistherapie		Kontrollgruppe Placebo zusätzlich zur Basistherapie		Intervention vs. Kontrolle
Mortalität					
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Gesamtmortalität	80	0 (0)	76	0 (0)	n. b.
3082	80	0 (0)	76	0 (0)	n. b.
3083	59	0 (0)	69	0 (0)	n. b.
Gesamt	n. b.				
Morbidität					
Klinisch signifikante Exazerbationen (CAE) ^a					
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
3082	80	19 (24)	76	26 (34)	0,69 [0,42; 1,15]; 0,154
3083	59	10 (17)	69	16 (23)	0,73 [0,36; 1,49]; 0,387
Gesamt	0,71 [0,47; 1,06]; 0,096				
	Mittlere Rate ^b [95 %-KI]		Mittlere Rate ^b [95 %-KI]		Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert
3082	0,30 [0,16; 0,55]		0,53 [0,30; 0,92]		0,57 [0,30; 1,07]; 0,079

¹ Entspricht der zulassungsrelevanten Teilpopulation der Studien: insgesamt 284 Patienten, ca. 32 % (3082) bzw. 28 % (3083) der jeweiligen Studienpopulation.



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Interventionsgruppe Reslizumab zusätzlich zur Basistherapie			Kontrollgruppe Placebo zusätzlich zur Basistherapie			Intervention vs. Kontrolle
3083	0,24 [0,06; 0,87]			0,38 [0,12; 1,25]			0,61 [0,25; 1,53]; 0,295
Gesamt	0,58 [0,35; 0,97]; 0,038						
ASUI ^f							
Analyse zum individuellen Studienende ^g	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	LS-MD [95 %-KI]; p-Wert
3082	78	0,58 (0,20)	0,24 (0,24)	74	0,55 (0,21)	0,16 (0,22)	0,09 [0,03; 0,16]; 0,005
3083	59	0,59 (0,22)	0,25 (0,25)	67	0,64 (0,21)	0,14 (0,25)	0,08 [0,02; 0,14]; 0,012
Gesamt	0,08 [0,04; 0,13]; < 0,001 Hedges'g ^h : 0,45 [0,21; 0,69]						
Analyse über 52 Wochen ^l	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende LS - MW (SE)	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende LS - MW (SE)	LS-MD [95 %-KI]; p-Wert
3082	78	0,58 (0,20)	0,24 (0,02)	74	0,55 (0,21)	0,15 (0,02)	0,09 [0,04; 0,13]; < 0,001
3083	59	0,59 (0,22)	0,18 (0,03) ^f	67	0,64 (0,21)	0,11 (0,03)	0,07 [0,02; 0,11]; 0,004
Gesamt	0,08 [0,04; 0,11]; < 0,001 Hedges'g ^h : 0,59 [0,35; 0,83]						
ACQ-5 ^k							
Analyse zum individuellen Studienende ^g	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	LS-MD [95 %-KI]; p-Wert
3082	80	2,80 (0,98)	-1,35 (1,36)	75	2,90 (0,98)	-0,94 (1,10)	-0,46 [-0,83; -0,08]; 0,019
3083	59	2,71 (1,10)	-1,39 (1,35)	68	2,51 (0,99)	-0,83 (1,35)	-0,41 [-0,79; -0,02]; 0,038
Gesamt	-0,43 [-0,70; -0,16]; 0,002 Hedges'g ^h : -0,38 [-0,61; -0,14]						
Analyse über 52 Wochen ^l	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende LS - MW (SE)	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende LS - MW (SE)	LS-MD [95 %-KI]; p-Wert
3082	80	2,80 (0,98)	-1,30 (0,13)	75	2,90 (0,98)	-0,93 (0,13)	-0,37 [-0,65; -0,08]; 0,012
3083	59	2,71 (1,10)	-1,02 (0,2)	68	2,51 (0,99)	-0,78 (0,20) ^f	-0,24 [-0,53; 0,05]; 0,101
Gesamt	-0,31 [-0,51; -0,10]; 0,003 Hedges'g ^h : -0,35 [-0,59; -0,12]						



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Interventionsgruppe Reslizumab zusätzlich zur Basistherapie		Kontrollgruppe Placebo zusätzlich zur Basistherapie		Intervention vs. Kontrolle
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
		Patienten mit Ereignis n (%)		Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
AQLQ-Responder ^c	N		N		
3082	76	54 (71)	71	44 (62)	1,15 [0,91; 1,45]; 0,248
3083	55	43 (78)	65	37 (57)	1,37 [1,07; 1,77]; 0,014
Gesamt	1,25 [1,04; 1,49]; 0,015				
Nebenwirkungen					
		Patienten mit Ereignis n (%)		Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Endpunkt	N		N		
UE (ergänzend dargestellt) ^d					
3082	80	64 (80)	76	67 (88)	–
3083	59	44 (75)	69	54 (78)	–
SUE ^d					
3082	80	5 (6)	76	12 (16)	0,40 [0,15; 1,07]; 0,068
3083	59	6 (10)	69	7 (10)	1,00 [0,36; 2,82]; 0,996
Gesamt	0,62 [0,25; 1,55]; 0,309				
Abbruch wegen UE ^d					
3082	80	2 (3)	76	4 (5)	0,48 [0,09; 2,52]; 0,382
3083	59	3 (5)	69	3 (4)	1,17 [0,25; 5,58]; 0,844
Gesamt	0,77 [0,25; 2,40]; 0,650				

- a Operationalisiert als Notfallbehandlung aufgrund asthmatischer Beschwerden: ungeplanter Arztbesuch, Notaufnahme, Hospitalisierung.
- b Adjustierte Raten und Rate Ratios bestimmt durch Negativ-Binominal-Regression, vermutlich mit Behandlungsgruppe und Stratifikationsfaktoren der Randomisierung (Anwendung von OCS und geographische Region zu Studienbeginn) als Modellfaktoren und die logarithmische Nachbeobachtungszeit als Off-Set-Variable.
- c Responsekriterium: Verbesserung um mindestens 0,5 Punkte zum jeweiligen patientenindividuellen Studienende.
- d Laut Angabe des pharmazeutischen Unternehmers ohne Asthmaverschlechterung.
- e Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang (gegebenenfalls bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- f Der ASUI beinhaltet elf Fragen zur Häufigkeit und Schwere der Asthmasymptomatik sowie Nebenwirkungen. Der Score kann Werte von 0 bis 1 annehmen. Je niedriger der Wert ist, desto schwerer sind die Asthmasymptome.
- g Die Analyse zum individuellen Studienende basiert auf einem ANCOVA-Modell mit den fixen Effekten Behandlung, OCS-Anwendung zu Studienbeginn und geographischer Region sowie den Werten zu Studienbeginn als Kovariante. Das Studienende war definiert als der Zeitpunkt der letzten patientenindividuellen Beobachtung.
- h Berechnung des IQWiG.
- j MMRM-Auswertung mit den fixen Effekten für Behandlung, OCS-Anwendung zu Studienbeginn, geographischer Region, Visite, der Interaktion von Behandlung und Visite sowie den Kovariaten Wert zu Studienbeginn und Patient als zufälliger Effekt.
- k Der ACQ-5 umfasst fünf Fragen zur Asthmakontrolle. Er kann Werte von 0 bis 6 annehmen. Höhere Werte bedeuten eine schlechtere Asthmakontrolle.



ACQ: Asthma Control Questionnaire; ANCOVA: Analysis of Covariance; ASUI: Asthma Symptom Utility Index; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; CAE: clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation); ITT: intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS = least squares; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; OCS: orales Corticosteroid; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Die Änderungen sind in verstärkter Schrifttype dargestellt.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 13. Januar 2017 ein Dossier zum Wirkstoff Reslizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 18. April 2017 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 8. Juni 2017 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Reslizumab



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Reslizumab

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Reslizumab
- **Handelsname:** Cinquaero®
- **Therapeutisches Gebiet:** Asthma (Krankheiten des Atmungssystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Teva GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.01.2017
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 18.04.2017
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 09.05.2017
- **Beschlussfassung:** Anfang Juli 2017
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2017-01-15-D-271)

- **Modul 1 (210,9 kB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1774/2017-01-15_Modul1_Reslizumab.pdf)
- **Modul 2 (247,0 kB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1775/2017-01-15_Modul2_Reslizumab.pdf)
- **Modul 3 (1,2 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1776/2017-01-15_Modul3A_Reslizumab.pdf)
- **Modul 4 (14,1 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1777/2017-01-15_Modul4A_Reslizumab.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (1,6 MB, PDF)

(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1779/2017-01-15_Informationen-zVT_Reslizumab-D-271.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Reslizumab (CINQAERO®)

CINQAERO wird angewendet als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist (siehe Abschnitt 5.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

Stand der Information: Juni 2016

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 18.04.2017 veröffentlicht:

- Nutzenbewertung IQWiG (354,3 kB, PDF)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1778/2017-01-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Reslizumab-D-271.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 09.05.2017
 - Mündliche Anhörung: 22.05.2017
- Bitte melden Sie sich bis zum 15.05.2017 per [E-Mail](#)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **09.05.2017** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich

(nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Reslizumab%20-%202017-01-15-D-271>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Reslizumab - 2017-01-15-D-271*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw.

Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

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

Die mündliche Anhörung wird am 22.05.2017 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.05.2017 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Juli 2017). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22.05.2017 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 11.05.2017

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Teva GmbH	09.05.2017
Deutsche Atemwegsliga e.V.	23.04.2017
Prof. Virchow, Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)	26.04.2017
Prof. Lommatzsch, Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)	27.04.2017
Dr. Kannuess, Gemeinschaftspraxis Reinfeld	02.05.2017
Prof. Bergmann, Allergie-Centrum-Charité Berlin	04.05.2017
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	04.05.2017
GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG	05.05.2017
Dr. Schultz, PneumologenLichterfelde, Berlin	06.05.2017
PD Dr. Geßner, Pneumologische Praxis, Leipzig	06.05.2017
Prof. Schreiber, Universitätsklinik für Pneumologie Magdeburg	08.05.2017
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	08.05.2017
ratiopharm GmbH	08.05.2017
Dr. Timmermann, Schwerpunktpraxis Colonnaden, Hamburg	08.05.2017
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	09.05.2017
Dr. Heindl, Pneumologische Praxis Gauting	09.05.2017
Novartis Pharma GmbH	09.05.2017
AstraZeneca GmbH	09.05.2017

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novartis Pharma GmbH						
Leyck Dieken, Hr. Dr.	ja	k.A.	k.A.	k.A.	ja	ja
Glanemann, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Jünemann, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Shekarriz, Fr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Deutsche Atemwegsliga e.V., Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)						
Lommatzsch, Hr. Prof. Dr.	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Dr. Kannuess, Gemeinschaftspraxis Reinfeld						
Kannuess, Hr. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	ja

Prof. Dr. Bergmann, Allergie-Centrum-Charité Berlin						
Bergmann, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Geier, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Henschel, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG						
Hennig, Hr. PD Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Redeker, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Dr. Schultz, PneumologenLichterfelde, Berlin						
Schultz, Hr. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
PD Dr. Geßner, Pneumologische Praxis, Leipzig						
Geßner, Hr. PD Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Hengst, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Zietze, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
ratiopharm GmbH						
Thielen, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Brandenburg, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Dr. Heindl, Pneumologische Praxis Gauting						
Heindl, Hr. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Novartis Pharma GmbH						
Böhm, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Mailänder, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
AstraZeneca GmbH						
Hofer, Fr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Riedel, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Teva GmbH

Datum	09.Mai.2017
Stellungnahme zu	Reslizumab/CINQAERO®
Stellungnahme von	Teva GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Teva GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 18.04.2017 ist im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V die Dossierbewertung des IQWiG zu dem Arzneimittel CINQAERO® (Wirkstoff Reslizumab) veröffentlicht worden (IQWiG Bericht Nr. 505, Dossierbewertung A17-02). CINQAERO® ist zugelassen als „Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist“. Reslizumab gehört zur neuen Gruppe der sog. IL-5 Inhibitoren, welche in den anerkannten auch für Deutschland gültigen Leitlinien der GINA zu einer bevorzugten Zusatzbehandlung des schweren eosinophilen Asthmas empfohlen werden: Die Zulassung schränkt die Behandlung noch weiter ein, weil nur Patienten, welche trotz hochdosierter inhalativer Steroidbehandlung plus einem anderen Medikament zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren sind, zulassungskonform behandelt werden dürfen. Diese Patienten mit persistierenden Symptomen und/oder Exazerbationen, also unzureichender Kontrolle trotz der o.g. Therapien gemäß GINA-Stufe 4 werden mit einer Zusatztherapie nach GINA-Stufe 5 behandelt. Dabei gelten IL-5 Inhibitoren als bevorzugte Medikamente noch vor einem eventuellen Einsatz von oralen Steroiden [1]. Im Dossier stellt TEVA die Ergebnisse zweier pivotaler 52-Wochen-Vergleichsstudien dar. Die Betrachtung konzentriert sich ausschließlich auf die zulassungskonforme Population der Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, welches trotz hochdosierter inhalativer Kortikoste-	

Stellungnehmer: Teva GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
roide plus mindestens einem anderen Arzneimittel (in der betrachteten Population immer LABA, ggf. weitere Kontrollarzneimittel) zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist. Die im Dossier dargestellte Population wird vom IQWiG als korrekt eingegrenzt bewertet. In dieser Bewertungspopulation zeigt sich im Vergleich zur Behandlung mit der vom Unternehmer ausgewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie „<i>patientenindividuelle Therapieeskalation der hochdosierten inhalativen Kortikosteroide (ICS) und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) ggf. mit oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis</i>“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Reslizumab bei patientenrelevanten Parametern, wie beispielsweise der Häufigkeit von Asthmaexazerbationen, der Verbesserung der asthmabezogenen Symptomatik (gemessen anhand des validierten Asthma Symptom Utility Index (ASUI)), der Verbesserung der Asthmakontrolle (gemessen anhand des validierten Asthma Control Questionnaire (ACQ-5 und ACQ-7)) und der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen anhand des validierten Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)). Auch die vom G-BA nicht berücksichtigte FEV₁ zeigt eine signifikante Verbesserung des Therapiearms Reslizumab von durchschnittlich ca. 130 ml (0,1289 Liter) 95 %-KI [0,0404; 0,2173] über 52 Wochen (p = 0,0043) [2]. Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung vom 18.04.2017 die Studien nicht anerkannt mit der Begründung, die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) sei nicht entsprechend der Festlegung des G-BA umgesetzt worden, weil eine „unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des schweren Asthmas, wenn noch die Möglichkeit einer Therapieeskalation besteht, bei schwerem unkontrolliertem Asthma nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht“. Im Folgenden nimmt TEVA zu folgenden Punkten Stellung:	

Stellungnehmer: Teva GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Anerkennung der ausgewählten Teilpopulation der Zulassungsstudien: Die Therapie zu Studienbeginn war nicht unzureichend, faktisch hat eine Eskalation stattgefunden, z.T. wurde bereits zu Studienbeginn mit OCS eine Dauertherapie durchgeführt; deshalb war eine weitere zulassungskonforme Eskalation entweder nicht möglich oder medizinisch nicht angezeigt. 2. Ausreichende und patienten-individuell adjustierte statt „unzureichende“ Therapie zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses 3. Interpretation des primären Endpunktes ‚klinische Asthmaexazerbation‘ 4. Aussagekraft der im Dossier dargestellten Studienpopulation für besonders schwer erkrankte Patienten 5. Einsatz von Leukotrienantagonisten (LTRA)/Chromonen	Siehe Ausführungen bei den entsprechenden spezifischen Aspekten.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Teva GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.4 Z. 30	Ad 1. Anerkennung der Studienpopulationen mit zu Studienbeginn ausreichender/adäquater Therapie und faktischer Eskalationsmöglichkeit im Studienverlauf gemäß klinischer Notwendigkeit – und damit Anerkennung der richtigen Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Eignung der Teilpopulationen der Zulassungsstudien zur Zusatznutzenbewertung Das IQWiG führt an, dass eine Zusatznutzenbewertung, welche von TEVA anhand der vom IQWiG bestätigten korrekten Teilpopulationen der Studien C38072/3082 und C38072/3083 auf Basis einer Metaanalyse durchgeführt wurde, nicht möglich sei. Ausschlaggebend aus Sicht des IQWiG ist dabei, dass eine patientenindividuelle Therapieeskalation für Patienten mit zu Studienbeginn unzureichender Therapie mit den verschiedenen vom G-BA genannten Optionen nicht adäquat umgesetzt wurde. Diese Darstellung des IQWiG, dass eine unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie in der Studie eine Studienbetrachtung der Zulassungsstudien unmöglich mache, teilt TEVA nicht. Im Gegenteil war aus Sicht von TEVA eine ausreichende/adäquate Therapie seitens der behandelnden Ärzte zu Studienbeginn im Rahmen der etablierten Möglichkeiten gegeben, weil Patienten nicht hätten eingeschlossen werden dürfen, wenn die Basismedikation des Asthmas die letzten 30 Tage vor Screening und zu Studienbeginn nicht stabil gewesen wäre oder Exazerbationen aufgetreten wären. Wenn also die Studienärzte eine leitliniengerechte und patientenindividuell adjustierte Behandlung durchgeführt haben, wovon TEVA ausgeht, ist eine stabile Basis-Medikation für die	zu „Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Eignung der Teilpopulationen der Zulassungsstudien zur Zusatznutzenbewertung“: Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung (Add-on-Therapie) des schweren eosinophilen Asthmas bei erwachsenen Patienten, welche trotz hoher Dosen an inhalativen Corticosteroiden und einem weiteren Controller unkontrolliert sind, ist: eine patientenindividuelle Therapieeskalation: - der hochdosierten inhalativen Corticosteroide und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) mit Tiotropium und ggf. orale Corticosteroide* <i>oder</i> - bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas ggf. Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Corticosteroiden und langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) und ggf. orale Corticosteroide* <i>oder</i> - ggf. der hochdosierten inhalativen Corticosteroide und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) mit oralen Corticosteroiden* *Orale Corticosteroide sollten nur kurzzeitig und in der niedrigstwirksamen Dosis eingesetzt werden.

Stellungnehmer: Teva GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studienperiode angemessen, da GINA von Kontrollbesuchen bei stabil eingestellten Patienten von 3-12 Monaten ausgeht [1]. Zudem wurde als Basis-Medikation des Asthmas auch die chronische Anwendung von OCS bis zu 10 mg/Tag Prednison oder äquivalent erlaubt. Nicht stabile Patienten, die z. B. in der Screeningphase eine Exazerbation erlebten oder hospitalisiert wurden, konnten nicht randomisiert werden. Eine Therapieeskalation mit ICS, wie in GINA Stufe 4 durchaus vorgesehen, für Patienten mit schwerem Asthma und nur niedrig-dosiertem ICS plus LABA, wobei die ICS-Dosierung auf eine mittel- oder hoch-dosierte ICS-Dosis/-Therapie angehoben werden kann, trifft für die Patientenpopulation von Reslizumab nicht zu, da bereits die Zulassung die Behandlungspopulation auf solche Patienten begrenzt, die trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren sind. Darüber hinaus war faktisch eine patientenindividuelle Therapieeskalation mittels OCS während der Studie möglich. Dies wird im Nachfolgenden detailliert erläutert. Therapieeskalation mit oralen Kortikosteroiden Teva möchte darauf hinweisen, dass eine Initiierung oder Eskalation einer OCS-Therapie bei Verschlechterung der Asthmasymptome im Studienverlauf trotz bereits vorhandener hoch-dosierter ICS-Therapie möglich war – auch wenn das Studienprotokoll die behandelnden Ärzte dazu angehalten hat, nach Möglichkeit die Basis-Medikation stabil zu halten. TEVA hat zum Nachweis der Anpassung für beide Studien Auswertungen zur OCS-Anwendung im Stu-	Die Gabe von OCS erfolgt laut Leitlinien als Eskalationsbehandlung bei Verschlechterung der Asthma-Symptome bzw. bei Auftreten einer Exazerbation. Zur Behandlung einer akuten Exazerbation wird eine OCS-Gabe in höherer Dosierung über wenige Tage empfohlen. Eine darüber hinaus dauernde OCS-Gabe mit niedrigerer Dosierung über mehrere Wochen bis Monate kann jedoch eine Therapieoption für Patienten in der Therapiestufe 5 gemäß GINA-Leitlinie

Stellungnehmer: Teva GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dienverlauf im Dossier vorgelegt. Auch das IQWiG führt an, dass nach dieser Auswertung knapp die Hälfte der Patienten in den Placeboarmen keine Veränderung ihrer OCS-Therapie (Neubeginn oder Dosiserhöhung einer bereits bestehenden OCS-Therapie) erhalten haben, mithin aber eben auch die andere Hälfte – mithin ~52 % – eine solche Anpassung erfahren mussten. Wenn etwas mehr als die Hälfte der Patienten eine Initiierung bzw. Dosisanpassung einer OCS-Therapie faktisch erfahren, beweist dies aus Sicht von TEVA, dass Ärzte für den Fall, dass eine Therapie unzureichend wurde, diese nicht unverändert fortgeführt haben, sondern im Gegenteil die Medikation – auch kurzzeitig - angepasst haben. Aus Sicht von TEVA ist dabei nicht die <u>Anzahl der Patienten</u> wichtig, die eine Eskalation aus medizinischer Sicht erfahren haben, sondern dass die Möglichkeit einer Eskalation überhaupt und definitiv bestand, wenn der Arzt die bestehende Therapie als unzureichend eingeschätzt hat. Insgesamt erhielten über die Hälfte der Patienten (58 %) eine OCS-Therapie, was gleichzeitig demonstriert, dass die Möglichkeit einer „einfachen Eskalation“ in dieser Patientenpopulation, welche bereits mit hochdosierten ICS und LABA behandelt werden, sehr begrenzt sind. Weitere 4 % der Patienten begannen eine Therapie mit Tiotropium und/oder LTRA/Chromonen. Auch eine Anpassung der bestehenden OCS-Dosierung wurde in der Studie von den behandelnden Ärzten veranlasst und war möglich: Von den 57 Patienten, die zu Baseline OCS erhielten, erhöhten 26 (46 %) Patienten ihre OCS-Dosis.	sein, auch wenn diese Behandlung nicht für alle Patienten in Frage kommt. Ziel der Therapie ist es dabei, aufgrund der bekannten ungünstigen Nebenwirkungen der OCS insbesondere bei längerfristiger Gabe, diese so gering wie nötig ($\leq 7,5$ mg Prednison oder äquivalent) zu dosieren und die Therapie sobald wie möglich ausschleichend abzusetzen. Wie bereits ausgeführt, war jedoch in beiden Studienprotokollen keine Anpassung der bestehenden Medikation noch dessen Dosierung am Studienbeginn bzw. -verlauf vorgesehen, sodass auch die Therapieoption einer dauerhaften OCS-Gabe mit dem Ziel einer Prävention von zukünftigen Exazerbationen für Patienten mit unkontrolliertem Asthma, die für eine solche OCS-Gabe geeignet gewesen bzw. in Frage gekommen wäre, gemäß Studienprotokollen nicht zur Verfügung stand. Allerdings geht der G-BA davon aus, dass eine dauerhafte OCS-Therapie nicht für alle Patienten in Frage kommt. So stellten auch die Stellungnehmer deutlich heraus, dass eine dauerhafte OCS-Therapie keine präferierte Therapieoption sei und eine Initiierung dieser Therapie immer in Abwägung des Nutzens und der Nebenwirkungen gemeinsam mit dem Patienten zu entscheiden sei. Unbenommen dessen wäre es jedoch aus Sicht des G-BA erforderlich gewesen, die Therapieoption einer dauerhaften OCS-Therapie in niedriger Dosis zumindest allen Patienten in der Studie grundsätzlich anzubieten und damit einen entsprechenden Einsatz von OCS im Rahmen der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patienten zu ermöglichen. Zu Studienbeginn erhielten etwa ein Fünftel der Patienten und damit 57 Patienten der beiden Studien eine dauerhafte OCS-Therapie. Aus den Daten des Dossiers sowie der schriftlichen Stel-

Stellungnehmer: Teva GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
	Insgesamt eskalierten 134 (47 %) Patienten ihre Therapie mittels OCS (initiierten eine OCS-Therapie oder erhöhten die bestehende OCS-Dosierung). Ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten unter Reslizumab versus Patienten unter Placebo konnte dabei für die Patienten gezeigt werden, die ihre Baseline OCS-Therapie während der Studie erhöhen mussten: 19 Patienten mit einer Behandlung hochdosiertes ICS plus LABA plus Placebo mussten ihre Baseline OCS-Dosierung erhöhen, während in der Behandlungsgruppe hochdosiertes ICS plus LABA plus Reslizumab dies nur für 7 Patienten zutraf ([95 %-KI -0,1502; -0,0185], p = 0,0121). <table><tr><th>Kategorie</th><th>Placebo N = 145</th><th>Reslizumab N = 139</th><th>Gesamt N = 284</th><th>p-Wert* [95 %-KI]</th></tr><tr><td>OCS-Therapie zu irgendeinem Zeitpunkt in der Studie n (%)</td><td>91 (63 %)</td><td>74 (53 %)</td><td>165 (58 %)</td><td>0,0731 [-0,2158; 0,0097]</td></tr><tr><td>OCS-Anwendung zu Studienbeginn n (%)</td><td>34 (23 %)</td><td>23 (17 %)</td><td>57 (20 %)</td><td>0,1102 [-0,1667; 0,0170]</td></tr><tr><td>Initiierung OCS-Therapie während der Studien – alle Dosierungen n (%)</td><td>57 (39 %)</td><td>51 (37 %)</td><td>108 (38 %)</td><td>0,6227 [-0,1407; 0,0842]</td></tr><tr><td>OCS-Erhöhung der bei Studienbeginn bestehenden OCS-Therapie</td><td>19 (56 %)</td><td>7 (30 %)</td><td>26 (46 %)</td><td>0,0121 [-0,1502; -0,0185]</td></tr></table>	Kategorie	Placebo N = 145	Reslizumab N = 139	Gesamt N = 284	p-Wert* [95 %-KI]	OCS-Therapie zu irgendeinem Zeitpunkt in der Studie n (%)	91 (63 %)	74 (53 %)	165 (58 %)	0,0731 [-0,2158; 0,0097]	OCS-Anwendung zu Studienbeginn n (%)	34 (23 %)	23 (17 %)	57 (20 %)	0,1102 [-0,1667; 0,0170]	Initiierung OCS-Therapie während der Studien – alle Dosierungen n (%)	57 (39 %)	51 (37 %)	108 (38 %)	0,6227 [-0,1407; 0,0842]	OCS-Erhöhung der bei Studienbeginn bestehenden OCS-Therapie	19 (56 %)	7 (30 %)	26 (46 %)	0,0121 [-0,1502; -0,0185]	lungnahme des pharmazeutischen Unternehmers geht hervor, dass die bereits bestehende OCS-Therapie bei 26 der 57 Patienten erhöht wurde (ca. 46 % der Patienten in beiden Studien: 39 % vs. 54 % bzw. 20 % vs. 63 %, jeweils im Reslizumab- vs. Kontrollarm in der Studie 3082 bzw. 3083), wobei die Dauer der Behandlung in den Studien 3082 bzw. 3083 im Median 84,0 vs. 282,0 Tage bzw. 252,5 vs. 193,0 Tage jeweils im Reslizumab- vs. Kontrollarm betrug. Vor Studieneinschluss erhielten somit etwa 80 % der Patienten keine dauerhafte OCS-Therapie. Im Laufe der Studien wurde bei 108 Patienten eine OCS-Therapie initiiert (ca. 38 % der Patienten in beiden Studien: 41 % vs. 38 % bzw. 31 % vs. 41 %, jeweils im Reslizumab- vs. Kontrollarm in der Studie 3082 bzw. 3083). Bei diesen Patienten, bei denen eine OCS-Therapie initiiert wurde, betrug die Dauer der OCS-Behandlung im Median 11 Tage (10 vs. 12 Tage jeweils im Reslizumab- vs. Kontrollarm in beiden Studien). Insgesamt zeigen die Daten, dass bei insgesamt 134 Patienten (ca. 47 % der Patienten in beiden Studien, 42 % im Reslizumab-Arm vs. 52 % im Kontrollarm) entweder eine Erhöhung der bereits bestehenden OCS-Therapie bzw. eine Initiierung einer OCS-Therapie in den Studien erfolgte. Aus den vorgelegten Studien und aus den Angaben im Dossier liegen keine detaillierten Angaben vor, ob die Initiierung oder die Dosiserhöhung einer OCS-Behandlung aufgrund von akuten Exazerbationen oder im Sinne einer verbesserten Symptomkontrolle eingesetzt wurden. Auch wenn der G-BA davon ausgeht, dass eine OCS-Erhaltungstherapie nicht für alle Patienten in Frage kommt, wäre es erforderlich gewesen, für die Patienten, die vor
Kategorie	Placebo N = 145	Reslizumab N = 139	Gesamt N = 284	p-Wert* [95 %-KI]																							
OCS-Therapie zu irgendeinem Zeitpunkt in der Studie n (%)	91 (63 %)	74 (53 %)	165 (58 %)	0,0731 [-0,2158; 0,0097]																							
OCS-Anwendung zu Studienbeginn n (%)	34 (23 %)	23 (17 %)	57 (20 %)	0,1102 [-0,1667; 0,0170]																							
Initiierung OCS-Therapie während der Studien – alle Dosierungen n (%)	57 (39 %)	51 (37 %)	108 (38 %)	0,6227 [-0,1407; 0,0842]																							
OCS-Erhöhung der bei Studienbeginn bestehenden OCS-Therapie	19 (56 %)	7 (30 %)	26 (46 %)	0,0121 [-0,1502; -0,0185]																							

Stellungnehmer: Teva GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig be- nannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<table><tr><td>n (%)</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>OCS-Eskalation (Initiie- rung oder Erhöhung) n (%)</td><td>76 (52 %)</td><td>58 (42 %)</td><td>134 (47 %)</td><td>0,0543 [-0,2272; 0,0021]</td></tr><tr><td colspan="5">* berechnet mittels Meta-Analyse (fixed-effect model) der Studien 3082 und 3083 [2]</td></tr></table> Auch die Dauer und Dosis der OCS-Therapie zeigt, dass eine The- rapieeskalation im Sinne einer Controllermedikation in beiden Stu- dien stattgefunden hat. Die Dauer der OCS-Behandlung unter Pati- enten, die eine OCS-Therapie initiierten, reichte von 1 bis 431 Ta- ge, mit einer Dosierungsspanne von 5 mg bis 70 mg Prednison und Prednisolon pro Tag. Dabei liegt die mediane und mittlere Dosis der Patienten von ca. 30 mg laut Fachinformation von Prednison bzw. Prednisolon im Niedrig-Dosis Bereich und unter der in der GINA- Leitlinie empfohlenen Stoßtherapie von 50 mg für 5 – 7 Tage bei Exazerbationen [1; 3; 4]. Nur 10 Patienten (4%) erreichten oder überschritten eine Dosis von 50 mg, welche als Exazerbationsbe- handlung gewertet werden könnte [5]. Im Gegenteil hat das IQWiG in der Anhörung zu Mepolizumab von der Möglichkeit des intermit- tierenden Einsatzes von OCS gemäß GINA gesprochen, welche eine zusätzliche Controller-Option sei. Genau diese intermittierende Therapie war auch hier möglich. Der OCS-Einsatz bzw. eine Erhöhung der Dosis der bestehenden OCS-Therapie war laut Studienprotokoll möglich bei Abnahme der forcierten Einsekundenkapazität (FEV1) um $\geq 20\%$, bei Abnahme der Peak Expiratory Flow Rate (PEFR) um $\geq 30\%$ bei zwei aufei- nanderfolgenden Messungen oder bei Verschlechterung der Symp- tome oder anderen klinischen Anzeichen nach Maßgabe des be- handelnden Arztes. Ergo: Immer dann, wenn eine Therapie „unzu- reichend“ war, war auch eine Eskalation möglich. Die Global Initiati-	n (%)					OCS-Eskalation (Initiie- rung oder Erhöhung) n (%)	76 (52 %)	58 (42 %)	134 (47 %)	0,0543 [-0,2272; 0,0021]	* berechnet mittels Meta-Analyse (fixed-effect model) der Studien 3082 und 3083 [2]					Studienbeginn nicht mit OCS behandelt wurden, aber laut Anwen- dungsgebiet ein schweres unkontrolliertes eosinophiles Asthma vorwiesen, es in den Studien zu ermöglichen, eine niedrig-dosierte OCS-Gabe gemäß GINA anzubieten.
n (%)																	
OCS-Eskalation (Initiie- rung oder Erhöhung) n (%)	76 (52 %)	58 (42 %)	134 (47 %)	0,0543 [-0,2272; 0,0021]													
* berechnet mittels Meta-Analyse (fixed-effect model) der Studien 3082 und 3083 [2]																	

Stellungnehmer: Teva GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 10 Z. 1	ve for Asthma (GINA)-Leitlinie bestätigt dieses Vorgehen für die Anwendung von OCS [1]. Um eine mögliche Doppelzählung im Zusammenhang mit dem Einsatz oraler Steroide zu vermeiden, welche im Zusammenhang mit dem in der Studie festgestellten sehr variablen Einsatz von OCS entstehen könnte, wurde der Endpunkt „klinisch relevante Exazerbationen“ auf solche Interventionen beschränkt, welche in seiner Konsequenz zu einem der drei möglichen Ereignisse führte: • Hospitalisierung, • Notfallbehandlung, • ungeplanter Arztbesuch. Diese Endpunkte wurden auch als a priori definierte Endpunkte ausgewertet: • Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung, • Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch, • Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und/oder ungeplanter Arztbesuch. Eine Initiierung oder Eskalation einer OCS-Therapie bei Verschlechterung der Asthmasymptome im Studienverlauf trotz bereits vorhandener hoch-dosierter ICS-Therapie war also möglich und hat weitreichend stattgefunden. Therapieeskalation mittels Tiotropium oder Omalizumab Das IQWiG führt an, dass Tiotropium oder Omalizumab als Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien 3082 und 3083 nicht umgesetzt wurden. <u>Therapieeskalation mittels Tiotropium</u>	In den Leitlinien wird sowohl in der Stufe 4 als auch in der Stufe 5 die <u>zusätzliche Therapie mit Tiotropium</u> empfohlen und deshalb im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Therapieoption

Stellungnehmer: Teva GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Teva möchte darauf hinweisen, dass zum Zeitpunkt der Studienplanung sowie -durchführung eine Therapieeskalation mittels der Gabe von Tiotropium zulassungskonform nicht möglich war, da Tiotropium zu diesem Zeitpunkt keine entsprechende Zulassung besaß. Teva hat, wie vom G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 09. Juni 2016 gefordert [6], dies im Dossier ausführlich dargestellt. Eine Gabe von Tiotropium zusätzlich zu der Therapie mit hochdosiertem ICS und LABA und gegebenenfalls OCS wurde in 9 Prozent der Fälle durchgeführt – war also theoretisch trotz fehlendem Zulassungsstatus im ärztlichen Ermessen möglich, konnte aber aufgrund fehlender Zulassung nicht im Protokoll vorgeschrieben werden. Zudem ist anzumerken, dass die Evidenzlage zur Auswirkung von Tiotropium in dieser Population der mit hochdosiertem ICS und LABA vorbehandelten Patienten mit schwerem Asthma mit Eosinophilie dünn ist. In der Publikation von Kerstjens et al. (2012) wurde eine nicht signifikante Differenz der Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation nach 24 Wochen beobachtet [7]. Anhand der AQLQ und ACQ-Werte wird deutlich, dass die Veränderungen unter Tiotropium vergleichsweise klein sind: unter Tiotropium beschreibt Kerstjens eine mittlere Veränderung des AQLQ zu Woche 24 von 0,18 ($p = 0,02$), wohingegen unter Reslizumab nach 52 Wochen eine mittlere Veränderung von 0,46 ($p = 0,0005$) zu verzeichnen ist. Beim ACQ-7 waren es unter Tiotropium -0,20 (p	zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA benannt. Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studien (04/2011 bis 03/2014) war Tiotropium jedoch noch nicht zugelassen¹. Da laut Studienprotokoll die Fortführung einer bestehenden Therapie mit Tiotropium jedoch erlaubt war, wurden in den Studien einzelne Patienten eingeschlossen, die bereits vor Studienbeginn und auch während der Studie mit Tiotropium behandelt wurden (Anteil ca. 9 % in beiden Studien). Den Patienten stand jedoch Tiotropium als regelhafte Therapieoption nicht zur Verfügung. Auch wenn seitens der Stellungnehmer angeführt wurde, dass Tiotropium bei Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma eine eher untergeordnete Rolle spielen würde, so wird die Gabe von Tiotropium doch in den Leitlinien bei schwerem Asthma zusätzlich zu ICS und LABA empfohlen. Insgesamt verbleibt damit eine Unsicherheit hinsichtlich einer adäquaten Behandlung bzw. Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Tiotropium sowie hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studien auf die aktuelle Versorgungssituation.

¹ Die Zulassung für Tiotropium für die Indikation „Asthma“ wurde im September 2014 erteilt

Stellungnehmer: Teva GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	= 0,003) nach 24 Wochen und unter Reslizumab -0,46 (p = 0,0003) nach 52 Wochen. Aus den Subgruppenanalysen kann man unabhängig vom Einsatz von Tiotropium den signifikanten Zusatzeffekt der Behandlung mit Reslizumab sehen: AQLQ-Veränderung in der Subgruppe ohne Tiotropium 0,50 (p = 0,005); ACQ-7 Veränderung in der Subgruppe ohne Tiotropium -0,62 (p = 0,0003). Dieser von Tiotropium unabhängige Effekt von Reslizumab zeigt sich, wie in Modul 5 beschrieben, auch bei anderen Endpunkten, wie der Exazerbationshäufigkeit, bei dem die Ergebnisse mit oder ohne Tiotropium unter Reslizumab besser waren. <u>Therapieeskalation mittels Omalizumab</u> Eine Therapieeskalation mit Omalizumab war aus mehreren Gründen nicht möglich: Da über die gleichzeitige Verabreichung von zwei monoklonalen Antikörpern keine ausreichenden Informationen zu möglichen Wechselwirkungen vorliegen, durften Patienten innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn keine Anti-IgE-Antikörper (einschließlich Omalizumab (Xolair®)) bekommen haben. Zudem ist in der Fachinformation von Omalizumab aufgeführt, dass in seltenen Fällen Patienten, die mit Omalizumab und anderen Arzneimitteln gegen Asthma behandelt werden, eine systemische Eosinophilie entwickeln können. Aus Gründen der Patientensicherheit und um also die Studiauswertung nicht zu gefährden, wurde auf den parallelen Einsatz bei der theoretischen Teilpopulation mit schwerem Asthma, die sowohl ein IgE-vermitteltes Asthma mit vorliegenden Voraussetzungen für eine Omalizumab-Anwendung aufweisen, als auch erhöhte Eosinophilenzahlen trotz hochdosierter	Als weitere Therapieoption im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde <u>Omalizumab</u> für Patienten mit IgE-vermitteltem Asthma bestimmt (zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA und ggf. OCS), jedoch stand Omalizumab in den Studien 3082 und 3083 nicht als Therapieoption zur Verfügung. So war eine Omalizumab-Gabe 6 Monate vor Studienbeginn sowie während der Studien nicht erlaubt. In seiner schriftlichen Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer Daten vor, die zeigen, dass in der Studie 3082 im Reslizumab-Arm 63 % und im Kontrollarm 55 % der Patienten einen erhöhten IgE-Titer aufwiesen und damit entsprechend der Zulassung von Omalizumab grundsätzlich für eine Omalizumab-Gabe geeignet wären. Laut Unternehmer liegen diese Daten jedoch nicht für die Studie 3083 vor. Neben den IgE-Titern gelten für Omalizumab jedoch noch weitere Zulassungsvoraussetzun-

Stellungnehmer: Teva GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ICS plus LABA aufweisen könnten, verzichtet. Zudem ist davon auszugehen, dass für Patienten mit einer derart langen Asthmageschichte (im Mittel > 18 Jahre) Omalizumab seit 2005 als Therapieoption zur Verfügung stand. Solche Patienten, die für Omalizumab in Frage kamen und davon profitiert haben, waren mit hoher Wahrscheinlichkeit unter einer Omalizumab Therapie und damit von der Studienteilnahme gemäß Studienprotokoll aus Sicherheitsgründen ausgeschlossen. Eine Gabe von Omalizumab als Bestandteil der zVT wurde zwar vom G-BA als eine <u>Option</u> der Therapieeskalation vorgeschlagen, tatsächlich in der betrachteten Studienpopulation weder gefördert noch als medizinisch sinnvoll erachtet – und auch nicht durchgeführt. Geeignete Patienten konnten anstelle dieser beiden Substanzen auch mit allen anderen in der zVT definierten Optionen behandelt werden. Dass die Therapieeskalation mittels Tiotropium nur in wenigen Fällen vorgenommen wurde, die mit Omalizumab gar nicht, kann nicht als Begründung für eine fehlende Umsetzung der zVT herangezogen werden, da das Bestehen einer Option ja nicht die patientenindividuelle Eskalation vorschreibt – sondern nur ermöglicht. Vorgeschlagene Änderung: Teva ist der Auffassung, dass die in der zVT geforderten patientenindividuellen Therapieeskalationen vor und während der Studien, wenn medizinisch geboten, möglich waren und somit die vom G-BA geforderte zVT im Rahmen der Zulassungsstudien adäquat umgesetzt wurde. Aus diesem Grund sind die beiden Studien (3082 und 3083) für die Bewertung des Zusatznutzens von Reslizumab ge-	gen: Es muss sich um Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma handeln, die einen positiven Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen. Da diese Informationen ebenfalls nicht vorliegen, bleibt unklar, ob und inwieweit die Patienten mit erhöhten IgE-Titer diese Voraussetzungen erfüllt hätten. Zudem gehen die Stellungnehmer davon aus, dass sich die beiden Krankheitsbilder nur wenig überlappen. Insgesamt ist unklar, für wie viele der eingeschlossenen Patienten Omalizumab als eine Therapieoption auch unter Berücksichtigung des Therapiehinweises³ infrage gekommen wäre, jedoch wäre es entsprechend der Empfehlungen der GINA-Leitlinie sowie der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig gewesen, den Patienten Omalizumab als Therapieoption für Patienten mit eosinophilem und gleichzeitig IgE-vermitteltem Asthma der Studie zur Verfügung zu stellen. Zusammengenommen kann nicht zweifelsfrei davon ausgegangen werden, dass in den Studien die Therapieoptionen gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA mit OCS, aber auch mit Tiotropium bzw. ggf. Omalizumab ausgeschöpft wurden, um

Stellungnehmer: Teva GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gegenüber der zVT geeignet.	einerseits die Symptome der Patienten adäquat zu behandeln und andererseits einen geeigneten und fairen Vergleich für die Nutzenbewertung vorzulegen. Da jedoch ein relevanter Anteil der Patienten in den Studien 3082 und 3083 vor Studienbeginn regelmäßig auf die Gabe von OCS zur Kontrolle des Asthmas angewiesen waren, und bei diesen Patienten auch im Studienverlauf die Dosis der OCS angepasst wurde, werden im Folgenden basierend auf den vorgelegten Studiendaten hinsichtlich der OCS-Anwendung zwei Patientenpopulationen unterschieden. Zusammengenommen wird aufgrund der fehlenden Therapiemöglichkeiten in den beiden Studien mittels OCS, Tiotropium bzw. ggf. Omalizumab, die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht hinreichend angesehen. Damit ist für die Patientenpopulation a) <u>„Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist, und die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“</u>, ein Zusatznutzen von Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Für die Patientenpopulation b) <u>„Patienten, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“</u> wird davon ausgegangen, dass die Therapiemöglichkeit mit OCS weitgehend ausgeschöpft war. Auch wenn aufgrund der Vorgaben in den Studienprotokollen auch bei dieser Teilpopulation nicht die vollumfängliche Möglichkeit bestand, bei Bedarf eine patientenindividuelle Therapieeskalation, die Tio-

Stellungnehmer: Teva GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		tropium bzw. auch ggf. Omalizumab beinhalten würde, einzuleiten, wird davon ausgegangen, dass diese Patienten ausreichend adäquat gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie und leitliniengerecht behandelt wurden. Somit können trotz der beschriebenen Unsicherheiten die vorgelegten Daten der Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Reslizumab für die Patientenpopulation b) herangezogen werden. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Studien 3082 und 3083 für die Patientengruppe b) keine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere keine Abschwächung schwerwiegender Symptome, keine moderate Verlängerung der Lebensdauer, keine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder keine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt. Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Reslizumab für diese Teilpopulation auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Aus Sicht des G-BA und insbesondere auch vor dem Hintergrund der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen der klinischen Experten ist die Vermeidung von OCS ein relevantes Ziel in der Therapie des schweren Asthmas. Der G-BA stellt daher aufgrund der deutlich geringeren Patientenzahl im Reslizumab-Arm, die

Stellungnehmer: Teva GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		eine Erhöhungen der OCS-Dosen benötigten, und die dadurch entstehende potentielle Vermeidung bzw. Reduktion von schwerwiegenden Nebenwirkungen der OCS, einen geringen Zusatznutzen von Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden, fest. Der Endpunkt „klinische Asthmaexazerbationen“ ist nicht valide interpretierbar, das Ergebnis wird jedoch ergänzend herangezogen. Darüber hinaus gehende patientenrelevante Endpunkte zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung und des Addendums sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA für Reslizumab „zur Behandlung (Add-on-Therapie) von erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, welche trotz hoher Dosen an inhalativen Corticosteroiden und einem weiteren Controller unkontrolliert sind, und die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“ (Patientenpopulation b) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.
S.9 Z.10	Anmerkung zur aus Sicht von TEVA zumindest nach bisherigen Möglichkeiten ausreichenden und patienten-individuell adjustierten, aus Sicht des IQWiG „unzureichenden“ Therapie vor Studienbeginn Das IQWiG führt an, dass in den Studienpopulationen aufgrund ihres mittleren Symptomscores des ACQ von knapp 3 und der mittleren Anzahl der Asthmaexazerbationen im Vorjahr von mehr als 2	

Stellungnehmer: Teva GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eine unzureichende Asthmakontrolle bestand. Damit war aus Sicht des IQWiG die vor Studienbeginn eingesetzte Therapie unzureichend, um das Therapieziel der Asthmakontrolle sicherzustellen. Teva stimmt der Aussage des IQWiG aus mehreren Gründen nicht zu: 1. Wäre mithilfe der zuvor genannten Medikation eine ausreichende Therapiekontrolle sicherzustellen gewesen, wäre die Studienpopulation ungeeignet zur Zusatznutzenbewertung, weil die Zulassung ausschließlich die Patienten umfasst, die mit der vorgenannten Medikation unzureichend kontrolliert werden können. Es besteht also die Herausforderung festzulegen, ob Patienten mit der vom G-BA benannten zVT trotzdem unzureichend zu kontrollieren seien. Da das IQWiG aber auch selbst festgestellt hat, dass die in der Bewertung verwendete Studienpopulation adäquat aus den Studien 3082 und 3083 eingeschlossen wurde, ergibt sich ein gewisser Widerspruch. 2. Alle eingeschlossenen Patienten erhielten bereits vor Studienbeginn hochdosierte ICS plus LABA und ggf. OCS, Tiotropium und Leukotrienantagonisten (letzte sind in den USA zur Behandlung auch des schweren Asthmas zugelassen). Die durchschnittliche Erkrankungsdauer des Asthmas betrug 20,0 Jahre (standard deviation (SD): 15,81 in Studie	Die Patienten wiesen bei Studieneinschluss <u>ein schweres eosinophiles Asthma gemäß den Stufen 4 und 5 der GINA-Leitlinie vor, welches trotz bereits bestehender Therapie aus bereits hohen ICS-Dosen² und LABA weiterhin unkontrolliert blieb</u>. Die für die Bewertung relevanten Teilpopulationen hatten in der Studie 3082 einen mittleren ACQ-Score³ von 3,0 und in der Studie 3083 von 2,6 mit einer mittleren Anzahl von Exazerbationen in den vergangenen 12 Monaten von 2,2 in der Studie 3082 bzw. 2,3 in der Studie 3083. Dabei erhielten zu Studienbeginn 57 Patienten (etwa 20 % der Patienten aus beiden Studien⁴) eine dauerhafte OCS-Therapie. Aus den vorgelegten Studien und aus den Angaben im Dossier liegen keine detaillierten Angaben vor, ob die Initiierung oder die Dosiserhöhung einer OCS-Behandlung aufgrund von akuten Exazerbationen oder im Sinne einer verbesserten Symptomkontrolle eingesetzt wurden. Auch wenn der G-BA davon ausgeht, dass eine OCS-Erhaltungstherapie nicht für alle Patienten in Frage kommt, wäre es erforderlich gewesen, für die Patienten, die vor Studienbeginn nicht mit OCS behandelt wurden, aber laut Anwen-

² entsprechend GINA-Leitlinie sowie den entsprechenden Fachinformationen.

³ ACQ: Asthma Control Questionnaire, ein Score über 1,5 deutet auf eine unzureichende Asthmakontrolle hin.

⁴ Patienten mit einer dauerhaften OCS-Therapie zu Studienbeginn: 16 % vs. 34 % bzw. 17 % vs. 12 % (Reslizumab- vs. Kontrollarm in der Studie 3082 bzw. 3083).

Stellungnehmer: Teva GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	3082) bzw. 17,2 (SD: 13,20 in Studie 3083) Jahre. Damit haben Patienten, die in diese Studien eingeschlossen wurden, bereits eine individuelle Optimierung bzw. Therapieeskalation des Asthmas erfahren und wiesen zum Zeitpunkt des Studienbeginns eine individuell optimierte Symptomkontrolle und ein stabiliertes Asthma auf. Die individuelle Therapieadjustierung ist dabei immer eine Abwägung zwischen der möglicherweise verbesserten Kontrolle und dem potentiellen Schaden durch die Medikation, wie es auch in der GINA-Leitlinie explizit diskutiert wird. Eine patientenindividuelle Eskalation heißt nicht maximale Eskalation zur bestmöglichen Score-Einstellung. 3. Eine OCS-Erhaltungstherapie sollte keine Voraussetzung zum Studieneinschluss sein, da dies nicht der Versorgungsrealität und nicht den Leitlinien entspricht. OCS ist keine langfristige Dauertherapie (wie das IQWiG auch selbst in der Anhörung zu Mepolizumab betont) und sollte nur solange eingesetzt werden, bis Symptome kontrolliert sind. Die Einschlusskriterien der beiden Studien 3082 und 3083 schließen nur diejenigen Patienten ein, die im vergangenen Monat keine Exazerbation hatten, und die ein stabiles, aber möglicherweise nicht vollständig kontrolliertes Asthma hatten. Eine Therapieeskalation mit ICS war nicht möglich, da die Patienten bereits eine hochdosierte ICS-Therapie erhielten. Grundsätzlich wird von der GINA-Leitlinie eine OCS-Dauertherapie nur für einzelne Patienten empfohlen (Evidenzlevel D), weil diese mit erheblichen Nebenwirkungen	dungsgebiet ein schweres unkontrolliertes eosinophiles Asthma vorwiesen, es in den Studien zu ermöglichen, eine niedrig-dosierte OCS-Gabe gemäß GINA anzubieten. Zusammengenommen kann aus diesem Grund nicht zweifelsfrei davon ausgegangen werden, dass in der Studie die Therapieoptionen gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA mit OCS, aber auch mit Tiotropium bzw. ggf. Omalizumab ausgeschöpft wurden, um einerseits die Symptome der Patienten adäquat zu behandeln und andererseits einen geeigneten und fairen Vergleich für die Nutzenbewertung vorzulegen. Die Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V erfolgt auf Basis des Anwendungsgebiets und der von der Zulassung umfassten Zielpopulation. Die in der Studie eingeschlossene Patientenpopulation sollte der Zielpopulation im Anwendungsgebiet entsprechen. Dabei liegt die Wahl eines geeigneten Studiendesigns, inklusive der Ein- und Ausschlusskriterien, im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers. In den vorliegenden Studien 3082 und 3083 war ein relevanter Anteil der Patienten vor Studienbeginn regelmäßig auf die Gabe von OCS zur Kontrolle des Asthmas angewiesen, und bei diesen Patienten konnte angepasst werden bzw. wurde auch im Studienverlauf die Dosis der OCS angepasst. Basierend auf den vorgelegten Studiendaten hinsichtlich der OCS-Anwendung wurde im Beschluss über die Nutzenbewertung zwischen zwei Patientenpopulationen unterschieden.

Stellungnehmer: Teva GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	assoziiert ist. Als Patientengruppe werden Patienten mit schlechter Kontrolle oder häufigen Exazerbationen benannt [1]. Für die Studienpopulation der Studien 3082 und 3083 wäre eine grundsätzliche Forderung einer OCS-Dauertherapie auch in Anbetracht der erheblichen Nebenwirkungen, die mit einer OCS-Dauertherapie einhergehen, inadäquat. Die in den Reslizumab-Studien eingeschlossenen Patienten wiesen zum Studienbeginn ein stabilisiertes Asthma auf; es bestand allerdings ein erhöhtes Exazerbationsrisiko, da das Auftreten von Exazerbationen z. B. in den letzten 12 Monaten ein starker Prädiktor für das Wiederauftreten einer Exazerbation in der Zukunft ist. Die GINA beschreibt diesen Krankheitszustand in ihrer Leitlinie und gibt an, dass die Asthmakontrolle anhand der folgenden zwei Punkte beschrieben werden sollte [1]: 1. der Symptomkontrolle sowie 2. dem zukünftigen Risiko von unerwünschten Ereignissen. Teva ist der Meinung, dass der Anteil der Patienten die zu Baseline eine Therapie mit ICS plus LABA und gegebenenfalls OCS erhielten, dem deutschen Versorgungskontext entspricht. Es kann in der Realität nicht immer davon ausgegangen werden, dass alle Patienten dauerhaft OCS erhalten, insbesondere wegen der assoziierten Nebenwirkungen. Eine kürzlich veröffentlichte Studie belegt, dass bereits ein kurzzeitiger Einsatz von Kortikosteroiden (definiert als < 30 Tage und mit einer medianen Dosierung von 20 mg/Tag Prednison oder äquivalent) für Patienten mit nicht unerheblichen Risiken, wie z. B. Sepsis, venöse Thromboembolie und Frakturen, ver-	- a) Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Corticosteroiden behandelt werden und - b) Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden.

Stellungnehmer: Teva GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bunden ist [8]. Des Weiteren ist anzumerken, dass nur ca. 4 % der Patienten, die keine Eskalation (OCS-Initiierung oder -Steigerung) hatten, eine Exazerbation (definiert als Hospitalisierung und/oder Notfallbehandlung und /oder ungeplanter Arztbesuch) über die Studiendauer von einem Jahr hatten. Demgegenüber haben ca. 51 % der Patienten, die entweder zu Baseline OCS bekommen haben oder während der Studie OCS initiierten, eine Exazerbation erleiden müssen. Dies spricht dafür, dass die Patienten zu Studienbeginn nicht „unzureichend“, sondern patienten-individuell adäquat therapiert waren. Eine generalisierte Eskalation bei den 42 % der Patienten, die weder OCS zu Baseline hatten noch OCS initiierten, wäre medizinisch nicht angezeigt gewesen, weil die Exazerbationsrate insgesamt nur 4 % betragen hat [5]. Diese Zahlen weisen darauf hin, dass Ärzte eine OCS-Therapie sehr individuell initiieren bzw. auf diese verzichten z. B. wegen OCS-Nebenwirkungen. Vorgeschlagene Änderung: Die im Dossier dargestellten Studienpopulationen der beiden Studien (3082 und 3083) entsprechen sowohl der hinsichtlich der zVT Umsetzung zum Zeitpunkt des Studienstarts als auch hinsichtlich der Basistherapie ICS plus LABA plus gegebenenfalls OCS dem deutschen Versorgungskontext und sind somit für die Nutzenbewertung angemessen. Eine über die beschriebene faktisch von den behandelnden Ärzten vorgenommene Therapieeskalation war zum Zeitpunkt des Studienbeginns nicht angezeigt, im Falle von Tiotropium nicht zulassungskonform, und wäre aus den zuvor beschriebenen Gründen nicht angemessen gewesen. Die Studien sind aus diesem Grund zur Ableitung eines Zusatznutzen geeignet.	siehe obige Ausführungen.

Stellungnehmer: Teva GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 12 Z. 13	Anmerkung zur Interpretation des Endpunktes ‚klinische Asthmaexazerbation (CAE)‘ Das IQWiG merkt an, dass „das Auftreten einer klinischen Asthmaexazerbation jeweils den primären Endpunkt der Studien darstellt. Ergebnisse für diesen Endpunkt sind jedoch nicht sinnvoll interpretierbar, wenn in einem Studienarm (Interventionsarm), die Patienten eine Therapieeskalation zur Vorbeugung einer Exazerbation erhalten, im anderen Studienarm (Kontrollarm) eine Therapieeskalation in vielen Fällen erst dann stattfindet, wenn mit dem Auftreten einer Exazerbation der Endpunkt der Studie erreicht ist.“ Teva ist dagegen der Meinung, dass der im Dossier dargestellte, gegenüber dem Studienreport modifizierte Endpunkt sinnvoll interpretierbar ist. Durch die Modifikation für die Zusatznutzenbewertung in Deutschland wurde die vom IQWiG adressierte Schwäche des Endpunktes korrigiert, und eine Therapieeskalation unabhängig von der Exazerbationsdefinition und -Erhebung	zum Endpunkt „Klinische Asthmaexazerbationen (CAE)“ Der Endpunkt „klinische Asthmaexazerbationen“ wurde operationalisiert als Notfallbehandlung aufgrund von asthmatischen Beschwerden: ungeplanter Arztbesuch, Notaufnahme oder Hospitalisierung, dabei wurden zum einen die Anzahl der Exazerbationen und die mittlere Rate der Exazerbationen ermittelt. Es traten dabei für die relevante Studienpopulation im Reslizumab-Arm in beiden Studien weniger Exazerbationen auf, jedoch waren diese Ergebnisse nicht statistisch signifikant unterschiedlich vgl. mit dem Kontrollarm (24 % vs. 34 % der Patienten in der Studie 3082, 17 % vs. 23 % der Patienten in der Studie 3083). Die mittlere Rate der Exazerbationen⁵ betrug 0,30 vs. 0,53 in der Studie 3082 und 0,24 vs. 0,38 in der Studie 3083 (jeweils Reslizumab- vs. Kontrollarm). In den Einzelstudien sind die Ergebnisse nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen, jedoch zeigt sich in der Metaanalyse, dass die mittlere Exazerbationsrate durch die zusätzliche Gabe von Reslizumab statistisch signifikant redu-

⁵ Die adjustierte Raten und Rate Ratios wurden durch ein Negativ-Binominal-Regression bestimmt, vermutlich mit Behandlungsgruppe und Stratifikationsfaktoren der Randomisierung (Anwendung von OCS und geographische Region zu Studienbeginn) als Modellfaktoren und die logarithmische Nachbeobachtungszeit als Off-Set-Variable.

Stellungnehmer: Teva GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ermöglicht. Im Dossier wurde als klinisch relevante Asthmaexazerbation definiert, wenn Patienten eine Asthmaverschlechterung erleben mussten, die zu mindestens einem der folgenden Ereignisse führte: • Hospitalisierung, • Notfallbehandlung und/oder • ungeplanter Arztbesuch. TEVA hat diese Neudefinition vorgenommen, weil eine intermittierende OCS-Gabe, welche vom behandelnden Arzt als Teil der Therapieanpassung vorgenommen wurde, nicht von einer Exazerbationsbehandlung getrennt werden konnte. Durch die Neudefinition ist eine klare Trennung der klinischen Exazerbation von einer OCS-Gabe unabhängig von der Dosis möglich. Dieses Vorgehen ist aus Sicht von TEVA adäquat, da schwere Exazerbationen nach Expertenmeinungen vor allem gekennzeichnet sind durch entweder einen Aufenthalt im Krankenhaus, einer Notfallbehandlung, oder einem ungeplant notwendigen Arztbesuch (beeinflusst durch das Versorgungsangebot). Teva hält den im Dossier dargestellten Endpunkt für valide. Die statistisch signifikante Reduktion der Häufigkeit der klinisch relevanten Exazerbation zudem auch für Patienten-relevant. Die Häufigkeit der Exazerbationen führt für die Patienten zu einem beträchtlichen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko [9]. Trotz aller Anstrengungen gibt es Asthmapatienten, deren Therapiebedarf von den zur Verfügung stehenden Medikamenten bisher	ziert werden konnte (rate ratio 0,58, 95 %-KI [0,35; 0,97], p = 0,038). Da jedoch nicht davon ausgegangen werden kann, dass die Patienten in der Studie eine Therapie ihres unkontrollierten Asthmas gemäß den Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA erhielten, sich jedoch die Behandlung direkt auf die Ergebnisse des Endpunktes „klinische Asthmaexazerbationen“ auswirkt, kann dieser Endpunkt nicht valide im Sinn eines Zusatznutzens interpretiert werden.

Stellungnehmer: Teva GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nicht gedeckt werden kann, und die trotz der vorgegebenen Medikation laut zVT des G-BA entweder keine adäquate Risikominimierung bezüglich Exazerbationen erreichen, oder diese Risikominimierung von Exazerbationen nur mit einem hohen Risiko für Kortison-assoziierte Nebenwirkungen kurzzeitig erreichen.	
S. 12 Z. 33	Anmerkung zur Aussagefähigkeit für besonders schwer erkrankte Patienten. Laut IQWiG heißt es: „die Studien ermöglichen keine Aussagen für besonders schwer kranke Patienten, die ggf. mit höheren OCS-Dosen behandelt werden müssen“. Teva stimmt dem nicht zu. Die Schwere der Asthmaerkrankung wird nicht durch die absolute Höhe der OCS-Dosierung definiert. Eine Unterteilung in „besonders schwer kranke Patienten“, außerhalb der GINA Definition und über die verwendete Charakterisierung mittels der anerkannten und in den Leitlinien verwendeten Parameter wird weder in den Leitlinien beschrieben, noch ist klar, um welche Art von Dosierungen einer OCS-Dauertherapie es sich nach Ansicht des IQWiG handeln könnte. Bereits die in der Studie verwendeten Dosierungen (stabile Dosis von bis zu 10 mg/Tag Prednison oder äquivalent bei Studieneinschluss) werden von den Leitlinien nicht als Dauertherapie empfohlen. Gemäß GINA sind die oralen Kortikosteroide aufgrund ihrer Nebenwirkungen so gering wie möglich ($\leq 7,5$ mg Prednison oder äquivalent) zu dosieren und die Therapie ist, sobald möglich, ausschleichend abzusetzen [1].	siehe Ausführungen zu den zwei Patientenpopulationen.

Stellungnehmer: Teva GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 12 Z. 23	Anmerkung zum Einsatz von LTRA/Chromonen Laut IQWiG ist der Einschluss von Patienten, die bei Studieneinschluss mit LTRA (insbesondere Montelukast) oder Chromonen (Cromoglicinsäure) behandelt wurden, in die Nutzenbewertung nicht adäquat. Aus TEVAs Sicht ist eine gemeinsame Auswertung von Patienten mit und ohne Hintergrundtherapie mit LTRA und Chromonen angemessen und unterstreicht die Konsistenz der Ergebnisse. Der G-BA führte im Beratungsgespräch an, dass, vor dem Hintergrund einer fehlenden Zulassung dieser Substanzen bei schwerem Asthma, separate Auswertungen der Patienten mit Montelukast und Cromoglicinsäure als Hintergrundtherapie angezeigt sind. Laut G-BA ist im Dossier mindestens durch geeignete Analysen zu zeigen, dass sich durch das zusätzliche Heranziehen der Ergebnisse der Patienten, die vor Studienbeginn bereits mit Montelukast bzw. Cromoglicinsäure behandelt wurden, keine Verzerrung der Ergebnisse ergeben. Dem ist Teva gefolgt und hat Subgruppenanalysen vorgelegt, in denen deutlich wird, dass eine Hintergrundtherapie mit LTRA bzw. Chromonen keinen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Lediglich in einem patientenrelevanten Endpunkt „ASUI-Responder zu Studienende“ zeigte die Gruppe der Patienten mit LTRA/Chromone-Anwendung zu Studienbeginn kein statistisch signifikantes Ergebnis. Patienten ohne LTRA/Chromone-Anwendung zu Studienbeginn wiesen einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Reslizumab auf.	Montelukast ist nur zugelassen als Zusatzbehandlung bei Patienten, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden. Aus dem Grund wird aus Sicht des G-BA eine Behandlung von Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma mit z. B. Montelukast als kritisch gesehen. Dennoch wurden diese Patienten aus der Auswertung der Studie letztendlich nicht ausgeschlossen.

Literaturverzeichnis

1. Global Initiative for Asthma 2017. Global Strategy for Asthma Management and Prevention Update 2017.
2. Teva GmbH 2017. Meta-Analyse Reslizumab Dossier.
3. Merck Serono GmbH Stand: Februar 2017. Fachinformation Decortin® H Tabletten.
4. Merck Serono GmbH Stand: Januar 2017. Fachinformation Decortin® Tabletten.
5. Teva GmbH 2017. Analyse Reslizumab Dossier.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss 2016. Niederschrift zum Beratungsgespräch 2016-B-040.
7. Kerstjens, H. A., Engel, M., Dahl, R., Paggiaro, P., Beck, E., Vandewalker, M., Sigmund, R., Seibold, W., Moroni-Zentgraf, P. & Bateman, E. D. 2012. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy (Supplementary Appendix). *The New England journal of medicine*, 367, 1198-207.
8. Waljee, A. K., Rogers, M. A., Lin, P., Singal, A. G., Stein, J. D., Marks, R. M., Ayanian, J. Z. & Nallamothu, B. K. 2017. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 357, j1415.
9. Custovic, A., Johnston, S. L., Pavord, I., Gaga, M., Fabbri, L., Bel, E. H., Le Souef, P., Lotvall, J., Demoly, P., Akdis, C. A., Ryan, D., Makela, M. J., Martinez, F., Holloway, J. W., Saglani, S., O'Byrne, P., Papi, A., Sergejeva, S., Magnan, A., Del Giacco, S., Kalayci, O., Hamelmann, E. & Papadopoulos, N. G. 2013. EAACI position statement on asthma exacerbations and severe asthma. *Allergy*, 68, 1520-31.

5.2 Stellungnahme der Deutschen Atemwegsliga

Datum	<< 19.April.2017 >>
Stellungnahme zu	<< Reslizumab/Cinqaero >>
Stellungnahme von	<< geschäftsführender Vorstand, Deutsche Atemwegsliga e.V.>>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Atemwegsliga

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG hat eine Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für Reslizumab (Cinqaero) durchgeführt und laut Bericht Nr. 505 keinen Zusatznutzen festgestellt. Dies widerspricht sowohl der vorhandenen Datenlage [1-5] als auch der klinischen Erfahrung von Ärzten, die Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma mit dieser Zusatztherapie behandeln.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Atemwegsliga

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Die negative IQWiG-Beurteilung des Zusatznutzen stützt sich auf den Vergleich mit einer von dem G-BA festgelegten „zweckmäßigen Vergleichstherapie“. Zu den wissenschaftlich validen Analysen von IQWiG auf dieser, aus unserer Sicht allerdings nichtzutreffenden Grundlage, haben wir nichts hinzuzufügen. Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt: <i>„eine patientenindividuelle Therapieeskalation der hochdosierten inhalativen Kortikosteroide und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) mit ggf. oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis oder Tiotropium oder ggf. bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) und ggf. der oralen Kortikosteroidtherapie.“</i> Dabei sind die Zulassungen der Arzneimittel sowie das Stufenschema der Global Initiative for Asthma (GINA) zu berücksichtigen.“ Vorgeschlagene Änderung: Die herangezogene „zweckmäßige Vergleichstherapie“ muss aus folgenden Gründen geändert werden: 1. Sie entspricht nicht der GINA Empfehlung 2016 und 2017 (6), auf der sie nach Angaben des G-BA basieren soll. GINA empfiehlt eindeutig als „preferred controller choice“ auf Stufe 5 „tiotropium, omalizumab, mepolizumab“. Unter „other controller options“ ist aufgeführt: „Add low dose OCS“ (GINA 2016 Seite 43, Box 3-5). Im dazu gehörenden Text auf Seite 47 werden ausführlich sechs	zur zweckmäßigen Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung (Add-on-Therapie) des schweren eosinophilen Asthmas bei erwachsenen Patienten, welche trotz hoher Dosen an inhalativen Corticosteroiden und einem weiteren Controller unkontrolliert sind, ist: eine patientenindividuelle Therapieeskalation: - der hochdosierten inhalativen Corticosteroide und der lang-

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Optionen für die Zusatztherapie auf Stufe 5 beschrieben: Neben den oben erwähnten zusätzlich eine „sputum-guided treatment“ und Thermoplastie. An der allerletzten Stelle stehen „add-on low dose oral corticosteroids“. Selbst die bronchiale Thermoplastie wird der OCS Empfehlung vorgezogen. <u>Zusammengefasst: Laut GINA ist eine kontinuierliche low dose OCS-Therapie wegen der bekannten Nebenwirkungen die ultima ratio auf Therapiestufe 5 und kann daher für die nach GINA „preferred“ Anti-IL5 Behandlung als „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht herangezogen werden.</u> 2. Die Empfehlung „<i>ggf. orale Kortikosteroide (kurzzeitig)</i>“ ist für die langfristige Gewährleistung der Asthmakontrolle (Controller Treatment) nicht geeignet und daher auch keine zweckmäßige Vergleichstherapie für einen Controller wie Reslizumab. Niedrigdosierte orale Kortikosteroide sind nur als Dauertherapie und dann als zweite (alternative) und damit schlechtere Wahl (s. oben) auf Stufe 5 zur Erhaltung der Asthmakontrolle geeignet, falls Stufe 4 und die in GINA aufgeführten anderen fünf Optionen in Stufe 5 nicht greifen oder nicht indiziert sind. Wenn man „kurzzeitig“ für die OCS Therapie wie IQWiG interpretiert, nämlich dass es mehrere Monate gegeben werden kann, dann handelt es sich um eine Controller-Dauertherapie. Wenn sie indiziert war, muss nach Absetzen mit Verlust der Asthmakontrolle und/oder einer Exazerbation gerechnet werden. Wir wissen aus Erfahrung: Ein Charakteristikum des schweren eosinophilen Asthmas ist, dass es auf ausreichende systemische Steroiddosen gut reagiert und nach Absetzen der OCS exazerbiert. Die eosinophilen Granulozyten werden im Knochenmark produziert, außerhalb der	wirksamen Bronchodilatoren (LABA) mit Tiotropium und ggf. orale Corticosteroide* <i>oder</i> - bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas ggf. Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Corticosteroiden und langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) und ggf. orale Corticosteroide* <i>oder</i> - ggf. der hochdosierten inhalativen Corticosteroide und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) mit oralen Corticosteroiden* *Orale Corticosteroide sollten nur kurzzeitig und in der niedrigst-wirksamen Dosis eingesetzt werden. <u>Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u> Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen: 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in

Stellungnehmer: Deutsche Atemwegsliga

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Reichweite der inhalativen, aber beeinflussbar mit der systemischen Kortisontherapie. Daher ist eine „kurzzeitige“ OCS Therapie zur Behandlung für Asthma Exazerbationen sinnvoll, aber nicht für die Langzeitbehandlung geeignet. Ob intermittierende OCS Verordnungen für die Asthmakontrolle oder für die Behandlung von Exazerbationen erfolgen, ist daher nicht zu unterscheiden. Darauf weist auch der IQWiG Bericht zu Mepolizumab zutreffend hin (siehe Seite 6 Addendum IQWiG Bericht 407 Mepolizumab). <u>Zusammengefasst: Intermittierend verabreichte niedrig dosierte orale Kortikosteroide sind keine geeignete, zweckmäßige Vergleichs (Kontroller)-Therapie für die Langzeitbehandlung des schweren Asthmas.</u> 3. Die Option Tiotropium als individuell eskalierbare Therapie in der Placebogruppe ist schwierig. Der B-GA und IQWiG haben darauf hingewiesen, dass zum Zeitpunkt der Reslizumab - Studien Tiotropium für Asthma noch nicht zugelassen war. Es wurden ausdrücklich nur zugelassene Therapieoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie akzeptiert. Die Behandlung des schweren Asthmas mit Tiotropium hat aber inzwischen Eingang in die Leitlinien gefunden, zum Beispiel in GINA 2017 (6). Obwohl GINA Leukotrienantagonisten auf Stufe vier als eine Alternative aufführt, wurde dies für die vorliegende Nutzenbewertung mit der Begründung der fehlenden Zulassung für schweres Asthma in Deutschland abgelehnt. Warum diese rigorose Bewertung für Tiotropium (Stand zum Zeitpunkt der Studie) nicht genauso gelten soll, ist schwer nachvollziehbar.	Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. <u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerO:</u> Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird regelhaft nach den Kriterien gemäß § 6, Abs. 3, 5. Kapitel Verfahrensordnung G-BA bestimmt. Zu 1. Für die Behandlung von Patienten mit schwerem Asthma grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe: - Selektive Beta-2-Sympathomimetika: Fenoterol, Reproterol, Salmeterol, Formoterol, Terbutalin, Salbutamol, Bambuterol und Clenbuterol - Inhalative Anticholinergika: Ipratropiumbromid und Tiotropiumbromid

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Darüber hinaus deckt sich die Zulassung von Tiotropium auf Stufe 5 nicht vollständig mit der Zulassung von Reslizumab und ist länderspezifisch verschieden. In den USA ist die Zulassung breiter als in Deutschland: In internationalen multizentrischen Studien kann ein nicht für alle Prüfzentren zugelassenes Arzneimittel nicht als add on Therapie vorgeschrieben werden. Anmerkung aus der klinischen Praxis: Wir sind überzeugt, dass in Deutschland vor Verordnung eines Biologikums die überwiegende Mehrzahl der Patienten ohnehin bereits mit Tiotropium behandelt wird und schon vor der förmlichen Zulassung des Tiotropiums für Asthma (für die Behandlung der irreversiblen Komponente der Obstruktion) behandelt worden war. 4. Die Option Omalizumab als individuelle Eskalationstherapie verbietet sich in einer doppelblinden Studie, da die zwei Biologika nicht kombinierbar sind (zumindest liegen keine Sicherheitsdaten vor) und der behandelnde (Studien)arzt nicht wissen kann, ob der Patient Verum oder Plazebo bekommt. Eine Eskalation ist daher ebenso wenig möglich wie der Einschluss auf Omalizumab eingestellten Patienten. Die Eskalation der Therapie in der Plazebogruppe mit add on Omalizumab erfordert ein nicht blindes Studiendesign. Offene Studien wurden jedoch von IQWiG nicht für die Feststellung von Zusatznutzen als geeignet angesehen. Obwohl das doppelblinde Design Omalizumab als Vergleichstherapie in den Zulassungsstudien von Reslizumab ohnehin verbietet, kann auch noch erwähnt werden, dass der Wirkungseintritt einer Omalizumabtherapie erst nach 16 Wochen beurteilt werden kann (Zitat aus der Fachinformation: „Klinische Studien zeigten, dass es mindestens 12 – 16 Wochen dauert, bis die Behandlung mit Xolair eine Wirkung zeigt“).	- Inhalative Corticosteroide: Beclometason, Budesonid, Ciclesonid, Fluticason und Mometason - Orale Corticosteroide: z. B. Prednisolon und Prednison - Kombinationspräparate: Beclometason / Formoterol, Budesonid / Formoterol, Salmeterol / Fluticason, Formoterol / Fluticason, Vilanterol / Fluticason und Ipratropiumbromid / Fenoterol - Weitere: Theophyllin, Omalizumab und Mepolizumab Zu 2. Für die Behandlung des schweren Asthmas kommen keine nicht-medikamentösen Maßnahmen als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) vor: - Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Mepolizumab (Beschluss vom 21. Juli 2016: Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Corticosteroiden behandelt werden: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.) - Anlage XII / Anlage IX: Festbetragsgruppenbildung Fluticasonfuroat/Vilanterol (Beschluss vom 30. März 2014)

Stellungnehmer: Deutsche Atemwegsliga

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Eine individuelle Eskalation, die nicht unbedingt am ersten Tag des Studieneinschlusses stattfindet, und der späte Wirkungseintritt, verhindern oder erschweren bei einer Studiendauer von 52 Wochen die Auswertbarkeit. <u>Zusammengefasst: Tiotropium und Omalizumab als Zusatztherapie eignen sich nicht oder höchstens nur bedingt (Tiotropium) als individuell eskalierte zweckmäßige Vergleichstherapie</u>	- Anlage IV: Therapiehinweis zu Omalizumab (Beschluss vom 17. Dezember 2015). Zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Es wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Reslizumab in den Stufen 4 und 5 entsprechend GINA-Leitlinie¹ abgebildet sind. Ab Stufe 4 wird eine Kombination von mittel- bis hochdosierten inhalativen Corticosteroiden (ICS) und langwirkenden Beta-2-Mimetika (LABA) empfohlen. Da Reslizumab nur für Patienten indiziert ist, die trotz hochdosierter ICS und einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie ein unkontrolliertes schweres Asthma vorweisen, ist für diese Patienten eine miteldosierte Behandlungsoption nicht zweckmäßig. Für diese Patienten kommt eine Behandlung mit hochdosierten ICS und LABA in Betracht. Montelukast ist nur zugelassen als Zusatzbehandlung bei Patienten, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden und kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie somit nicht in Betracht. Theophyllin ist aufgrund seiner geringen therapeutischen

¹ Global Initiative for Asthma (GINA): "Global strategy for asthma management and prevention", Update 2017.

Stellungnehmer: Deutsche Atemwegsliga

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Breite nicht Mittel der ersten Wahl in der Asthmatherapie und wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. In den Leitlinien wird sowohl in der Stufe 4 als auch in der Stufe 5 die zusätzliche Therapie mit dem langwirkenden inhalativen Anticholinergikum (LAMA) Tiotropium empfohlen. Die zusätzliche Gabe von Tiotropium zu ICS und LABA konnte die Lungenfunktion verbessern und verlängerte die Zeit bis zur ersten Exazerbation. Das LAMA Ipratropiumbromid ist nur bei leichtem bis mittelschwerem Asthma zugelassen und kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie somit nicht in Betracht. Eine weitere Eskalationsmöglichkeit stellt Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA und ggf. OCS dar. Omalizumab darf jedoch nur bei Patienten angewendet werden, bei denen von einem IgE-(Immunglobulin E-)vermittelten Asthma ausgegangen werden kann. Es sind dabei sowohl die Angaben der Fachinformation als auch der Therapiehinweis zu Omalizumab zu beachten². Als weitere Option der Therapieeskalation wird in der GINA-Leitlinie in der Stufe 5 die zusätzliche Gabe von oralen Corticosteroiden (OCS) empfohlen, wobei diese aufgrund des vor allem in der längerfristigen Gabe bekannten ungünstigen Nebenwirkungsprofils in der niedrigst-

² Fachinformation Xolair® und Therapiehinweis zu Omalizumab (Beschluss vom 17. Dezember 2015).

Stellungnehmer: Deutsche Atemwegsliga

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		wirksamen Dosis und möglichst als zeitlich begrenzte Medikation empfohlen wird. Patienten sollen über potentielle Nebenwirkungen informiert werden und zum Risiko einer Corticosteroid-induzierten Osteoporose überwacht werden. Darüber hinaus ist bei der Behandlung des Asthmas mit OCS darauf zu achten, dass die Dosierung von OCS die Cushing-Schwelle möglichst nicht dauerhaft überschreitet. Eine Behandlung von Exazerbationen ist davon abzugrenzen. Eine Therapie mit OCS ist im Vergleich zu den anderen genannten Wirkstoffen - sofern diese geeignet sind - nicht als zu präferierende Therapieoption anzusehen. Darüber hinaus empfiehlt die GINA-Leitlinie bei Patienten mit schwerem, eosinophilem Asthma eine Therapieeskalation mittels Anti-Interleukin-5 Behandlung. Für den Wirkstoff Mepolizumab aus dieser Wirkstoffgruppe konnte im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nur bei einer speziellen Teilpopulation (Patienten mit schwerem, refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden) ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt werden. Mepolizumab wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet bestimmt. Darüber hinaus stellt das Arzneimittel eine in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoption dar, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken

Stellungnehmer: Deutsche Atemwegsliga

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.
	Anmerkung: Wir regen an, die Empfehlungen von GINA 2016 oder 2017 (6) und die ATS-ERS Empfehlungen für schweres Asthma (7) für die Auswahl einer zweckmäßigen Vergleichstherapie zugrunde zu legen. Vorgeschlagene Änderung: Bei der Auswahl einer zweckmäßigen Vergleichstherapie müssten die oben genannten Gesichtspunkte berücksichtigt und die Nutzenbewertung von Reslizumab dementsprechend geändert werden.	Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. (Anhang dieses Dokumentes: „2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“)

Literaturverzeichnis

1. Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M: Phase 3 study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma: Effects across a broad range of eosinophil counts. Chest 2016.
2. Bjermer L, Lemiére C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M: Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: A randomized phase 3 study. Chest 2016.
3. Li J, Wang F, Lin C, Du J, Xiao B, Du C, Sun J: The efficacy and safety of reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: A systematic review and meta-analysis. J Asthma 2017, 54(3):300-307.
4. Deeks ED, Brusselle G: Reslizumab in Eosinophilic Asthma: A Review. Drugs 2017.
5. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, Murphy K, Maspero JF, O'Brien C, Korn S: Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. The Lancet Respiratory Medicine 2015.
6. 2016 GINA report www.ginasthma.org/archived-reports aufgerufen am 19.4.2017
7. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, Adcock IM, Bateman ED, Bel EH, Bleecker ER et al: International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. European Respiratory Journal 2014, 43(2):343-373.

5.3 Stellungnahme Professor Virchow (DGP)

Datum	25. April 2017
Stellungnahme zu	Reslizumab (Asthma)
Stellungnahme von	Prof. Dr. J. C. Virchow, Universitätsmedizin Rostock im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Schweres Asthma ist auch heute noch eine schwere, lebensbedrohliche Erkrankung mit erheblicher Morbidität und einer beklagenswerten Mortalität. Die Nutzenbewertung des IQWiG gemäß §35a SGB V zu Reslizumab vom 11-04-2017 ist aus Sicht eines mit der Behandlung des schweren Asthma bronchiale vertrauten Arztes falsch und unethisch und sollte nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden. Die Schlussfolgerung, dass ein „Zusatznutzen nicht belegt“ sei offenbart einerseits die Nutzlosigkeit solcher Nutzenbewertungen anhand von selbst-definierten Kriterien zur Studienplanung und potentiell patienten-relevanten Endpunkten (Exazerbationen), aber in viel beängstigender Art und Weise die Unerfahrenheit der Nutzenbewerter des IQWiG in der Therapie des schweren Asthmas. Der zum Teil erhebliche klinische Nutzen von Biologika in der Therapie des schweren Asthma bronchiale scheint den Nutzenbewertern des IQWiG völlig fremd. Die klinische Erfahrung in der Therapie des schweren Asthma bronchiale zeigt ohne jeden Zweifel, dass Reslizumab (wie auch Mepolizumab – das fast identisch falsch beurteilt wurde) im Rahmen einer individualisierten Therapie (Individualisierung anhand geeigneter klinischer Parameter - in erster Linie der Eosinophilie des peripheren Blutes) bei den meisten Patienten einen zuvor nie da gewesenen „Lazarus-Effekt“ („Wunder“, „Es ist, als ob ich nie etwas gehabt hätte“, etc.) bewirkt. Und dies nicht bei fragwürdig oder falsch Behandelten, die ihre Medikamente nicht nehmen, sondern bei Patienten, die trotz hochdosierter antiasthmatischer Therapie einschließlich hoch bis sehr hoch dosierter systemischer Glukokortikosteroide nicht beschwerdefrei werden. Insofern kontrastiert diese Nutzenbewertung grotesk mit der klinischen Erfahrung. Der unterzeichnende Stellungennehmer für die DGP, der die Indi-	

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
kation für anti-IL-5 monoklonale Antikörper sehr streng stellt kann sich an KEINE vergleichbare Asthma-Therapie mit derart durchschlagender Wirkung (bei vernachlässigbaren Nebenwirkungen) erinnern. Reslizumab stellt, wie Mepolizumab, für Patienten mit einem Asthma mit Eosinophilie ohne jede Übertreibung einen Quantensprung in der therapeutischen Effektivität (bei entsprechender individualisierter Patientenauswahl) dar. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass das IQWiG kritiklos die falsche Terminologie des „eosinophilen Asthmas“ übernimmt. Asthma ist nicht „eosinophil“ sondern es gibt Asthma mit Eosinophilie (und das Ausmass der Eosinophilie beim schweren Asthma sagt die Wirkung einer anti-IL-5-Therapie wie Reslizumab voraus!) Auch deshalb ist den Nutzenbewertern des IQWiG zu unterstellen, grosse Mängel in der Kenntnis des schweren Asthmas zu besitzen. Asthma wird von den Nutzenbewertern des IQWiG offenbar immer noch mit reversibler Bronchialobstruktion verallgemeinert, deren Behebung das Asthma zum Verschwinden bringt. Jedoch: Viele Patienten mit schwerem Asthma können trotz hochdosierter bronchodilatierender Therapie unter Messbedingungen und in Ruhe eine vergleichsweise fast normale Lungenfunktionswerte haben und dennoch eine miserable Lebensqualität, charakterisiert u.a. durch rezidivierende Exazerbationen, schwere Belastungsintoleranz, bronchiale Hyperreagibilität, Nasen- und Nasennebenhöhlenpolyposis mit dauerhaften Verlust des Riechvermögens und Kopfschmerzen, Alkoholunverträglichkeit, dem Vollbild des iatrogenen Mb. Cushing durch langfristige systemische Glukokortikosteroid-Therapie (Diabetes mellitus Typ II, Osteoporose, Skelettmuskelatrophie, Hautatrophie, etc.) aufweisen.	

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Viele Patienten mit schwerem Asthma sind auf die intermittierende oder dauerhafte Einnahme systemischer Glukokortikosteroide mit ihren (oben genannten) deletären Nebenwirkungen angewiesen. Letztere treten individuell unterschiedlich und bei unterschiedlich hohen Dosen auf. Die Vorstellung, dass Dosen zwischen 7,5 und 10mg Prednisolon-Äquivalent harmlos bzw. zu vernachlässigen sind kann nur jemand äußern, der diese Therapie nicht nimmt oder nehmen muss. Die GINA-Leitlinien haben aus diesem Grund (und aufgrund der beeindruckenden klinischen Erfahrungen) die phänotypisierte Therapie mit einem monoklonalen Antikörper (Omalizumab, Mepolizumab oder Reslizumab) VOR die Therapie mit systemischen Glukokortikosteroiden gestellt, was vom Stellungnehmer nachdrücklich unterstützt wird. Die Absicht, einen „Vergleich“ mit einer „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ anzustellen ist im vorliegenden Fall absurd, weil es keine „zweckmäßige Vergleichstherapie“ gibt. Wie eine „patientenindividuelle Therapieeskalation mit hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und ...LABA“ aussehen soll (vom G-BA festgelegt) bleibt offen. Der Stellungnehmer kann sich kein praxisrelevantes Design vorstellen. Inhalative Kortikosteroide mit/ohne LABAs haben eine sehr flache Dosis-Wirkungs-Kurve und sind meist in der üblichen therapeutischen Dosis bereits an deren oberen Ende verordnet, insbesondere aber bei Patienten mit schwerem Asthma. Aus Sicht des Klinikers ist diese Empfehlung der „patientenindividuellen Therapieeskalation“ völlig praxisfern und hat im Vorfeld jeder Indikation zu Biologika wie Reslizumab bereits stattgefunden. Orale Kortikosteroide „(kurzzeitig)“ entfalten eine kurzzeitige Wirkung (mit Nebenwirkungen) aber es ist unverständlich, wie diese Wirkung eine „zweckmäßige Vergleichstherapie“ sein soll. Jahrzehnte-lange Erfahrung liegt mit diesen Substanzen vor. Sie wirken während der Dauer der Einnahme und	

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
kurzzeitig darüber hinaus und sind in der Dauertherapie wegen ihrer Nebenwirkungen zu meiden. Die Forderung nach Vergleichsstudien mit einem Bronchodilatator (Tiotropium) wirkt aus Sicht des in der Therapie des schweren Asthmas Erfahrenen fast wie Hohn. Tiotropium kann Bronchialobstruktion verbessern, ist aber als anti-entzündliche Substanz bei Patienten mit Asthma und Eosinophilie weitgehend wirkungslos und auch daher nicht für alle Patienten geeignet. Bei weitgehend normaler Lungenfunktion ist die Gabe von Tiotropium kritisch zu würdigen. Die zweite Forderung, Vergleiche mit Omalizumab anzustellen ist ebenfalls nicht nach zu vollziehen. Omalizumab und anti-IL-5 Antikörper haben völlig unterschiedliche Wirkung und sind zur individualisierten Therapie bestimmter Asthma-Phänotypen geeignet und zugelassen. Omalizumab zur Therapie des IgE-vermittelten allergischen Asthmas mit perennialen Sensibilisierungen, anti-IL-5 (wie Reslizumab) zur Therapie des Asthmas mit Eosinophilie. Auch wenn hier Überschneidungen in der Wirkung bestehen mögen, ist die Forderung nach einem direkten Vergleich (ohne vorhergehende Phänotypisierung) ein großer Rückschritt auf dem Weg zu einer personalisierten, (besser:) individualisierten Asthma-Therapie. Insofern ist die geforderte „patientenindividuelle Therapieeskalation“ aus klinischer Sicht völlig wirklichkeitsfremd. Insgesamt hinterlässt das Dossier des IQWiG für den Kliniker den beängstigenden Eindruck, dass das Verständnis der Nutzenbewerter für das schwere Asthma (das eine wirklich große klinische Herausforderung jenseits von Tiotropium darstellt) fehlt bzw. nicht über Lehrbuchwissen hinausgeht. Die Frage, ob man dem schweren Asthma in seiner Komplexität mit dem Fachwissen und der (fehlenden) klinischen Erfah-	

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
rung, gepaart mit der eigenwilligen Methodik des IQWiG gerecht wird muss anhand des vorliegenden Dossiers und seines Fazits verneint werden. Darüber hinaus besteht der irritierende Eindruck, dass sehr formale und praxisferne Gründe zur Ablehnung der herangezogenen Reslizumab-Studien verwendet werden, um damit der Ablehnung aus formalen Gründen mehr Gewicht zugeben als dem Interesse, den Betroffenen aus ihrer schweren gesundheitlichen Misere zu helfen. Aus der Erfahrung des Stellungnehmers in der Therapie des schweren Asthmas sind anti-IL-5 mAk wie Reslizumab dafür aber exquisit geeignet. Zusammenfassend ist aus Sicht der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin die Nutzenbewertung des IQWiG ungeeignet. Sie gibt die klinische Wirkung falsch wieder. Die geforderten Vergleichstherapien legen nahe, dass den Beurteilern wesentliche praktische Kenntnisse in der Therapie des schweren Asthmas fehlen. Die Schlussfolgerung, dass ein Zusatznutzen für Reslizumab nicht belegt sei geht an der Patientenwirklichkeit vorbei und ist aus Sicht der Fachdisziplin, die mit der Diagnostik und Therapie des schweren Asthmas vertraut ist nicht nachzuvollziehen.	
Seite 1: Es ist nicht verwunderlich, dass die Einbindung von Betroffenen oder Patientenorganisationen nicht gelang. Der erfolgreiche Einsatz dieser Therapie ist bislang auf wenige Zentren beschränkt. Der Stellungnehmer verweist in diesem Zusammenhang auf seine persönliche Erfahrung mit dem IQWiG und den dazugehörigen Bericht an den G-BA, (E-Mail vom 26.6.2016, 21:28 z. Hd. der Herren Professor Hecken und Müller).	Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Nicht-Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 3: Die geforderte „patientenindividuelle Therapieeskalation“ ist wirklichkeitsfremd. Wie/anhand welcher Kriterien erwartet denn der G-BA, dass „patientenindividuell“ eskaliert wird und individuell mit welcher Therapie? Das ist aus Sicht eines erfahrenen Kliniklers nicht nach zu vollziehen. Die einzige Therapie, mit deren Einsatz eine vergleichbare Wirkung hätte erzielt werden können wäre der Einsatz systemischer Glukokortikosteroide, die aber aus gutem Grund u. a. von der GINA-Leitlinie erst als zweite Wahl einer Therapieeskalation erst dann vorgesehen werden, wenn Biologika wie Reslizumab versagen. Seite 3 und 6: In den GINA-Leitlinien, die vom IQWiG herangezogen werden sollten wird Reslizumab vor dem Einsatz von systemischen Kortkosteroiden in Stufe 5 empfohlen. Seite 6: „...wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht...“: Hier irren der G-BA und das IQWiG bzw. zeigt sich eine unzureichende Vertrautheit mit dem Krankheitsbild des schweren Asthmas. Die Dosis der inhalativen Dauertherapie dieser Patienten ist meist ausgereizt und alternativ stehen nur noch systemische Glukokortikosteroide zur Verfügung, die wegen der schweren Nebenwirkungen keine Alternative darstellen (und es wäre heuchlerisch, wenn die Dossier-bewertenden Mitarbeiter des IGWiG oder Mitglieder des G-BA behaupteten, dass dies für sie persönlich im Krankheitsfall durchaus eine Alternative darstellen würde). Jeder vom schweren Asthma mit dem entsprechenden Phänotyp Betroffene würde ein Biologikum wie Reslizumab einer Kortikosteroid-Dauertherapie vorziehen und zwar aufgrund der frappierenden Wir-	Detaillierte Ausführungen zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie inklusive der Empfehlungen der Leitlinien findet sich bei der Antwort zum gleichen Thema zur Stellungnahme der Deutschen Atemwegsliga ab Seite 83.

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
kung des anti-IL-5 Antikörpers einerseits und der deltären Nebenwirkungen der systemischen Kortikosteroide andererseits. Seite 12: Bei schwerem Asthma werden aus Hilflosigkeit und wegen des Fehlens nebenwirkungsarmer Alternativen auch Substanzen wie Montelukast und Cromoglycinsäure eingesetzt, auch wenn dies nicht zulassungskonform sein kann. Dass diese Substanzen bei 34 % der Patienten eingesetzt wurden unterstreicht den Schweregrad und die therapeutische Alternativlosigkeit bei diesem Schweregrad des Asthmas. Auf den folgenden Seiten wird die unsinnige Forderung nach einer „zweckmäßigen Therapieeskalation“ aus verschiedenen Blickwinkeln wiederholt und deshalb nicht weiter kommentiert. Zusammenfassend widerspricht das Dossier mit seiner Nutzenbewertung der klinischen Erfahrung mit diesen Substanzen, die in der Hand des kundigen Arztes für die Betroffenen einen immensen Benefiz aufweisen, der von den bisherigen Therapien für Asthma nicht annähernd erreicht wird. Viele Betroffene berichten nicht, dass es ihnen (wie unter inhalativen Kortikosteroiden in höchster Dosierung mit LABAs und Tiotropium und Montelukast und systemischen Kortikosteroiden) „besser“ ginge (um den Preis der Nebenwirkungen) sondern dass das Asthma „weg“ sei, was sich durch objektive Befunde bestätigen lässt! Wie sich diese klinische Beobachtung auch sehr kritischer Ärzte mit der Nutzenbewertung des IQWiG in Übereinstimmung bringen lässt ist unklar und nur mit unzureichender Kenntnis des IQWiG-Personals auf dem Gebiet des schweren Asthmas und/oder einer unzureichenden	

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Methodik zu erklären.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Die Bewertung anhand der vorgenommenen, fragwürdigen Kriterien (Forderung nach „zweckmäßiger Vergleichstherapie“ und „patientenindividuelle Therapieeskalation“), die die Behandlungs- und Patientenwirklichkeit verkennen, ist ungeeignet, den Zusatznutzen von Reslizumab zu erkennen. Eine Aberkennung des Zusatznutzens ist vor dem Hintergrund der vorliegenden Studien und der klinischen Erfahrung unethisch. Vorgeschlagene Änderung: Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin empfiehlt dem Gemeinsamen Bundesausschuss, diese Nutzenbewertung aufgrund dieser erheblichen Mängel nicht zu beachten und Reslizumab einen Zusatznutzen in der Therapie des schweren Asthmas zuzuerkennen.	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.4 Stellungnahme Professor Lommatzsch (DGAKI)

Datum	27.04.2017
Stellungnahme zu	Reslizumab / Cinqaero
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Marek Lommatzsch im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Marek Lommatzsch, Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG kommt in seiner Dossierbewertung vom 11.4.2017 zum Schluß, dass ein Zusatznutzen von Reslizumab bei schwerem eosinophilen Asthma nicht belegt sei. Diese Schlußfolgerung beruht (1) auf einer Fehleinschätzung der realen Therapie-Optionen bei Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma und (2) auf fehlenden klinischen Erfahrungen der IQWiG-Mitarbeiter mit Anti-IL-5-Therapien bei Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma.	
Ad 1. Fehleinschätzung der realen Therapie-Optionen bei Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma. Das IQWiG bemängelt die fehlende Prüfung von potentiellen Therapie-Alternativen wie eine Dauertherapie mit oralen Steroiden (OCS), eine Tiotropium-Therapie oder eine Omalizumab-Therapie. - Eine OCS-Dauertherapie kann aufgrund vieler deletärer Nebenwirkungen (Gewichtszunahme, Diabetes, Infektionen, Osteoporose, Katarakt, Muskelschwund, Hypertonus etc.) ¹ nicht als zweckmäßige alternative Therapie-Option bezeichnet werden, da das Nutzen-Nebenwirkungsverhältnis zugunsten schwerer Nebenwirkungen deutlich verschoben ist. - Ein Therapieversuch mit Tiotropium führt nur bei einer Minderheit der Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma zu einer relevanten klinischen Besserung. Zudem berichten einige Patienten über Nebenwirkungen unter dieser Therapie (z.B. Mundtrockenheit), und lehnen diese Therapie ab. Schließlich war Tiotropium zum Zeitpunkt der Studie auch nicht zugelassen. Somit war Tiotropium weder seitens der Zulassung noch seitens der	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
klinischen Praxis eine Alternative. - Die Fachinformation beschränkt den Einsatz von Omalizumab auf Patienten mit schwerem <i>allergischem</i> Asthma und <i>Nachweis eines perennialen Allergens</i>. Zudem muss die Gesamt-IgE-Konzentration im Serum in einem gewichtsbhängig eng definierten Korridor liegen. Die Mehrheit der Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma erfüllt die Kriterien für eine Omalizumab-Therapie nicht. Somit wird klar, dass in der Mehrheit der Fälle der Patienten mit schwerem, eosinophilen Asthma weder eine OCS-Therapie noch eine Tiotropium-Therapie noch eine Omalizumab-Therapie Alternativen zum Einsatz von Anti-IL-5-Biologika wie Reslizumab sind. Insofern spiegeln die Reslizumab-Studien die klinische Realität der Therapie-Optionen bei der Mehrheit der Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma wider ².	Detaillierte Ausführungen zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie inklusive der Empfehlungen der Leitlinien findet sich bei der Antwort zum gleichen Thema zur Stellungnahme der Deutschen Atemwegsliga ab Seite 83.
Ad 2. Fehlende klinische Erfahrungen der IQWiG-Mitarbeiter mit Anti-IL-5-Therapien bei Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma. Anti-IL-5-Biologika wie Reslizumab stellen für die kleine Gruppe an Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma eine sehr wirksame Therapie-Option dar ². Viele dieser Patienten berichten, nach Jahren eines unkontrollierten Asthmas (mit ständiger Luftnot tagsüber und nachts und erheblichen Einschränkungen der Alltagstätigkeiten), über <i>völlige Beschwerdefreiheit</i> unter der Anti-IL-5-Therapie. Es handelt sich somit in vielen Fällen nicht um eine graduelle Verbesserung, die mit dem Begriff „Zusatznutzen“ zu bezeichnen wäre, sondern um eine <i>vollständige Änderung des Krankheitszustandes</i>, um einen <i>klinischen Quantensprung</i>, um eine <i>neue Lebens-Qualität</i>. Dieser klinisch hochwirksamen Substanzklasse also zu bescheinigen, dass sie für diese ausgewählte	Die Nutzenbewertung eines neuen Wirkstoffes gemäß § 35a SGB V erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe dazu Ausführungen zum gleichen Thema zur Stellungnahme der Deutschen Atemwegsliga ab Seite 83). Der Unternehmer legte für die Nutzenbewertung von Reslizumab die Studien 3082 und 3083 vor: Zusammengenommen kann nicht zweifelsfrei davon ausgegangen werden, dass in den Studien die Therapieoptionen gemäß der zweckmäßi-

Stellungnehmer: Prof. Dr. Marek Lommatzsch, Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patientengruppe keinen Zusatznutzen hätte, ist vor dem Hintergrund der Patientenschicksale absurd und zynisch.	gen Vergleichstherapie des G-BA mit OCS, aber auch mit Tiotropium bzw. ggf. Omalizumab ausgeschöpft wurden, um einerseits die Symptome der Patienten adäquat zu behandeln und andererseits einen geeigneten und fairen Vergleich für die Nutzenbewertung vorzulegen. Da jedoch ein relevanter Anteil der Patienten in den Studien 3082 und 3083 vor Studienbeginn regelmäßig auf die Gabe von OCS zur Kontrolle des Asthmas angewiesen waren, und bei diesen Patienten auch im Studienverlauf die Dosis der OCS angepasst wurde, werden im Folgenden basierend auf den vorgelegten Studiendaten hinsichtlich der OCS-Anwendung zwei Patientenpopulationen unterschieden. Zusammengenommen wird aufgrund der fehlenden Therapiemöglichkeiten in den beiden Studien mittels OCS, Tiotropium bzw. ggf. Omalizumab, die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht hinreichend angesehen. Damit ist für die Patientenpopulation <u>a) „Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist, und die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“</u>, ein Zusatznutzen von Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Für die Patientenpopulation <u>b) „Patienten, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“</u> wird davon ausgegangen, dass die Therapiemöglichkeit mit OCS weitgehend ausgeschöpft war. Auch wenn aufgrund der Vorgaben in den Studienprotokollen auch bei dieser Teilpopulation nicht die vollumfängliche Möglichkeit bestand, bei Bedarf eine patientenindividuelle Therapieeskalation, die Tiotropium bzw. auch ggf. Omalizumab beinhalten würde, einzuleiten, wird davon ausgegangen, dass diese Patienten ausreichend adäquat gemäß der zweckmäßigen

Stellungnehmer: Prof. Dr. Marek Lommatzsch, Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vergleichstherapie und leitliniengerecht behandelt wurden. Somit können trotz der beschriebenen Unsicherheiten die vorgelegten Daten der Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Reslizumab für die Patientenpopulation b) herangezogen werden. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Studien 3082 und 3083 für die Patientengruppe b) keine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens, insbesondere keine Abschwächung schwerwiegender Symptome, keine moderate Verlängerung der Lebensdauer, keine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder keine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt. Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Reslizumab für diese Teilpopulation auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Aus Sicht des G-BA und insbesondere auch vor dem Hintergrund der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen der klinischen Experten ist die Vermeidung von OCS ein relevantes Ziel in der Therapie des schweren Asthmas. Der G-BA stellt daher aufgrund der deutlich geringeren Patientenanzahl im Reslizumab-Arm, die eine Erhöhung der OCS-Dosen benötigten, und die dadurch entstehende potentielle Vermeidung bzw. Reduktion von schwerwiegenden Nebenwirkungen der OCS, einen geringen Zusatznutzen von Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corti-

Stellungnehmer: Prof. Dr. Marek Lommatzsch, Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	costeroiden behandelt werden, fest. Der Endpunkt „klinische Asthma-exazerbationen“ ist nicht valide interpretierbar, das Ergebnis wird jedoch ergänzend herangezogen. Darüber hinaus gehende patientenrelevante Endpunkte zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung und des Addendums sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA für Reslizumab „zur Behandlung (Add-on-Therapie) von erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, welche trotz hoher Dosen an inhalativen Corticosteroiden und einem weiteren Controller unkontrolliert sind, und die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“ (Patientenpopulation b) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.
Es wird korrekt seitens des IQWiG bemerkt, dass die Zulassungen der Arzneimittel sowie das Stufenschema der Global Initiative for Asthma (GINA) zu berücksichtigen sind. Das aktuelle Stufenschema der GINA (www.ginasthma.com) sieht in Stufe 5 den Einsatz von Anti-IgE-Biologika und Anti-IL-5-Biologika als <i>Zusatz-Therapieoption der 1. Wahl</i> vor. Aufgrund der schweren Nebenwirkungen ist eine Prednisolondauertherapie Zusatzoption der 2. Wahl. Dies liegt am allgemein akzeptierten Konsens, dass nicht nur das Erreichen der Asthma-Kontrolle, sondern auch die Minimierung der Nebenwirkungen Ziel der Therapie sein muss (www.ginasthma.com). Somit können OCS nicht als gleichwertige Alternative zu den Anti-IL-5-Biologika bei schwerem Asthma betrachtet werden.	Detaillierte Ausführungen zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie inklusive der Empfehlungen der Leitlinien findet sich bei der Antwort zum gleichen Thema zur Stellungnahme der Deutschen Atemwegsliga ab Seite 83.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Marek Lommatzsch, Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Kritikpunkt des IQWiG, dass viele Patienten bei Studieneinschluss mit Leukotrienantagonisten (LTRA, insbesondere Montelukast) behandelt wurden, obgleich Montelukast in Deutschland keine Zulassung für schweres Asthma habe, widerspricht vollkommen der klinischen Realität. Die Mehrheit der Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma wird in Deutschland mit Montelukast behandelt, da dies Teil der über Jahrzehnte etablierten Therapieregime der Patienten ist. Die mit Montelukast behandelten Patienten aus den Auswertungen herauszunehmen, würde somit die Aussagekraft der Daten in Hinblick auf die klinische Realität in Deutschland beeinträchtigen.	Montelukast ist nur zugelassen als Zusatzbehandlung bei Patienten, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden. Aus dem Grund wird aus Sicht des G-BA eine Behandlung von Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma mit z. B. Montelukast als kritisch gesehen. Dennoch wurden diese Patienten aus der Auswertung der Studie letztendlich nicht ausgeschlossen.
In Zusammenschau aller Punkte muss festgestellt werden, dass der Schluss des IQWiG, dass ein Zusatznutzen von Reslizumab bei schwerem eosinophilen Asthma nicht belegt sei, der Studienlage und der klinischen Realität von Patienten mit schwerem, eosinophilen Asthma in höchstem Maße widerspricht. Einerseits gibt es für die Mehrheit der Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma in der klinischen Realität nicht die Therapie-Alternativen, die vom IQWiG benannt werden. Andererseits wird die immense klinische Wirksamkeit der Anti-IL-5-Biologika, die bei schwer beeinträchtigten, luftnötigen Patienten bis zu einer weitgehenden Beschwerdefreiheit und einer Wiederaufnahme der Berufstätigkeit führen können, außer Acht gelassen ² . Die Option einer Anti-IL-5-Therapie Patienten mit schwerem, eosinophilen Asthma vorzuenthalten, ist unethisch. Der Nutzen von Anti-IL-5-Biologika wie Reslizumab ist nicht nur seitens der Studien ³⁻⁵ und der klinischen Erfahrungen evident, sondern für viele Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma längst unverzichtbar geworden.	siehe vorherige Ausführungen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Marek Lommatzsch, Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Prof. Dr. Marek Lommatzsch Sprecher der Sektion Pneumologie der DGAKI	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Marek Lommatzsch, Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Das IQWiG kommt in seiner Dossierbewertung vom 11.4.2017 zur Fehleinschätzung, dass ein Zusatznutzen von Reslizumab bei schwerem eosinophilen Asthma nicht belegt sei. Vorgeschlagene Änderung: Die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) empfiehlt dem Gemeinsamen Bundesausschuß, Reslizumab einen erheblichen Zusatznutzen bei schwerem eosinophilen Asthma zuzuerkennen.	siehe vorherige Ausführungen.

Literaturverzeichnis

1. Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, et al. Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: cross-sectional data from the Optimum Patient Care Research Database and the British Thoracic Difficult Asthma Registry. *Thorax* 2016;71:339-46.
2. Lommatzsch M. Behandlung des therapierefraktären Asthmas mit Antikörpern. *Dtsch Med Wochenschr* 2016;141:790-3.
3. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *The Lancet Respiratory Medicine* 2015;3:355-66.
4. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma with Elevated Blood Eosinophil Levels: a Randomized Phase 3 Study. *Chest* 2016;150(4):789-798.
5. Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M. Phase 3 Study of Reslizumab in Patients with Poorly Controlled Asthma: Effects Across a Broad Range of Eosinophil Counts. *Chest* 2016;150(4):799-810.

5.5 Stellungnahme Dr. Kanniess

Datum	01 MAY 2017
Stellungnahme zu	Reslizumab
Stellungnahme von	Dr. Frank Kanniess Facharzt für Allgemeinmedizin und Allergologie Gemeinschaftspraxis Reinfeld 23858 Reinfeld

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Kanniess

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Es wurden in den Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses einige nicht ganz zielführende Grundlage beschlossen, auf die unten noch weiter eingegangen wird. Dieses betrifft vorwiegend die asthma-spezifische Therapie in der Kontrollgruppe	
In meinen Augen wurde die Wirkung des Reslizumab auf die Exazerbationsrate und die „time to exacerbation“ unzureichend gewürdigt. Gerade in der niedergelassenen Medizin haben wir mit dem Problem der Exazerbation zu kämpfen und den Langzeitnebenwirkungen einer oralen Steroidtherapie zu kämpfen, von den Einschränkungen der Lebensqualität und die Arbeitsunfähigkeiten ganz zu schweigen.	<i>zum Endpunkt „Klinische Asthmaexazerbationen (CAE)“</i> Der Endpunkt „klinische Asthmaexazerbationen“ wurde operationalisiert als Notfallbehandlung aufgrund von asthmatischen Beschwerden: ungeplanter Arztbesuch, Notaufnahme oder Hospitalisierung, dabei wurden zum einen die Anzahl der Exazerbationen und die mittlere Rate der Exazerbationen ermittelt. Es traten dabei für die relevante Studienpopulation im Reslizumab-Arm in beiden Studien weniger Exazerbationen auf, jedoch waren diese Ergebnisse nicht statistisch signifikant unterschiedlich vgl. mit dem Kontrollarm (24 % vs. 34 % der Patienten in der Studie 3082, 17 % vs. 23 % der Patienten in der Studie 3083). Die mittlere Rate der Exazerbationen¹ betrug 0,30 vs. 0,53 in der Studie 3082 und 0,24 vs. 0,38 in der Studie 3083 (jeweils Reslizumab- vs. Kontrollarm). In den Einzelstudien sind die Ergebnisse nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen, jedoch zeigt sich in der Metaanalyse, dass die mittlere Exazerbationsrate durch die zusätzliche Gabe von Reslizumab statistisch signifikant reduziert werden konnte (rate ratio 0,58, 95 %-KI [0,35; 0,97], p = 0,038).

¹ Die adjustierte Raten und Rate Ratios wurden durch ein Negativ-Binominal-Regression bestimmt, vermutlich mit Behandlungsgruppe und Stratifikationsfaktoren der Randomisierung (Anwendung von OCS und geographische Region zu Studienbeginn) als Modellfaktoren und die logarithmische Nachbeobachtungszeit als Off-Set-Variable.

Stellungnehmer: Dr. Kanniess

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Da jedoch nicht davon ausgegangen werden kann, dass die Patienten in der Studie eine Therapie ihres unkontrollierten Asthmas gemäß den Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA erhielten, sich jedoch die Behandlung direkt auf die Ergebnisse des Endpunktes „klinische Asthmaexazerbationen“ auswirkt, kann dieser Endpunkt nicht valide im Sinn eines Zusatznutzens interpretiert werden.
Die zweckmäßige Begleittherapie und die Studiendauer wurde unzureichend festgelegt; eine Abstimmung mit den Zulassungsbehörden ist unerlässlich.	siehe Kommentar zum gleichen Thema weiter unten.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Kannieß

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2	„Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt: eine patientenindividuelle Therapieeskalation der hochdosierten inhalativen Kortikosteroide und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) mit ggf. oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis oder Tiotropium oder ggf. bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) und ggf. der oralen Kortikosteroidtherapie „ Kommentar Ein Kritik-Punkt der ärztlichen und nicht ärztlichen Mitarbeiter des IQWiG liegt darin, dass in den beiden eingereichten Studien zum schwergradigen Asthma eine Therapieeskalation mit Tiotropium oder Omalizumab (Xolair) nicht vorgesehen war. Dieses Argument ist sicherlich nachvollziehbar; es wird jedoch in diesem Dossier bereits darauf hingewiesen, dass der Wirkstoff Tiotropium (Spiriva®) zur Zeit der Studiendurchführung für die Indikation des schwergradigen Asthma bronchiale nicht zugelassen war. Somit hätte eine klinisch-pharmakologische Studie mit 2 unterschiedlichen, für das Indikationsgebiet nicht zugelassenen <u>NCE (New Chemical Entities)</u> durchgeführt werden müssen (Reslizumab und Tiotropium). Dieses ist aus klinischer Sicht und auch aus ethischer Sicht jedoch nicht vertretbar. Gleichzeitig ist eine Simultantherapie mit einem neuen Biologikum (Reslizumab) und einem bekannten Biologikum (Omalizumab /Xolair®), die beide auf unterschiedlichen Wirkmechanismen beru-	Detaillierte Ausführungen zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie inklusive der Empfehlungen der Leitlinien findet sich bei der Antwort zum gleichen Thema zur Stellungnahme der Deutschen Atemwegsliga ab Seite 83.

Stellungnehmer: Dr. Kanniess

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	hen, zu vermeiden. Ebenfalls ist eine sinnvolle und statistisch auswertbare Patientenpopulation (Anzahl der Patienten) im Rahmen dieser Studie nicht zu erwarten. Dieses geht aus der Verordnungshäufigkeit von Omalizumab hervor, die dann gleichzeitig die Indikation eines eosinophilen Asthmas erfüllen müssten. Somit ist eine inhaltliche Aussage einer Therapieeskalation mit Omalizumab bei einer Subgruppe der Patienten im Bereich dieser beiden angewandten Studien nicht zu erwarten und ist somit nach GCP-Guidelines zu vermeiden.	
3	„Der G-BA hat außerdem festgelegt, dass Placebo bzw. eine unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des schweren Asthmas, wenn noch die Option einer Therapie-eskalation besteht, bei schwerem unkontrolliertem Asthma nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.“ Kommentar Es kann keine andere Vergleichstherapie geben ausser die zum Studienzeitpunkt vorliegenden Therapieformen. Eine Vergleichstherapie mit dem Anti-IgE-Antikörper ist aus den oben genannten Gründen (statistische Wertigkeit und –Aussagekraft) bei völlig unterschiedlichen Pathogenesen der Erkrankungen nicht sinnvoll.	Detaillierte Ausführungen zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie inklusive der Empfehlungen der Leitlinien findet sich bei der Antwort zum gleichen Thema zur Stellungnahme der Deutschen Atemwegsliga ab Seite 83.
12	„In der vom pU ausgewerteten Teilpopulation wurden insgesamt 34 % der Patienten bei Studieneinschluss mit Leukotrienantagonisten (LTRA, insbesondere Montelukast) oder Chromonen (Cromoglicinsäure) behandelt. Montelukast und Cromoglicinsäure haben in Deutschland keine Zulassung für schweres Asthma, sodass der Einsatz dieser Wirkstoffe bei den Studienpatienten nicht zulässig ist.“	Montelukast ist nur zugelassen als Zusatzbehandlung bei Patienten, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden. Aus dem Grund wird aus Sicht des G-BA eine Behandlung von Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma mit z. B. Montelukast als kritisch gesehen. Dennoch wurden diese Patienten aus der Auswertung der Studie letztendlich nicht ausge-

Stellungnehmer: Dr. Kannieß

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sungskonform war.“ Kommentar: Zur Zulassungszeit des Montelukast (Singulair®) gab es kein Medikament, das für eine Untergruppe des Asthma bronchiale (schwergradiges Asthma) zugelassen war. Der Anti-IgE-Antikörper Omalizumab (Xolair®) war der erste nur für das schwergradige Asthma zugelassene Wirkstoff. Nach Leitlinien-Algorithmus ist Montelukast eines der Präparate, die in der Therapie des Asthma bronchiale eingesetzt werden. Die Therapieeskalation bis zum schwergradigen Asthma (Stufe 5) schließt jedoch nicht ein Präparat aus, sondern es werden „On Top“ Wirkstoffe angewendet. Somit ist diese Behauptung inhaltlich nicht korrekt.	schlossen.
15	„Darüber hinaus legt der pU in seinen Einschlusskriterien eine Studiendauer von mindestens 52 Wochen fest. Dieser Vorgehensweise wird nicht gefolgt. In der vorliegenden Bewertung wird wie auch für andere chronische Erkrankungen eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen als adäquat angesehen.“ Kommentar: Die Zulassungsbehörden verlangen eine Studiendauer von mindes-	Vor dem Hintergrund des chronischen Verlaufs der Erkrankung und möglicher saisonaler Einflüsse auf den Verlauf der Erkrankung wäre eine Studiendauer von 12 Monaten, mindestens jedoch von 6 Monaten ¹ angemessen, um Aussagen zum Zusatznutzen aus der Studie ableiten zu können. Für einen Nachweis von langfristigen Effekten wäre eine längere Studiendauer von 12 Monaten für patientenrelevante Endpunkte, insbesondere der Exazerbationen, wünschenswert.

¹ EMA: "Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma" (2015)

Stellungnehmer: Dr. Kannieß

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tens 52 Wochen. Damit sind jedoch auch die Vorgaben des GBA mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen erfüllt. Eine Abgleichung der Kriterien zwischen den europäischen Zulassungsbehörden und dem GBA sind hierbei unerlässlich.	
12	„Insgesamt wurde bei 57 Patienten (39 %) in den Placeboarmen der Teilpopulationen beider Studien im Studienverlauf eine OCS-Therapie neu begonnen. Aufgrund der kurzen medianen Behandlungsdauer von 12 Tagen ist jedoch davon auszugehen, dass es sich bei mindestens der Hälfte der Patienten um die Therapie einer akuten Exazerbation handelte. Weitere 19 Patienten (13 %) haben eine Dosiserhöhung ihrer bestehenden OCS-Therapie erhalten. Damit haben knapp die Hälfte (48 %) der Patienten in den Placeboarmen gar keine Veränderung ihrer OCS-Therapie erhalten – weder zu Studienbeginn noch im Studienverlauf – obwohl sie laut Einschlusskriterien und Patientencharakteristika bereits bei Studieneinschluss eine schlechte Symptomkontrolle hatten. Bei den Patienten mit Beginn einer OCS-Therapie erfolgte diese zudem in vielen Fällen zur akuten Behandlung einer Exazerbation“ Kommentar: Wenn der GBA davon ausgeht, dass es in der Kontrollgruppe („Placeboarm“) bei 57 Patienten, die eine intermittierende Therapie mit oralen Kortikosteroiden erhalten haben, um Exazerbationen handelt, dann ist die Differenz zur Reslizumab-Gruppe klinisch äußerst relevant.	Die Gabe von OCS erfolgt laut Leitlinien als Eskalationsbehandlung bei Verschlechterung der Asthma-Symptome bzw. bei Auftreten einer Exazerbation. Zur Behandlung einer akuten Exazerbation wird eine OCS-Gabe in höherer Dosierung über wenige Tage empfohlen. Eine darüber hinaus dauernde OCS-Gabe mit niedrigerer Dosierung über mehrere Wochen bis Monate kann jedoch eine Therapieoption für Patienten in der Therapiestufe 5 gemäß GINA-Leitlinie sein, auch wenn diese Behandlung nicht für alle Patienten in Frage kommt. Ziel der Therapie ist es dabei, aufgrund der bekannten ungünstigen Nebenwirkungen der OCS insbesondere bei längerfristiger Gabe, diese so gering wie nötig ($\leq 7,5$ mg Prednison oder äquivalent) zu dosieren und die Therapie sobald wie möglich ausschleichend abzusetzen. Wie bereits ausgeführt, war jedoch in beiden Studienprotokollen keine Anpassung der bestehenden Medikation noch dessen Dosierung am Studienbeginn bzw. -verlauf vorgesehen, sodass auch die Therapieoption einer dauerhaften OCS-Gabe mit dem Ziel einer Prävention von zukünftigen Exazerbationen für Patienten mit unkontrolliertem Asthma, die für eine solche OCS-Gabe geeignet gewesen bzw. in Frage gekommen wäre, gemäß Studienprotokollen nicht zur Verfügung stand. Allerdings geht der G-BA davon aus, dass eine dauerhafte OCS-Therapie nicht für alle Patienten in Frage kommt. So stellten auch die Stellungnehmer deutlich heraus, dass eine dauerhafte OCS-Therapie keine präfe-

Stellungnehmer: Dr. Kannieß

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Argumentation, dass lediglich 48% der Patienten in den sog. „Placeboarmen“ (korrekterweise sollte von den „Kontrollarmen“ gesprochen werden) keine Veränderung der OCS-Therapie erhalten haben, und dass somit die Studienpopulation falsch gewählt wurde, ist nicht haltbar. <i>Vice versa</i> bedeutet dieses doch, dass 52% der Patienten in den Kontrollarmen eine Veränderung der Therapie mit oralen Corticosteroiden erfahren musste. Gleichzeitig ist die steroidsparende Therapie mit den neuen Biologikum wie Reslizumab aus medizinischer und klinischer Sicht ein immenser Fortschritt in der Therapie, da wir insbesondere in der Allgemeinmedizin mit den multifaktoriellen Nebenwirkungen einer Steroidtherapie täglich zu kämpfen haben. Dieses betrifft vor allen Dingen ältere Patienten im Rahmen einer Osteoporose sowie auch jüngere Patienten mit einer Begleiterkrankung wie z.B. eines Diabetes mellitus, eines Übergewichts, eines Bluthochdruckes, einer schlafbezogenen Atmungsstörung usw. Wenig gewürdigt wird in dem Dossier der Einfluss von Reslizumab auf die Exazerbationsrate und auf die Exazerbationsfrequenz. Insbesondere beim schwergradigen Asthma geht man heutzutage davon weg, die Effektivität lediglich an funktionalen Parametern fest zu machen (Lungenfunktion), sondern sich vielmehr um die Symptome und die Exazerbationsrate zu kümmern (GINA 2017). In Bezug auf die Symptome zeigt die Studienübersicht von Castro et al (Lancet Resp Med http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00042-9) einen deutlichen und hochsignifikanten Effekt im Rahmen des ACQ und des AQLQ. Somit zeigen beide in dieser Arbeit zusammengefassten Studien einen relevanten Vorteil der Anwendung von dem Anti-IL-5 Antikörper Reslizumab.	rierte Therapieoption sei und eine Initiierung dieser Therapie immer in Abwägung des Nutzens und der Nebenwirkungen gemeinsam mit dem Patienten zu entscheiden sei. Unbenommen dessen wäre es jedoch aus Sicht des G-BA erforderlich gewesen, die Therapieoption einer dauerhaften OCS-Therapie in niedriger Dosis zumindest allen Patienten in der Studie grundsätzlich anzubieten und damit einen entsprechenden Einsatz von OCS im Rahmen der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patienten zu ermöglichen. Zu Studienbeginn erhielten etwa ein Fünftel der Patienten und damit 57 Patienten der beiden Studien eine dauerhafte OCS-Therapie. Aus den Daten des Dossiers sowie der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers geht hervor, dass die bereits bestehende OCS-Therapie bei 26 der 57 Patienten erhöht wurde (ca. 46 % der Patienten in beiden Studien: 39 % vs. 54 % bzw. 20 % vs. 63 %, jeweils im Reslizumab- vs. Kontrollarm in der Studie 3082 bzw. 3083), wobei die Dauer der Behandlung in den Studien 3082 bzw. 3083 im Median 84,0 vs. 282,0 Tage bzw. 252,5 vs. 193,0 Tage jeweils im Reslizumab- vs. Kontrollarm betrug. Vor Studieneinschluss erhielten somit etwa 80 % der Patienten keine dauerhafte OCS-Therapie. Im Laufe der Studien wurde bei 108 Patienten eine OCS-Therapie initiiert (ca. 38 % der Patienten in beiden Studien: 41 % vs. 38 % bzw. 31 % vs. 41 %, jeweils im Reslizumab- vs. Kontrollarm in der Studie 3082 bzw. 3083). Bei diesen Patienten, bei denen eine OCS-Therapie initiiert wurde, betrug die Dauer der OCS-Behandlung im Median 11 Tage (10 vs. 12 Tage

Stellungnehmer: Dr. Kanniess

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		jeweils im Reslizumab- vs. Kontrollarm in beiden Studien). Insgesamt zeigen die Daten, dass bei insgesamt 134 Patienten (ca. 47 % der Patienten in beiden Studien, 42 % im Reslizumab-Arm vs. 52 % im Kontrollarm) entweder eine Erhöhung der bereits bestehenden OCS-Therapie bzw. eine Initiierung einer OCS-Therapie in den Studien erfolgte. Aus den vorgelegten Studien und aus den Angaben im Dossier liegen keine detaillierten Angaben vor, ob die Initiierung oder die Dosiserhöhung einer OCS-Behandlung aufgrund von akuten Exazerbationen oder im Sinne einer verbesserten Symptomkontrolle eingesetzt wurden. Auch wenn der G-BA davon ausgeht, dass eine OCS-Erhaltungstherapie nicht für alle Patienten in Frage kommt, wäre es erforderlich gewesen, für die Patienten, die vor Studienbeginn nicht mit OCS behandelt wurden, aber laut Anwendungsgebiet ein schweres unkontrolliertes eosinophiles Asthma vorwiesen, es in den Studien zu ermöglichen, eine niedrig-dosierte OCS-Gabe gemäß GINA anzubieten. Zusammengenommen wird aufgrund der fehlenden Therapiemöglichkeiten in den beiden Studien mittels OCS, Tiotropium bzw. ggf. Omalizumab, die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht hinreichend angesehen. Damit ist für die Patientenpopulation a) <u>„Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist, und die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“</u>, ein Zusatznutzen

Stellungnehmer: Dr. Kanniess

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		von Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Für die Patientenpopulation b) „Patienten, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“ wird davon ausgegangen, dass die Therapiemöglichkeit mit OCS weitgehend ausgeschöpft war. Auch wenn aufgrund der Vorgaben in den Studienprotokollen auch bei dieser Teilpopulation nicht die vollumfängliche Möglichkeit bestand, bei Bedarf eine patientenindividuelle Therapieeskalation, die Tiotropium bzw. auch ggf. Omalizumab beinhalten würde, einzuleiten, wird davon ausgegangen, dass diese Patienten ausreichend adäquat gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie und leitliniengerecht behandelt wurden. Somit können trotz der beschriebenen Unsicherheiten die vorgelegten Daten der Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Reslizumab für die Patientenpopulation b) herangezogen werden. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Studien 3082 und 3083 für die Patientengruppe b) keine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere keine Abschwächung schwerwiegender Symptome, keine moderate Verlängerung der Lebensdauer, keine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder keine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt. Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Reslizumab für

Stellungnehmer: Dr. Kanniess

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		diese Teilpopulation auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Aus Sicht des G-BA und insbesondere auch vor dem Hintergrund der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen der klinischen Experten ist die Vermeidung von OCS ein relevantes Ziel in der Therapie des schweren Asthmas. Der G-BA stellt daher aufgrund der deutlich geringeren Patientenanzahl im Reslizumab-Arm, die eine Erhöhungen der OCS-Dosen benötigten, und die dadurch entstehende potentielle Vermeidung bzw. Reduktion von schwerwiegenden Nebenwirkungen der OCS, einen geringen Zusatznutzen von Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden, fest. Der Endpunkt „klinische Asthmaexazerbationen“ ist nicht valide interpretierbar, das Ergebnis wird jedoch ergänzend herangezogen. Darüber hinaus gehende patientenrelevante Endpunkte zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung und des Addendums sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA für Reslizumab „zur Behandlung (Add-on-Therapie) von erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, welche trotz hoher Dosen an inhalativen Corticosteroiden und einem weiteren Controller unkontrolliert sind, und die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“

Stellungnehmer: Dr. Kanniess

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		(Patientenpopulation b) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.
12	„Ein weiteres Problem ist, dass entsprechend den Einschlusskriterien nur dann Patienten mit einer OCS-Erhaltungstherapie in die Studien aufgenommen wurden, wenn die Dosierung der bestehenden OCS-Behandlung ≤ 10 mg Prednison oder Äquivalent pro Tag war. Damit ermöglichen die Studien keine Aussagen für besonders schwer kranke Patienten, die ggf. mit höheren OCS-Dosen behandelt werden müssen.“ Kommentar: Ebenfalls wird bemängelt, dass im Rahmen der Studien eine Therapie mit oralen Corticosteroiden von > 10 mg nicht durchgeführt werden durfte. Dieses wurde in meinen Augen völlig zu Recht bei der Studienplanung so eingeführt, da zum Zeitpunkt der durchgeführten, wohlmerkt doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studien, wenig klinische Erfahrungen mit dieser Therapie vorhanden war. Somit darf man auch keine Patienten mit einem schwerstgradigen unkontrollierten Asthma im Rahmen einer derartigen placebokontrollierten Studie einschließen. Dieses wäre zu damaliger Zeit sicherlich nicht lege-artis gewesen und hätte jedem ethischen Aspekt widersprochen.	

5.6 Stellungnahme Professor Bergmann

Datum	04.05.2017
Stellungnahme zu	Reslizumab/Cinqaero
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. med. Karl-Christian Bergmann</i> Allergie-Centrum-Charité Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Charité - Campus Mitte Luisenstraße 2 10117 Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr.med. Karl-Christian Bergmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In der interdisziplinären allergologisch-pneumologischen Ambulanz am Allergie-Centrum-Charité betreuen wir eine große Anzahl von Patienten mit schwerem Asthma entsprechend GINA-Stufen 4 und 5 [1] im Erwachsenenalter. Diese Personen haben in der Regel einen hohen Leidensdruck. Sie leiden unter Atemnot am Tage und wachen mit dieser in der Nacht auf, sitzen dann auf der Bettkante, kommen die Treppen zu ihrer Wohnung nur mit Mühe hoch und sind häufig verzweifelt. Ihre Lebensqualität ist schwer beeinträchtigt, ihre Arbeitsfähigkeit in Gefahr oder häufig nicht mehr gegeben; die ganze Familie leidet mit und ist betroffen. Gesunde Erwachsene können sich – so meine Erfahrung – meist gar nicht vorstellen, was es bedeutet, ständig nicht genügend Luft zu haben und sich kaum noch bewegen zu können. Die Patienten haben ihre schweren Symptome, obwohl sie jahrelang beim Facharzt (Pneumologe) in Behandlung sind, der ihnen die verfügbare Medikation entsprechend GINA [1] und – veralteter – nationaler Empfehlung [2, 3] verabreicht. Sie waren meist bereits mehrfach in der Rehabilitation, haben ein DMP absolviert oder befinden sich in dem Programm und sind hoch compliant. Und doch geht es einem Teil dieser Patienten weiter schlecht, wie oben geschildert. Diese Patienten erhalten alle die empfohlene Kombination von langwirksamen Bronchodilatoren sowie zusätzlich ein langwirkendes Vagolytikum, Hochdosen an inhalativen Steroiden sind die Regel und häufig werden auch systemische Steroide eingesetzt. Bei den Patienten, die uns in der Ambulanz vorgestellt werden, sind dies an die 30%. Wir sehen die teilweise schlimmen und persönlich belastenden Neben-	Detaillierte Ausführungen zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie inklusive der Empfehlungen der Leitlinien findet sich bei der Antwort zum gleichen Thema zur Stellungnahme der Deutschen Atemwegsliga ab Seite 83. Zusammengenommen wird aufgrund der fehlenden Therapiemöglichkeiten in den beiden Studien mittels OCS, Tiotropium bzw. ggf. Omalizumab, die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht hinreichend angesehen. Damit ist für die Patientenpopulation a) <u>„Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist, und die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“</u>, ein Zusatznutzen von Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Für die Patientenpopulation b) <u>„Patienten, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“</u> wird davon ausgegangen, dass die Therapiemöglichkeit mit OCS weitgehend ausgeschöpft war. Auch wenn aufgrund der Vorgaben in den Studienprotokollen auch bei dieser Teilpopulation nicht die vollumfängliche Möglichkeit bestand, bei Bedarf eine patientenindividuelle Therapieeskalation, die Tiotropium bzw. auch ggf. Omalizumab beinhalten würde, einzuleiten, wird davon ausgegangen, dass diese Patienten ausreichend adäquat gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie und leitliniengerecht behandelt wurden. Somit können trotz der beschriebenen Unsicherheiten die vorgelegten Daten der Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Reslizumab für die

Stellungnehmer: Prof. Dr.med. Karl-Christian Bergmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wirkungen der systemischen Steroide mit den subkutanen Blutungen, Diabetes nach vorheriger Entwicklung einer Kortison-bedingten Adipositas, Bluthochdruck, abnehmendem Sehvermögen und weiteren bekannten Nebenwirkungen, die manche Patienten in die Verzweiflung und Depression bringt. Die zusätzlich möglichen Medikamente wie Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten (LTRAs) oder Theophyllin zeigen bei uns meist keine oder nur minimale Verbesserungen. Eine Gruppe von >100 Personen wurde in den letzten 9 Jahren von uns auf Omalizumab eingestellt, mit teilweise gutem klinischen Erfolg, wenn die Indikation eines schweren allergischen Asthma mit nachgewiesener Sensibilisierung gegen ein ubiquitäres Aeroallergen gegeben war. Nicht alle profitierten und solche nicht-erfolgreich behandelten Patienten wurden und werden von uns nach dem vorgegebenen Intervall von vier Monaten zur Wirksamkeits- und Indikationskontrolle dann aus der Therapie mit dem Biologikum wieder herausgenommen. Mit dem seit Februar 2016 zur Verfügung stehenden Mepolizumab haben wir bisher bei ca. 50 Patienten mit schwerem refraktären eosinophilen Asthma Erfahrungen gesammelt: Nun sind wir am Beginn einer Erfahrungssammlung mit Cinquaero, das wir indikationsgerecht nur bei hoher Eosinophilie bei einem Minimum von 450 Eos/ul bei bisher 5 Patienten eingesetzt haben. Es handelt sich im Moment also nur um eine kleine Gruppe - und wird es vermutlich auch bleiben, da die notwendigen Parameter zur sachgerechten Indikation nicht häufig zusammen auftreten. Die Patienten, die wir auf Xolair, Nucala oder Cinquaero einstellen werden in den meisten Fällen von Fachärzten vorgestellt, die, nachdem sie alles Erdenkliche getan haben, um eine Zweitmeinung im Zentrum bitten, dass über mehr als 10 Jahre Erfahrungen mit Biologicals sammeln konnte. Sie wissen wirklich oft nicht mehr weiter – und scheuen zu	Patientenpopulation b) herangezogen werden. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Studien 3082 und 3083 für die Patientengruppe b) keine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens, insbesondere keine Abschwächung schwerwiegender Symptome, keine moderate Verlängerung der Lebensdauer, keine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder keine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt. Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Reslizumab für diese Teilpopulation auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Aus Sicht des G-BA und insbesondere auch vor dem Hintergrund der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen der klinischen Experten ist die Vermeidung von OCS ein relevantes Ziel in der Therapie des schweren Asthmas. Der G-BA stellt daher aufgrund der deutlich geringeren Patientenanzahl im Reslizumab-Arm, die eine Erhöhungen der OCS-Dosen benötigten, und die dadurch entstehende potentielle Vermeidung bzw. Reduktion von schwerwiegenden Nebenwirkungen der OCS, einen geringen Zusatznutzen von Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden, fest. Der Endpunkt „klinische Asthma-exazerbationen“ ist nicht valide interpretierbar, das Ergebnis wird jedoch ergänzend herangezogen. Darüber hinaus gehende patientenre-

Stellungnehmer: Prof. Dr.med. Karl-Christian Bergmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Recht das Risiko von Fehlindikationen mit der Sorge um nicht zu vertretende Nebenwirkungen bis zum anaphylaktischen Schock (bei uns unter Xolair aufgetreten) und auch aus Sorge um einen Regress. Wer in der praktischen Medizin steht und versucht, Patienten mit schwerem Asthma zu helfen, der hat keinen Zweifel, dass es einen Bedarf an neuen Therapien zur Symptomverbesserung und Anfallsverhinderung gibt. Er sieht Patienten, die trotz Anwendung aller bisherigen Medikamente einfach weiter mit FEV1-Werten von 30% den Tag bestehen müssen und vor dem nächsten Rückfall mit dem erneuten Einsatz oraler Steroide oder einer Erhöhung der Dosis Angst haben. Hohe inhalative Kortisondosen mit den häufig dazugehörigen Candida-Zungen (für das mit 40 € Zuzahlung erhältliche Ciclesonid fehlt den Patienten oft das Geld) werden ohnehin gegeben, und auch dieses führt bei den Älteren zu dünner Haut, die bei jedem Anstoßen blutet – und sie schämen sich dieser Haut in der Öffentlichkeit. Die schweren und schwerwiegenden Nebenwirkungen systemischer Steroide sind jedermann bekannt, sie zu verhindern ist selbstverständliche Pflicht und Aufgabe jeden Arztes und jedes Facharztes für Lungenerkrankungen zumal [1, 4, 5]. Nach GINA wird für orale Steroide eine Dauermedikation von 7,5 mg/Tag als höchste zumutbare Dosis angesehen; diese muss aber häufig überschritten werden, wenn Biologicals nicht zum Einsatz kommen können. Bei Patienten mit schwerem Asthma sollte in jedem Fall der Versuch einer Phänotypisierung erfolgen und der Einsatz eines Biologikums vor dem Einsatz von oralen Steroiden erfolgen; sowohl zur Langzeittherapie als auch bei der Vorbeugung von Exazerbationen. Die Patienten in den beiden zur Zulassung von Reslizumab vorgelegten Studien wurden von erfahrenen Prüfern behandelt, die ihre Patienten	relevante Endpunkte zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung und des Addendums sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA für Reslizumab „zur Behandlung (Add-on-Therapie) von erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, welche trotz hoher Dosen an inhalativen Corticosteroiden und einem weiteren Controller unkontrolliert sind, und die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“ (Patientenpopulation b) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

Stellungnehmer: Prof. Dr.med. Karl-Christian Bergmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
schon vor Aufnahme in die Studien so gut wie möglich und mit allen außerhalb der Studienmedikation verfügbaren Medikamenten behandeln. Dabei ist die Ausnutzung hoher Dosen an ICS und LABA die Regel. Therapieeskalationen mit weiteren Steigerungen bereits hochdosierter ICS sind in der Praxis meist wirkungslos und die weitere Erhöhung von LABAs durch die einsetzenden Nebenwirkungen oft nicht akzeptabel. Orale Steroide als Therapieeskalation sollten nach der Frage des sinnvollen Einsatzes eines Biologikums in Betracht gezogen werden. Eine Einschränkung der patientenindividuellen Therapieeskalation auf eine einzige Option wurde weder in der Studie vorgenommen noch ist es sinnvoll. Trotzdem muss bedacht werden, dass eine gleichzeitige Therapieeskalation mit mehreren Medikamenten im Rahmen von Studien natürlich Probleme bei der Auswertung macht – auch weil diese Studienpatienten schon Jahre zuvor mit allen möglichen Kombinationen von Arzneimitteln unter Einschluss der geforderten hochdosierten ICS und LABA behandelt wurden, und man nur Nebenwirkungen addieren würde. Die bedenkenlose Erhöhung oraler Kortisondosen bei der ungenügenden Wirkung einer Medikation nach GINA 4 und 5 oder zur Vermeidung bzw. Behandlung einer Exazerbation ohne die indikationsgerechte Berücksichtigung verfügbarer Biologicals halte ich persönlich für einen Rückfall in die vor-evidenzbasierte Medizin; eine solche Haltung charakterisiert meines Erachtens nicht die „Betreuung“ eines Patienten mit schwerem Asthma sondern die "Erledigung eines Falles". Das konnte schon mein Vater als Landarzt in Templin vor 50 Jahren besser... Patienten mit unkontrolliertem schweren eosinophilen Asthma können durchaus stabil eingestellt sein und ihre Symptome bestmöglich unter Kontrolle haben – sie sind damit aber keineswegs sicher vor Exazerbationen.	

Stellungnehmer: Prof. Dr.med. Karl-Christian Bergmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Reslizumab gibt Patienten mit hohen Eosinophilenzahlen im Blut die gegenwärtig bestmögliche Sicherheit vor Exazerbationen, wenn auch eine vollständige Sicherheit Niemandem versprochen werden kann. Es führt zu klinisch erstaunlichen, d.h. Patient und Arzt beglückenden positiven Ergebnissen bei der Reduzierung von Symptomen und der Möglichkeit, die Dosen oraler Steroide zu vermindern – dabei aber weiterhin einen Schutz vor Exazerbationen zu gewährleisten. Die Anwendung von Mepolizumab ist bei vielen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilen Asthma ausreichend, nicht aber bei allen und vor allem dann nicht, wenn die Zahl an Eosinophilen besonders hoch ist oder beispielsweise Adipositas vorliegt. Als positiv bei der Betrachtung der Studien ist zudem herauszuheben, dass die Studien über ein Jahr durchgeführt wurden – und mögliche saisonale Schwankungen einzelner Lungenfunktionen durch saisonale allergische Reaktionen nicht zu einer Studien- bzw. Ergebnisbeeinflussung führen konnten. Insgesamt halte ich die Studien sehr wohl für geeignet, die Wirksamkeit und Sicherheit von Reslizumab unter kontrollierten Bedingungen zu beurteilen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- [1] Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017. Available from: www.ginaasthma.org
- [2] Buhl, R et al. 2006. Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. Herausgegeben von der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. Pneumologie, 60, 139-183
- [3] Bundesärztekammer, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften & Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2013. Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma: Langfassung; Stand 2013 [Online]. Verfügbar unter: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/asthma/asthma-2aufl-vers5-lang.pdf>
- [4] Chung, KF et al. 2014. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J 43, 343-373
- [5] Bergmann KC 2016. Asthma bronchiale – viele Formen, viele Therapie. Dtsch Med Wochenschr 141, 687-692

5.7 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	20. April 2017
Stellungnahme zu	Reslizumab/Cinqaero®
Stellungnahme von	<i>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG</i> Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 18. April 2017 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Reslizumab (Cinqaero®) (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2017). Das IQWiG kommt darin zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass für erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt. Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI genannt), ist Zulassungsinhaber des Arzneimittels Tiotropiumbromid (Spiriva®, Spiriva® Respimat®) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016). Spiriva®/Spiriva® Respimat® wird für die Dauerbehandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) eingesetzt. Darüber hinaus ist Spiriva® Respimat® seit 2014 als zusätzlicher dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator bei erwachsenen Asthma-Patienten, die als Dauertherapie eine Kombination aus inhalativen Kortikosteroiden (≥ 800 µg Budesonid/Tag oder Äquivalent) und lang wirksamen Beta2-Agonisten erhalten, und die im Vorjahr mindestens eine schwere Exazerbation erfahren haben zugelassen und wird vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen der patientenindividuellen Therapieeskalation bei der vorliegenden Nutzenbewertung definiert. BI nimmt im Folgenden Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG.	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern sowie Betroffenen und Patientenorganisationen BI begrüßt die Einbindung externer Sachverständiger sowie Betroffener und Patientenorganisationen in der frühen Nutzenbewertung. In der vorliegenden Dossierbewertung (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2017) wurde ausgeführt, dass keine Rückmeldungen von Betroffenen bzw. Patientenorganisationen eingegangen sind. Für BI stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, welche Organisationen kontaktiert wurden.	Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Nicht-Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.
2. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen. Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern. Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.	Dieser Einwand hat keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

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

Literaturverzeichnis

- [1] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2014. SPIRIVA® 18 Mikrogramm. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 2017-04-19].
- [2] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2016. Spiriva® Respimat®. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 2017-04-19].
- [3] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2017. IQWiG-Berichte – Nr. 505 Reslizumab (Asthma) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1778/2017-01-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Reslizumab-D-271.pdf [Aufgerufen am 2017-04-18].

5.8 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG

Datum	09.05.2017
Stellungnahme zu	Reslizumab/Cinqaero®
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einbindung medizinisch-fachlicher Berater Für die Bewertung von Reslizumab wurde eine medizinisch-fachliche Beratung durch die Einbindung eines externen Sachverständigen vorgenommen. GSK begrüßt die Einbindung und Transparenz von externen Sachverständigen und fordert, dies auch für zukünftige Bewertungsverfahren <u>regelmäßig</u> durchzuführen.	Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Nicht-Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.
Tiotropium Auf S. 9 schreibt das IQWiG in seiner Bewertung: <i>„Tiotropium stellt eine Möglichkeit der Therapieeskalation innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA dar. Der pU weist darauf hin, dass Tiotropium für das Anwendungsgebiet Asthma während der Studiendurchführung keine Zulassung besaß. Tatsächlich haben in den zulassungskonformen Teilpopulationen beider Studien insgesamt 26 Patienten (9 %) Tiotropium als off-label Behandlung bereits bei Studieneinschluss erhalten. Als Option einer Therapieeskalation stand Tiotropium im Rahmen der Studien 3082 und 3083 jedoch nicht zur Verfügung. [...] Somit wurden beide oben beschriebene Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien 3082 und 3083 nicht umgesetzt.“</i>	In den Leitlinien wird sowohl in der Stufe 4 als auch in der Stufe 5 die <u>zusätzliche Therapie mit Tiotropium</u> empfohlen und deshalb im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Therapieoption zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA benannt. Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studien (04/2011 bis 03/2014) war Tiotropium jedoch noch nicht zugelassen¹. Da laut Studienprotokoll die Fortführung einer bestehenden Therapie mit Tiotropium jedoch erlaubt war, wurden in den Studien einzelne Patienten eingeschlossen, die bereits vor Studienbeginn und auch während der Studie mit Tiotropium behandelt wurden (Anteil ca. 9 % in beiden Studien). Den Patienten stand jedoch Tiotropium als regelmäßige Therapieoption nicht zur Verfügung. Auch wenn seitens der Stellungnehmer angeführt wurde, dass Tiotropium bei Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma eine eher untergeordnete Rolle spielen würde, so wird die Gabe von Tiotropium doch in den Leitlinien bei schwerem Asthma zusätzlich zu ICS und LABA empfohlen. Insgesamt

¹ Die Zulassung für Tiotropium für die Indikation „Asthma“ wurde im September 2014 erteilt

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Da Tiotropium zum Zeitpunkt der Durchführung der Studien noch keine Zulassung für das Anwendungsgebiet Asthma hatte und somit nur nach Ermessen des Arztes gegeben werden konnte, war eine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) dem Hersteller im vorliegenden Fall schlichtweg nicht möglich. Diese Tatsache muss bei der Bewertung berücksichtigt werden. Zudem ist die Wirksamkeit von Tiotropium als reinem Bronchodilatator speziell an Patienten mit dem entzündlichen Phänotyp des schweren refraktären eosinophilen Asthmas nicht belegt (¹Boehringer Ingelheim, 2016).	verbleibt damit eine Unsicherheit hinsichtlich einer adäquaten Behandlung bzw. Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Tiotropium sowie hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studien auf die aktuelle Versorgungssituation.
Studiendauer Auf S. 22 schreibt das IQWiG in seiner Bewertung: <i>„Darüber hinaus legt der pU in seinen Einschlusskriterien eine Studiendauer von mindestens 52 Wochen fest. Dieser Vorgehensweise wird nicht gefolgt. In der vorliegenden Bewertung wird wie auch für andere chronische Erkrankungen eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen als adäquat angesehen.“</i> GSK folgt der Einschätzung des IQWiG wonach in der vorliegenden Indikation eine Studiendauer von 24 Wochen als adäquat angesehen wird. Dies entspricht der Bewertung zu Mepolizumab in der das IQWiG in Analogie zur chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) für Asthma als chronische Erkrankung eine Studiendauer von dieser Länge als adäquat erachtet (²IQWiG, 2016).	Vor dem Hintergrund des chronischen Verlaufs der Erkrankung und möglicher saisonaler Einflüsse auf den Verlauf der Erkrankung wäre eine Studiendauer von 12 Monaten, mindestens jedoch von 6 Monaten² angemessen, um Aussagen zum Zusatznutzen aus der Studie ableiten zu können. Für einen Nachweis von langfristigen Effekten wäre eine längere Studiendauer von 12 Monaten für patientenrelevante Endpunkte, insbesondere der Exazerbationen, wünschenswert.

² EMA: "Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma" (2015)

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patientenindividuelle Therapieeskalation Vom G-BA wurde, ähnlich wie bei der Nutzenbewertung zu Mepolizumab, folgende ZVT festgelegt: <i>„eine patientenindividuelle Therapieeskalation der hochdosierten inhalativen Kortikosteroide und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) mit ggf. oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis oder Tiotropium oder ggf. bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) und ggf. der oralen Kortikosteroidtherapie.“</i> Laut Einschätzung des IQWiGs sind die vom pU vorgelegten Studien <i>„für die Bewertung des Zusatznutzens von Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Form einer patientenindividuellen Therapieeskalation mit den verschiedenen vom G-BA genannten Optionen nicht geeignet.“</i> Das IQWiG gibt ferner an, <i>„dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in beiden Studien nicht umgesetzt wurde, da die geforderten Therapieeskalationen im Vergleichsarm weder zum Studienbeginn noch im Verlauf der Studien stattgefunden haben.“</i> Als Konsequenz wird die vom pU vorgelegte Evidenz für die Nutzenbewertung vom IQWiG nicht berücksichtigt und der Zusatznutzen als nicht belegt eingeschätzt. Der vom IQWiG vorgenommene kategorische Ausschluss der gesamten, verfügbaren Evidenz ist aus unserer Sicht nicht nachvollziehbar	Detaillierte Ausführungen zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie inklusive der Empfehlungen der Leitlinien findet sich bei der Antwort zum gleichen Thema zur Stellungnahme der Deutschen Atemwegsliga ab Seite 83. Der Unternehmer legte für die Nutzenbewertung von Reslizumab die Studien 3082 und 3083 vor: Zusammengenommen kann nicht zweifelsfrei davon ausgegangen werden, dass in den Studien die Therapieoptionen gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA mit OCS, aber auch mit Tiotropium bzw. ggf. Omalizumab ausgeschöpft wurden, um einerseits die Symptome der Patienten adäquat zu behandeln und andererseits einen geeigneten und fairen Vergleich für die Nutzenbewertung vorzulegen. Da jedoch ein relevanter Anteil der Patienten in den Studien 3082 und 3083 vor Studienbeginn regelmäßig auf die Gabe von OCS zur Kontrolle des Asthmas angewiesen waren, und bei diesen Patienten auch im Studienverlauf die Dosis der OCS angepasst wurde, werden im Folgenden basierend auf den vorgelegten Studiendaten hinsichtlich der OCS-Anwendung zwei Patientenpopulationen unterschieden. Zusammengenommen wird aufgrund der fehlenden Therapiemöglichkeiten in den beiden Studien mittels OCS, Tiotropium bzw. ggf. Omalizumab, die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht hinreichend angesehen. Damit ist für die Patientenpopulation a) <u>„Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhal-</u>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und auch nicht mit den Prinzipien der „Evidence Based Medicine“ vereinbar. Bei der vom IQWiG vorgenommenen Einschätzung bezüglich der ZVT bleibt unklar, ob wirklich <u>alle</u> Patienten im Vergleichsarm <u>keine</u> patientenindividuelle Therapieeskalation – wie vom G-BA gefordert – erhalten haben. Grundsätzlich stellt sich bei einer komplexen und mit medizinischen Interpretationsspielräumen behafteten ZVT vom Typ „patientenindividuelle Therapieeskalation“ die Frage der Beweislast. Aus unserer Sicht muss bei einer Nicht-Berücksichtigung von vorliegender Evidenz vom IQWiG bzw. G-BA nachgewiesen werden, dass alle Patienten keine solche ZVT erhalten haben. Dieser Nachweis liegt in der Nutzenbewertung nicht vor.	<u>tungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist, und die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Corticosteroiden behandelt werden</u>“, ein Zusatznutzen von Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Für die Patientenpopulation b) „<u>Patienten, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden</u>“ wird davon ausgegangen, dass die Therapiemöglichkeit mit OCS weitgehend ausgeschöpft war. Auch wenn aufgrund der Vorgaben in den Studienprotokollen auch bei dieser Teilpopulation nicht die vollumfängliche Möglichkeit bestand, bei Bedarf eine patientenindividuelle Therapieeskalation, die Tiotropium bzw. auch ggf. Omalizumab beinhalten würde, einzuleiten, wird davon ausgegangen, dass diese Patienten ausreichend adäquat gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie und leitliniengerecht behandelt wurden. Somit können trotz der beschriebenen Unsicherheiten die vorgelegten Daten der Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Reslizumab für die Patientenpopulation b) herangezogen werden. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Studien 3082 und 3083 für die Patientengruppe b) keine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, insbesondere keine Abschwächung schwerwiegender Symptome, keine moderate Verlängerung der Lebensdauer, keine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder keine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt. Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Reslizumab für diese Teilpopulation auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Aus Sicht des G-BA und insbesondere auch vor dem Hintergrund der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen der klinischen Experten ist die Vermeidung von OCS ein relevantes Ziel in der Therapie des schweren Asthmas. Der G-BA stellt daher aufgrund der deutlich geringeren Patientenzahl im Reslizumab-Arm, die eine Erhöhung der OCS-Dosen benötigten, und die dadurch entstehende potentielle Vermeidung bzw. Reduktion von schwerwiegenden Nebenwirkungen der OCS, einen geringen Zusatznutzen von Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden, fest. Der Endpunkt „klinische Asthmaexazerbationen“ ist nicht valide interpretierbar, das Ergebnis wird jedoch ergänzend herangezogen. Darüber hinaus gehende patientenrelevante Endpunkte zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung und des Addendums sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA für Reslizumab „zur Behandlung (Add-on-Therapie) von erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, welche trotz hoher Dosen an inhalativen Corticosteroiden und einem weiteren Controller unkontrolliert sind, und die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“ (Patientenpopulation b) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Boehringer Ingelheim. Spiriva® Respimat® 2016 04.05.2017. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010518>.
2. IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 385, Mepolizumab - nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Auftrag A16-03, Version 1.0) 2016 28.04.2017. Available from: https://www.iqwig.de/download/A16-03_Mepolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

5.9 Stellungnahme Dr. Schultz

Datum	08.05.2017
Stellungnahme zu	Reslizumab/Cinqaero
Stellungnahme von	Dr. med. Thomas Schultz Pneumologe, Allergologie, Sportmedizin Niedergelassen seit 1988 in Berlin PneumologenLichterfelde Mommsenstrasse 2a , 12203 Berlin schultz@pneumologen-berlin.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Thomas Schultz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Als in Berlin niedergelassener Pneumologe betreue ich zusammen mit meinen Praxispartnern etwa 2000 Asthmatiker pro Quartal, die regelhaft mit inhalativen Steroiden (ICS) zu kontrollieren sind. In Einzelfällen wird dieses Therapieziel trotz hochdosierter ICS in Kombination mit einem LABA (long-acting beta agonist) sowie auch dem in der Indikation Asthma Bronchiale einzig zugelassenem LAMA (long-acting muskarinic antagonist) Tiotropium und dem Einsatz von oralen Kortikosteroiden (OCS) nicht erreicht. Regelmäßige Patientenschulungen u.a. im Rahmen der Teilnahme am DMP Asthma/COPD stellen in diesen Fällen eine hohe Therapieadhärenz sicher. Der Leidensdruck der Patienten ist nicht zuletzt wegen der Nebenwirkungen der OCS in der Dauertherapie hoch. Meine Erfahrungen in der Therapie der Patienten mit Asthma Bronchiale reichen bis 1980 zurück, damals wurden Patienten mit inhalativen Steroide zunächst noch in geringer Dosis (z.b. Sanasthmyl) behandelt, die Therapie war oft unzureichend. Im Laufe der Jahrzehnte haben sich die therapeutischen Optionen insbesondere durch die Einführung der Kombinationstherapie (ICS + LABA) deutlich vergrößert. Hierdurch gelang es, die Adhärenz des Patienten zu verbessern, da er durch das Hinzufügen eines rasch wirksamen Bronchialerweiterers das Gefühl bekam, „inhalatives Cortison wirkt“. Dieses Gefühl kannte man vorher nicht, sodass viele Asthmatiker ihr inhalatives Cortison nicht einnahmen. Durch Einsatz moderner Kombinationspräparate und den Einsatz von patientenfreundlichen Devices in Verbindung mit gezielter Asthmaschulung können mehr als 90% der Asthmatiker gut „kontrolliert“ werden, sind somit gut belastbar und sind durch ihre Krankheit im normalen Leben nicht eingeschränkt.	

Stellungnehmer: Dr. Thomas Schultz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dennoch kommt es nach dem Global Asthma Report 2014 zu einer stetig steigenden Anzahl an Asthmatikern weltweit. Die WHO und die Global Initiative of Asthma (GINA) gehen von 230 bis 300 Millionen Betroffenen weltweit aus. Nach Daten des Robert-Koch-Instituts hat es in Deutschland einen Anstieg bei den Frauen von 6,0 auf 10,1 Prozent und bei den Männern von 5,2 auf 8,3 Prozent gegeben. Das Asthma Bronchiale ist die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter. Verantwortlich für diesen Anstieg sind offenbar veränderte Lebensumstände. Mit der höheren Asthmaprävalenz steigen leider auch die Anzahl der schweren Asthmatiker sowie die asthmabedingte Mortalität. Bisher wurde mit zunehmender Schwere der Erkrankung die Anzahl und Dosierung der Medikamente intensiviert, dies führte regelmäßig zu den bekannten Nebenwirkungen, insbesondere durch die Verabreichung oraler Corticoide. Durch die Markteinführung von Omalizumab (Xolair) im Jahr 2005 in Deutschland war erstmals eine gezielte Asthmatherapie durch einen Antikörper gegen Immunglobulin E möglich geworden, hierdurch konnten viele Patienten erfolgreich auch ohne systemisches Cortison behandelt werden, wir behandeln in unserer Praxis mit dieser Substanz etwa 10 -15 Patienten regelmäßig. Mit Einführung des ersten IL 5 Antikörpers Mepolizumab im Februar 2016 konnten nun auch nicht allergische Asthmatiker mit nachgewiesener Bluteosinophilie erfolgreich behandelt werden. Wir behandeln derzeit etwa 10 Patienten mit dem Medikament Nucala, die Patienten berichten teilweise von einer dramatischen Besserung ihrer Lebensqualität, ihrer Belastbarkeit sowie von einer Verminderung von Exacerbationen. Die medikamentöse Bedarfstherapie kann ebenso reduziert wer-	

Stellungnehmer: Dr. Thomas Schultz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
den. Mitunter berichten uns die Patienten: „So gut ging es mir noch nie!“ Die Indikation zu dieser modernen Biologika-Therapie wird von uns entweder intern im kleinen Kolloquium oder auch extern mit einer anderen Praxis (Zweitmeinungsverfahren) gestellt und in regelmäßigen Abständen überprüft. Bei unzureichender Wirkung wird die Therapie wieder beendet. Es zeigte sich bei einigen Patienten unter Nucala eine zu kurze Wirkdauer – „2-3 Wochen nach der Spritze ließ die Wirkung nach“ – oder auch eine zu geringe Wirkung bei der zugelassenen Standarddosis, insbesondere bei übergewichtigen Patienten. Durch meine Tätigkeit als Studienarzt in unserem Studienzentrum MECS Research habe ich bereits vor Zulassung auch Erfahrung mit den anderen beiden Biologika (Reslizumab und Benralizumab) sammeln können. Auch diese beiden Präparate zur Behandlung des schweren, eosinophilen Asthmas zeigten eine teils hervorragende Wirkung bei unseren Probanden/Patienten. Wir erwarten daher, dass wir durch diese Therapievelfalt immer weniger Patienten mit unzureichend kontrollierten Asthma haben werden, da wir dann bei Versagen eines Präparates den Wechsel auf ein anderes Biologikum durchführen können und hierdurch dann eine bessere Asthmakontrolle mit weniger Cortison - Nebenwirkungen erreichen können. Ich kann dem G-BA bezüglich der Bewertung des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie leider nicht zustimmen: Wie können Sie festlegen, dass es sich um eine unzureichende Therapie handelt, wenn bei einem schweren Asthmatiker noch die Option einer Therapieeskalation besteht? Ich denke Sie verkennen dabei, dass es sich um Menschen mit schwerem, eben unkontrolliertem Asthma handelt, die für sich selbst immer wieder entscheiden müssen, ob sie in Absprache mit ihrem Arzt immer an die Grenze der Therapie mit eben	Detaillierte Ausführungen zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie inklusive der Empfehlungen der Leitlinien findet sich bei der Antwort zum gleichen Thema zur Stellungnahme der Deutschen Atemwegsliga ab Seite 83. Bzgl. LTRA: Montelukast ist nur zugelassen als Zusatzbehandlung bei Patienten, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden. Aus dem Grund wird aus Sicht des G-BA eine Behandlung von Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma mit z. B. Mon-

Stellungnehmer: Dr. Thomas Schultz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
meist maximaler OCS Dosis gehen sollten. Da sie das wegen der erheblichen Nebenwirkungen nicht immer wollen nehmen sie eine nicht optimal Therapiekontrolle in Kauf. Wir als behandelnde Lungenärzte können auch nicht nur die Akutsituation im Auge haben, wir müssen auch die weiteren Lebensjahre des Menschen berücksichtigen. Das bedeutet, dass wir nicht um jeden Preis die maximale Cortison- Dosis verabreichen werden um nicht die Folgekrankheiten wie z.B. einen Diabetes mellitus oder eine osteoporotische Fraktur mit zu verursachen. Die Therapie ist deshalb aber nicht unzureichend, wie der G-BA hervorhebt, sondern unbefriedigend, weil sie zu einer unzureichenden Asthmakontrolle führt. Das ist, wie ich finde, ein ganz erheblicher Unterschied. Wir müssen bei diesen schwer kranken Menschen auch noch Optionen haben, auf die wir bei lebensbedrohlichen Exacerbationen zurückgreifen können. Sie aber fordern bereits analog zur Therapieeskalation im Studienarm mit Reslizumab auch im „Placebo-Arm“ eine Therapieeskalation, die außerhalb der Studie, also im normalen Leben, vom Behandler ohne Not nicht vorgenommen werden würde. Dies scheint mir in einer solchen Situation sogar unethisch zu sein. Insofern kann ich Ihre „Festlegung“ der adäquaten Vergleichstherapie nicht unterstützen. Sie zielen hiermit am wahren Leben vorbei. Vielmehr scheint mir der Ansatz des pU richtig zu prüfen, ob Reslizumab bei unkontrolliertem, schweren, eosinophilen Asthma einen Zusatznutzen gegenüber der laufenden, vom Pneumologen festgelegten „Basistherapie“ aufweist. Im Übrigen möchte ich darauf hinweisen, dass laut GINA 2017 in allen Asthmatherapiestufen Leukotrienantagonisten erlaubt sind. Ich frage mich deshalb, wie der G-BA eine praktikable Therapieempfehlung bezüglich des Einsatzes eines LTRA abgeben möchte, da Patienten uns nicht immer den Gefallen tun, im selben Schweregrad ihrer Erkrankung zu bleiben: Patienten im mittleren Schweregrad bekommen einen	telukast als kritisch gesehen. Dennoch wurden diese Patienten aus der Auswertung der Studie letztendlich nicht ausgeschlossen. Zusammengenommen wird aufgrund der fehlenden Therapiemöglichkeiten in den beiden Studien mittels OCS, Tiotropium bzw. ggf. Omalizumab, die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht hinreichend angesehen. Damit ist für die Patientenpopulation a) <u>„Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist, und die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“</u>, ein Zusatznutzen von Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Für die Patientenpopulation b) <u>„Patienten, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“</u> wird davon ausgegangen, dass die Therapiemöglichkeit mit OCS weitgehend ausgeschöpft war. Auch wenn aufgrund der Vorgaben in den Studienprotokollen auch bei dieser Teilpopulation nicht die vollumfängliche Möglichkeit bestand, bei Bedarf eine patientenindividuelle Therapieeskalation, die Tiotropium bzw. auch ggf. Omalizumab beinhalten würde, einzuleiten, wird davon ausgegangen, dass diese Patienten ausreichend adäquat gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie und leitliniengerecht behandelt wurden. Somit können trotz der beschriebenen Unsicherheiten die vorgelegten Daten der Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Reslizumab für die Patientenpopulation b) herangezogen werden. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität,

Stellungnehmer: Dr. Thomas Schultz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
LTRA, wenn es Ihnen schlechter geht, sollen wir das Medikament absetzen, wenn es dann wieder besser wird, dürfen wir es wieder verordnen? Insgesamt scheint mir also die Argumentation des G-BA nicht schlüssig zu sein. Ich empfehle daher, die modernen Biologika als das zu sehen, was sie sind: nämlich ein Fortschritt in Richtung personalisierter Asthmatherapie. Wir als behandelnde Lungenärzte warten auf diese Therapiemöglichkeiten seit Jahren, wünschen uns eine Therapievelfalt, um für unsere schweren Asthmatiker Alternativen in der Hand zu haben. Die Auswahl zwischen den verschiedenen IL 5 Antikörpern wird meiner Ansicht nach nicht zur Explosion der Kosten führen. Wir verordnenden Ärzte haben dann aber bei unseren schwer kontrollierbaren eosinophilen Asthmatikern die Option, unter den verschiedenen Präparaten (Mepolizumab, Reslizumab und bald auch Benralizumab) das für den Patienten passende Medikament auszuwählen bzw. bei Unverträglichkeiten die Substanz zu wechseln. Es soll zum Wettbewerb der Präparate zu Gunsten des Patienten kommen! Es ist hierdurch zu erwarten, dass die Häufigkeit der „Cortison induzierten Nebenwirkungen“ deutlich geringer wird, alles zum Wohl des Patienten!	zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Studien 3082 und 3083 für die Patientengruppe b) keine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens, insbesondere keine Abschwächung schwerwiegender Symptome, keine moderate Verlängerung der Lebensdauer, keine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder keine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt. Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Reslizumab für diese Teilpopulation auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Aus Sicht des G-BA und insbesondere auch vor dem Hintergrund der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen der klinischen Experten ist die Vermeidung von OCS ein relevantes Ziel in der Therapie des schweren Asthmas. Der G-BA stellt daher aufgrund der deutlich geringeren Patientenanzahl im Reslizumab-Arm, die eine Erhöhung der OCS-Dosen benötigten, und die dadurch entstehende potentielle Vermeidung bzw. Reduktion von schwerwiegenden Nebenwirkungen der OCS, einen geringen Zusatznutzen von Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden, fest. Der Endpunkt „klinische Asthmaexazerbationen“ ist nicht valide interpretierbar, das Ergebnis wird jedoch ergänzend herangezogen. Darüber hinaus gehende patientenrelevante Endpunkte zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Stellungnehmer: Dr. Thomas Schultz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung und des Addendums sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA für Reslizumab „zur Behandlung (Add-on-Therapie) von erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, welche trotz hoher Dosen an inhalativen Corticosteroiden und einem weiteren Controller unkontrolliert sind, und die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“ (Patientenpopulation b) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.10 Stellungnahme PD Dr. Geßner

Datum	<< 06.05.2017>>
Stellungnahme zu	<< Reslizumab/Cinqaero®>>
Stellungnahme von	<< Priv.-Doz. Dr. med. habil. Christian Geßner>>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Chr. Geßner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Als niedergelassener Pneumologe mit einer eigenen Praxis in Leipzig behandle ich unter anderem Patienten mit schwerem Asthma. Die Situation vieler dieser Patientinnen und Patienten, die oft bereits seit vielen Jahren chronisch schwer krank sind, hat sich durch die Einführung der biologischen Arzneimittel in dieser Indikation deutlich verbessert.	
Als Studienzentrum verfügen wir darüber hinaus auch über umfangreiche Erfahrungen mit der Durchführung von klinischen Studien im Therapiegebiet Asthma einschließlich schweren Asthmas.	
Ich möchte mit dieser Stellungnahme darlegen, welche therapeutischen Überlegungen wir niedergelassenen Fachärzte anstellen, um diesen Patienten zu helfen. Nach der Lektüre der IQWiG Bewertung des Reslizumab Dossiers musste ich feststellen, dass die vom IQWiG dargestellte Einschätzung weder mit verantwortlichem ethischen Handeln vereinbar ist noch mit den aktuell geltenden Leitlinien übereinstimmen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Chr. Geßner

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.8 / 9	Anmerkung: Das IQWiG beschreibt die Situation der Patienten mit schwerem Asthma, die in den Studien eingeschlossen waren und die zu Beginn der Studien für 30 Tage stabil medikamentös eingestellt sein mussten und in dieser Run-in Phase keine Notwendigkeit einer Therapieanpassung aufweisen durften mit „unzureichend therapiert“, obwohl eine individuell optimierte Therapie zu Studienbeginn ja wie beschrieben Bedingung für den Einschluss war. Patienten mit schwerem Asthma, gemäß der GINA-Guideline (1), können durchaus patienten-individuell optimal medikamentös eingestellt sein auch wenn keine vollständige Symptomkontrolle erreicht wurde und zukünftige Exazerbationen nicht ausgeschlossen werden können. Es ist darauf hinzuweisen, dass die inhalative Therapieoption mit ICS/LABA bei den betrachteten Patienten mit Hochdosis-ICS/LABA ausgeschöpft war. Eine weitere Eskalation der bestehenden optimierten Therapie kann daher oftmals gar nicht mehr erfolgen, ohne den Patienten unzumutbar durch Neben- oder Folgewirkungen zu belasten. Dies gilt insbesondere für den Einsatz der OCS in der Dauertherapie. Diese wird von den Leitlinien (vgl. GINA) nur als Ausnahme empfohlen und erfolgt nach einem patienten-individuellen klinischen Abwägungsprozess und nicht im Sinne einer generellen Eskalationsstrategie. Die Leitlinien sehen aus-	

Stellungnehmer: Dr. Chr. Geßner

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	drücklich vor, bei der Minimierung des zukünftigen Risikos neben Exazerbationen auch die Therapie-Nebenwirkungen zu berücksichtigen. Aufgrund der schwerwiegenden Langfristfolgen einer dauerhaften OCS-Therapie wäre eine OCS-Gabe zur bloßen Behandlung eines Scores geradezu unethisch. Die OCS-Eskalation erfolgt ggf. in Reaktion auf den klinischen Leidensdruck oder zur Verhinderung schwerer Exazerbationen. Vorgeschlagene Änderung: Der GBA sollte anerkennen, dass die fragliche Patientengruppe patientenindividuell optimal therapiert war und eine Eskalation der bestehenden Therapien nicht mehr angezeigt war.	Detaillierte Ausführungen zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie inklusive der Empfehlungen der Leitlinien findet sich bei der Antwort zum gleichen Thema zur Stellungnahme der Deutschen Atemwegsliga ab Seite 83. Zusammengenommen wird aufgrund der fehlenden Therapiemöglichkeiten in den beiden Studien mittels OCS, Tiotropium bzw. ggf. Omalizumab, die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht hinreichend angesehen. Damit ist für die Patientenpopulation a) <u>„Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist, und die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“</u>, ein Zusatznutzen von Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Für die Patientenpopulation b) <u>„Patienten, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“</u> wird davon ausgegangen, dass die Therapiemöglichkeit mit OCS weitgehend ausgeschöpft war. Auch wenn aufgrund der Vorgaben in den Studienprotokollen auch bei dieser Teilpopulation nicht die vollumfängliche Möglichkeit bestand,

Stellungnehmer: Dr. Chr. Geßner

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		bei Bedarf eine patientenindividuelle Therapieeskalation, die Tiotropium bzw. auch ggf. Omalizumab beinhalten würde, einzuleiten, wird davon ausgegangen, dass diese Patienten ausreichend adäquat gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie und leitliniengerecht behandelt wurden. Somit können trotz der beschriebenen Unsicherheiten die vorgelegten Daten der Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Reslizumab für die Patientenpopulation b) herangezogen werden. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Studien 3082 und 3083 für die Patientengruppe b) keine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere keine Abschwächung schwerwiegender Symptome, keine moderate Verlängerung der Lebensdauer, keine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder keine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt. Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Reslizumab für diese Teilpopulation auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein.

Stellungnehmer: Dr. Chr. Geßner

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Aus Sicht des G-BA und insbesondere auch vor dem Hintergrund der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen der klinischen Experten ist die Vermeidung von OCS ein relevantes Ziel in der Therapie des schweren Asthmas. Der G-BA stellt daher aufgrund der deutlich geringeren Patientenanzahl im Reslizumab-Arm, die eine Erhöhungen der OCS-Dosen benötigten, und die dadurch entstehende potentielle Vermeidung bzw. Reduktion von schwerwiegenden Nebenwirkungen der OCS, einen geringen Zusatznutzen von Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden, fest. Der Endpunkt „klinische Asthmaexazerbationen“ ist nicht valide interpretierbar, das Ergebnis wird jedoch ergänzend herangezogen. Darüber hinaus gehende patientenrelevante Endpunkte zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung und des Addendums sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA für Reslizumab „zur Behandlung (Add-on-Therapie) von erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, welche trotz hoher Dosen an inhalativen Corticosteroiden und einem weiteren Controller unkontrolliert sind, und die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“ (Patientenpopulation b) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zu-

Stellungnehmer: Dr. Chr. Geßner

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		satznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.
S.5/ S.12	Anmerkung: Das IQWiG argumentiert, dass die Tatsache, dass „knapp die Hälfte der Patienten in den Placeboarmen gar keine Veränderung ihrer OCS-Therapie (Neubeginn oder Dosiserhöhung einer bereits bestehenden OCS-Therapie) erhalten“ habe, zeige, dass keine adäquate Therapieeskalation stattgefunden habe. Dieser Argumentation ist aus der klinischen Praxis schwer zu folgen. Wenn fast die Hälfte der Patienten nach klinischen Erwägungen im Laufe einer einjährigen Studie keine Initiierung oder Eskalation der OCS benötigt haben, welche Rationale hätte dann für eine Eskalation gesprochen? Aus Behandler-sicht spricht dies doch eher dafür, dass die Patienten zu Beginn individuell optimiert eingestellt waren und dass die Eskalation, wie in den Leitlinien und auch der zVt gefordert, patienten-individuell und eben nicht generalisiert erfolgte. Generell alle Patienten dauerhaft mit OCS zu eskalieren um einzelne kurzfristige OCS-Phasen (Phasen akuter klinischer Asthmaverschlechterung oder leichte Exazerbationen) in einem Teil der Patienten zu verhindern, ist klinisch nicht angezeigt (s.o.). Vorgeschlagene Änderung: Der GBA möge anerkennen, dass eine patienten-individuelle The-	Die Gabe von OCS erfolgt laut Leitlinien als Eskalationsbehandlung bei Verschlechterung der Asthma-Symptome bzw. bei Auftreten einer Exazerbation. Zur Behandlung einer akuten Exazerbation wird eine OCS-Gabe in höherer Dosierung über wenige Tage empfohlen. Eine darüber hinaus dauernde OCS-Gabe mit niedrigerer Dosierung über mehrere Wochen bis Monate kann jedoch eine Therapieoption für Patienten in der Therapiestufe 5 gemäß GINA-Leitlinie sein, auch wenn diese Behandlung nicht für alle Patienten in Frage kommt. Ziel der Therapie ist es dabei, aufgrund der bekannten ungünstigen Nebenwirkungen der OCS insbesondere bei längerfristiger Gabe, diese so gering wie nötig ($\leq 7,5$ mg Prednison oder äquivalent) zu dosieren und die Therapie sobald wie möglich ausschleichend abzusetzen. Wie bereits ausgeführt, war jedoch in beiden Studienprotokollen keine Anpassung der bestehenden Medikation noch dessen Dosierung am Studienbeginn bzw. -verlauf vorgesehen, sodass auch die Therapieoption einer dauerhaften OCS-Gabe mit dem Ziel einer Prävention von zukünftigen Exazerbationen für Patienten mit unkontrolliertem Asthma, die für eine solche OCS-Gabe geeignet gewesen bzw. in Frage gekommen wäre, gemäß Studienprotokollen nicht zur Verfügung stand. Allerdings geht der G-BA davon aus, dass eine dauerhafte OCS-Therapie nicht für alle Patienten in Frage kommt. So stellten auch die Stellungnehmer deutlich heraus, dass eine dauerhafte OCS-Therapie keine präferierte Therapieoption sei und eine Initiierung dieser Therapie immer

Stellungnehmer: Dr. Chr. Geßner

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	rapieeskalation auch nur dann individuell erfolgen sollte, wenn eine klinische Notwendigkeit für eine solche Eskalation besteht und der erwartete klinische Benefit durch die Eskalation das Medikationsrisiko übersteigt und die nicht-regelmäßige Eskalation damit nicht der zVt widerspricht.	in Abwägung des Nutzens und der Nebenwirkungen gemeinsam mit dem Patienten zu entscheiden sei. Unbenommen dessen wäre es jedoch aus Sicht des G-BA erforderlich gewesen, die Therapieoption einer dauerhaften OCS-Therapie in niedriger Dosis zumindest allen Patienten in der Studie grundsätzlich anzubieten und damit einen entsprechenden Einsatz von OCS im Rahmen der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patienten zu ermöglichen. Zu Studienbeginn erhielten etwa ein Fünftel der Patienten und damit 57 Patienten der beiden Studien eine dauerhafte OCS-Therapie. Aus den Daten des Dossiers sowie der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers geht hervor, dass die bereits bestehende OCS-Therapie bei 26 der 57 Patienten erhöht wurde (ca. 46 % der Patienten in beiden Studien: 39 % vs. 54 % bzw. 20 % vs. 63 %, jeweils im Reslizumab- vs. Kontrollarm in der Studie 3082 bzw. 3083), wobei die Dauer der Behandlung in den Studien 3082 bzw. 3083 im Median 84,0 vs. 282,0 Tage bzw. 252,5 vs. 193,0 Tage jeweils im Reslizumab- vs. Kontrollarm betrug. Vor Studieneinschluss erhielten somit etwa 80 % der Patienten keine dauerhafte OCS-Therapie. Im Laufe der Studien wurde bei 108 Patienten eine OCS-Therapie initiiert (ca. 38 % der Patienten in beiden Studien: 41 % vs. 38 % bzw. 31 % vs. 41 %, jeweils im Res-

Stellungnehmer: Dr. Chr. Geßner

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		lizumab- vs. Kontrollarm in der Studie 3082 bzw. 3083). Bei diesen Patienten, bei denen eine OCS-Therapie initiiert wurde, betrug die Dauer der OCS-Behandlung im Median 11 Tage (10 vs. 12 Tage jeweils im Reslizumab- vs. Kontrollarm in beiden Studien). Insgesamt zeigen die Daten, dass bei insgesamt 134 Patienten (ca. 47 % der Patienten in beiden Studien, 42 % im Reslizumab-Arm vs. 52 % im Kontrollarm) entweder eine Erhöhung der bereits bestehenden OCS-Therapie bzw. eine Initiierung einer OCS-Therapie in den Studien erfolgte. Aus den vorgelegten Studien und aus den Angaben im Dossier liegen keine detaillierten Angaben vor, ob die Initiierung oder die Dosiserhöhung einer OCS-Behandlung aufgrund von akuten Exazerbationen oder im Sinne einer verbesserten Symptomkontrolle eingesetzt wurden. Auch wenn der G-BA davon ausgeht, dass eine OCS-Erhaltungstherapie nicht für alle Patienten in Frage kommt, wäre es erforderlich gewesen, für die Patienten, die vor Studienbeginn nicht mit OCS behandelt wurden, aber laut Anwendungsgebiet ein schweres unkontrolliertes eosinophiles Asthma vorwiesen, es in den Studien zu ermöglichen, eine niedrig-dosierte OCS-Gabe gemäß GINA anzubieten.
S. 12	Anmerkung: Das IQWiG bemängelt, dass keine Aussagen zu „besonders	

Stellungnehmer: Dr. Chr. Geßner

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	schwer kranken Patienten“ gemacht werden könnten, da in den Studien keine OCS Gaben oberhalb von 10mg Prednison verwendet wurden. Hierzu ist festzuhalten, dass gemäß GINA-Guidelines (1, S. 47) eine OCS-Dauertherapie patientenindividuell möglichst niedrig angesetzt werden sollte und 7,5mg Prednison (oder Äquivalent) nicht übersteigen sollte. Das Vorschlagen seitens des IQWiG einer Therapie mit OCS in Dosen, die einen Spätschaden beim Patienten wesentlich in Kauf nehmen, ist ethisch nicht nachvollziehbar! Alternativ ist dies nur zu erklären, wenn Erkrankung und Therapie des schweren Asthmas trotz Kenntnis der Leitlinien und internationalen Empfehlungen (da frei verfügbar) nicht verstanden wurde. Dies ist umso erschreckender, da seit Jahren in der Indikation „Rheuma“ die Spätfolgen einer hochdosierten Langzeittherapie dazu geführt haben, dass Biologika als Standard in der Therapie anerkannt sind. Warum die bekannten Nebenwirkungen und Spätfolgen, die bei z.B. Rheuma zum Standard von Biologika geführt haben nur bei Rheuma eintreten sollen und vergleichbare OSC Dosen bei Asthma anscheinend vertretbar sind und Studien mit solchen Dosen gefordert werden, bleibt Geheimnis des IQWiG und bedarf sicher einer ethischen Begründung durch den Vorschlagenden. Folgerichtig empfiehlt die vom IQWiG als Referenz zitierte GINA-Guideline auch, <u>vor</u> einer möglichen Erhöhung der OCS-Gabe zunächst mit Biologika zu arbeiten (1, S.	

Stellungnehmer: Dr. Chr. Geßner

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	43) Als Facharzt kenne ich die Spätfolgen einer Therapie mit hohen OCS-Gaben und kann daher nicht nachvollziehen, warum hier nicht leitlinienkonform behandelt werden sollte. Auch Patienten mit weniger als 10mg Prednison Dauertherapie sind besonders schwer kranke Asthmatiker, die aufgrund von Symptomenverschlechterung oftmals hospitalisiert werden müssen, oder aber einer Notfallmedikation bedürfen. Ein Asthma-Patient, der in der Dauertherapie ein OCS benötigt – auch in niedriger Dosierung - , fällt in die GINA Stufe 5 und ist gemäß Leitlinie als Patient mit schwerem Asthma zu betrachten. Vorgeschlagene Änderung: Der GBA sollte anerkennen, dass die Patienten in den Studien, die weniger als 10mg Prednison erhalten haben, schwer kranke Asthmatiker sind, bei denen eine dauerhafte Erhöhung der OCS-Gaben bei leitliniengerechter und ethisch verantwortlicher Behandlung nur in absoluten Ausnahmefällen in Frage kommt und im Therapieverlauf ständig hinterfragt (ggf. deeskaliert) werden muss. Bei diesen Patienten ist eine Biologika-Therapie als Standardtherapie nach aktuellem Stand der Wissenschaften anzuerkennen. Eine Eskalation der Therapie mit OCS schadet wesentlich dem Patienten aufgrund der bekannten anerkannten Spätfolgen von OCS-Hochdosistherapie über 7,5 mg Dauertherapie.	

Literaturverzeichnis

1) Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017. Available from: www.ginaasthma.org

5.11 Stellungnahme Professor Schreiber

Datum	26. April 2017
Stellungnahme zu	Reslizumab
Stellungnahme von	Univ.-Prof. Dr. med. habil. Jens Schreiber Klinikdirektor Universitätsklinik für Pneumologie Universitätsklinikum der Otto-von-Guericke-Universität Leipziger Straße 44 39120 Magdeburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Jens Schreiber

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ich verfüge nunmehr über reichlich 30 Jahre Erfahrung mit der Behandlung von Patienten mit Asthma bronchiale. Seit der Markteinführung der Anti-IL-5 Antikörper übersehe ich die Behandlungsverläufe von mehreren Patienten mit schwerem unkontrolliertem eosinophilen Asthma bronchiale, darunter auch mehrere (aktuell 4) Patienten, die mit Reslizumab behandelt werden. Bei all diesen Patienten war die konventionelle Therapie maximal ausgeschöpft und sie hatten eine langjährige Leidensgeschichte hinter sich. Alle diese Patienten haben in kurzer Zeit dramatisch profitiert, was mühelos belegbar wäre. Wohl akzeptierend, dass Fallberichte nicht geeignet sind, pro-spektive und randomisierte Studien zu ersetzen, können sie exemplarisch belegen, dass es eine Gruppe von Patienten geben muss, die von dieser Therapie erheblich profitieren. Die Information, dass dieser hochwirksamen Substanz kein Zusatznutzen zuerkannt wurde, hat bei den Patienten zu sehr verständlichen Sorgen geführt. Es muss perspektivisch möglich bleiben, dieser kleinen Gruppe von schwer kranken Patienten derartige innovative Therapien zu ermöglichen.	
Der Bericht des IQWiG kommt zu der Einschätzung, dass ein Zusatznutzen für Reslizumab nicht nachweisbar sei. Dieser Schluss stützt sich ausschließlich darauf, dass in den bewerteten Studien die Kontrollgruppe nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie, die das IQWiG unter Be-	

Stellungnehmer: Prof. Jens Schreiber

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zugnahme auf den GBA gefordert hat, erhalten hat. Es erfolgte keinerlei Bewertung der positiven Effekte in diesen Studien. Es gibt auch keine Aussagen zu Sicherheits-aspekten, Verträglichkeit und Nebenwirkungen, auch in Hinblick auf die Risiken der geforderten Vergleichstherapie, vor allem der systemischen Glukokortikosteroide.	
Das IQWiG fordert in den Kontrollgruppen eine patientenindividuelle variable Vergleichstherapie, die dem Krankheitsverlauf angepasst ist, einschließlich der Anwendung von systemischen Glukokortikosteroiden, von Tiotropium und des Anti-IgE-Antikörpers Omalizumab. Diese Forderung ist nicht nachvollziehbar, wie im Folgenden dargelegt wird. Hinsichtlich der international akzeptierten Standards darf auf folgende Literaturstelle verwiesen werden: <i>Koopmans Julia and Taube Chrisitian: Asthma In: Outcomes in Clinical Trials. Eur Respir Monograph 62: 2013; 19-36.</i>	
So ist es internationaler Standard in Studien zur Therapie des Asthmas, dass die Basistherapie nach einer adäquaten run-in Phase konstant gehalten wird und dann die neue Substanz gegen Placebo getestet wird. Die Bedarfsmedikation und der Steroidbedarf sind meist Ziel(!)-Kriterien. Die Vielzahl von Variablen, die das IQWiG fordert, ist in Studien, gerade wenn es um eine vergleichsweise seltene Befundkonstellation (s.u.) geht, nicht abbildbar. Diese Forderung würde zwangsläufig dazu führen, dass es derartige	Für den Nachweis des Zusatznutzens sind vorrangig randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen, deren Methodik internationalen Standards und der evidenzbasierten Medizin entspricht und die an Populationen oder unter Bedingungen

Stellungnehmer: Prof. Jens Schreiber

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studien nicht geben wird und Deutschland dauerhaft von allen Weiterentwicklungen zur Asthmatherapie, die in den nächsten Jahren zu erwarten sind, abgeschnitten ist. Es dürfte kaum pharmazeutische Unternehmen geben, die es realisieren können, Studien für eine nationale Weltsicht, die international allenfalls eingeschränkte Akzeptanz hat, durchzuführen.	durchgeführt sind, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind sowie gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Kap. 5 § 6 der VerfO durchgeführt wurden.
Das IQWiG definiert den Einsatz von systemischen, oralen Glukokortikosteroiden (OCS) als einen Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies ist nicht korrekt. Wenn das IQWiG die internationalen Leitlinien (GINA) zitiert, dann verschweigt es, dass GINA klar und unmissverständlich den Einsatz von Biologica (aktuell Anti-IgE oder Ant-IL5) vor einer möglichst niedrig dosierten OCS-Therapie empfiehlt. Bekanntlich haben auch niedrig dosierte OCS regelhaft erhebliche, die Lebensqualität dauerhaft einschränkende Nebenwirkungen. Nur als ein Beispiel – bereits in den ersten 6 Monaten einer Therapie ist ein relevanter, irreversibler Knochensubstanzverlust nachweisbar. Die Aussagen zur den Nebenwirkungen von OCS lassen sich nahezu beliebig ausweiten und sollten Allgemeingut sein. Es ist aus ärztlicher Sicht inakzeptabel, dass entgegen jeder vernünftigen Abwägung des Nebenwirkungspotenzials und im Gegensatz zu den internationalen und den in diesem Jahr erscheinenden nationalen Leitlinien, eine längerfristige OCS-Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie betrachtet wird.	Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird durch den G-BA bestimmt, und es sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen: 1) Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2) Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar sein. 3) Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4) Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. Detaillierte Ausführungen zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie inklusive der Empfehlungen der Leitlinien findet sich bei der Antwort zum gleichen Thema zur Stellungnahme der Deutschen Atemwegsliga ab Seite 83.

Stellungnehmer: Prof. Jens Schreiber

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Beim Einsatz von OCS beim Asthma muss unterschieden werden, ob es sich um eine längerfristige Dauerbehandlung handelt, oder ob der Einsatz kurzfristig im Rahmen von Exazerbationen erfolgt. Dies wird im IQWiG Gutachten nur unscharf unterschieden. Ein kurzfristig erforderlicher Einsatz von OCS bei Verschlechterungen ist ein Kriterium, das Exazerbationen definiert. Diese sind ein Zielkriterium der Studien und kann somit nicht gleichzeitig eine Variable der Vergleichstherapie sein. Eine Reduktion der Exazerbationsrate ist ein wesentliches Ziel der Therapie mit Biologika. Auf die Zielkriterien der Studien wird im IQWiG Bericht allerdings nicht eingegangen.	
Die Forderung eines Einsatzes von Omalizumab in der Vergleichstherapie verwundert. Zu einer Kombination aus zwei Antikörpern in der Asthmatherapie gibt es keinerlei Daten und keine Expertise und sie wird in der Behandlung von schweren Asthmatikern bisher vermieden. Hier würde die Forderung des IQWiG eine add-on Therapie von Reslizumab zusätzlich zu Omalizumab bedeuten. Dies ist unverständlich. Hinzu kommt, dass bekanntlich eine Wirksamkeit von Omalizumab oft erst nach 3-4 Monaten nachweisbar ist. Hier ist ein Widerspruch evident, wenn das IQWiG gleichzeitig fordert, die Studiendauer auf 24 Wochen zu verkürzen (s.u.).	siehe vorherige Ausführungen. <u>Zur Studiendauer:</u> Vor dem Hintergrund des chronischen Verlaufs der Erkrankung und möglicher saisonaler Einflüsse auf den Verlauf der Erkrankung wäre eine Studiendauer von 12 Monaten, mindestens jedoch von 6 Monaten¹ angemessen, um Aussagen zum Zusatznutzen aus der Studie ableiten zu können. Für einen Nachweis von langfristigen Effekten wäre eine längere Studiendauer von 12 Monaten für patientenrelevante Endpunkte, insbesondere der Exazerbationen, wünschenswert.

¹ EMA: "Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma" (2015)

Stellungnehmer: Prof. Jens Schreiber

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Es muss hier noch einmal darauf hingewiesen werden, dass es einen relativ kleinen Teil von Asthmapatienten gibt, bei denen die Erkrankung trotz Ausschöpfung sämtlicher konventioneller Therapien weiter unkontrolliert bleibt. Eine dauerhafte, selbst niedrig dosierte OCS Therapie ist einerseits immer mit relevanten Nebenwirkungen behaftet. Andererseits ist deren Effektivität oft nur gering. Dies wurde bereits überzeugend in der GOAL-Studie nachgewiesen. Diese hat gezeigt, dass ein Teil der Asthmatiker selbst unter maximaler inhalativer ICS/LABA-Therapie unkontrolliert bleibt und das bei diesen Patienten OCS mit nur 7% einen geringen zusätzlichen Nutzen haben (Bateman ED et al. AJRCCM 2004, im Anhang). Somit besteht ein dringender Bedarf für zusätzliche Therapieoptionen für diese Patienten. Es ist ärztlicher und ganz sicher aus Patientensicht nicht akzeptabel, wenn das IQWiG auf S.10 seines Berichts schreibt: <i>„... Dabei kann eine OCS-Gabe mit niedriger Dosierung über mehrere Wochen bis Monate als eine zusätzliche Kontrollmedikation (Erhaltungstherapie) für Patienten mit hohem Exazerbationsrisiko ... angezeigt sein.“</i> Zu dieser Aussage werden die internationalen Leitlinien GINA zitiert, aber verschwiegen, dass GINA dies nur akzeptiert, wenn Biologika (aktuell Anti-IL5 oder Anti-IgE) nicht in Frage kommen oder wirkungslos sind.	<u>zum Thema OCS Therapie:</u> Als weitere Option der Therapieeskalation wird in der GINA-Leitlinie in der Stufe 5 die zusätzliche Gabe von oralen Corticosteroiden (OCS) empfohlen, wobei diese aufgrund des vor allem in der längerfristigen Gabe bekannten ungünstigen Nebenwirkungsprofils in der niedrigst-wirksamen Dosis und möglichst als zeitlich begrenzte Medikation empfohlen wird. Patienten sollen über potentielle Nebenwirkungen informiert werden und zum Risiko einer Corticosteroid-induzierten Osteoporose überwacht werden. Darüber hinaus ist bei der Behandlung des Asthmas mit OCS darauf zu achten, dass die Dosierung von OCS die Cushing-Schwelle möglichst nicht dauerhaft überschreitet. Eine Behandlung von Exazerbationen ist davon abzugrenzen. Eine Therapie mit OCS ist im Vergleich zu den anderen genannten Wirkstoffen - sofern diese geeignet sind - nicht als zu präferierende Therapieoption anzusehen.

Stellungnehmer: Prof. Jens Schreiber

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Forderung des IQWiG, auch Tiotropium in der patientenindividuellen Vergleichstherapie zu nutzen, verwundert, da diese Substanz zum Zeitpunkt dieser Studien nicht zugelassen war. Zusätzlich muss darauf hingewiesen werden, dass diese Substanz trotz der positiven Studienlage, bei einem Teil der schweren Asthmatiker in der klinischen Praxis kaum einen erkennbaren Nutzen hat.	In den Leitlinien wird sowohl in der Stufe 4 als auch in der Stufe 5 die <u>zusätzliche Therapie mit Tiotropium</u> empfohlen und deshalb im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Therapieoption zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA benannt. Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studien (04/2011 bis 03/2014) war Tiotropium jedoch noch nicht zugelassen². Da laut Studienprotokoll die Fortführung einer bestehenden Therapie mit Tiotropium jedoch erlaubt war, wurden in den Studien einzelne Patienten eingeschlossen, die bereits vor Studienbeginn und auch während der Studie mit Tiotropium behandelt wurden (Anteil ca. 9 % in beiden Studien). Den Patienten stand jedoch Tiotropium als regelhafte Therapieoption nicht zur Verfügung. Auch wenn seitens der Stellungnehmer angeführt wurde, dass Tiotropium bei Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma eine eher untergeordnete Rolle spielen würde, so wird die Gabe von Tiotropium doch in den Leitlinien bei schwerem Asthma zusätzlich zu ICS und LABA empfohlen. Insgesamt verbleibt damit eine Unsicherheit hinsichtlich einer adäquaten Behandlung bzw. Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Tiotropium sowie hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studien auf die aktuelle Versorgungssituation.
Beim Tiotropium wird die fehlende Anwendung in der patientenindividuellen Vergleichstherapie <u>trotz</u> fehlender Zulassung gefordert, bei den LTRA kritisiert das IQWiG seine Anwendung bei einem Teil der Patienten <u>aufgrund</u> der fehlenden Zulassung für das schwere Asthma.	Bzgl. Tiotropium: siehe vorherige Ausführungen.
Das IQWiG kritisiert die Anwendung von LTRA bei einem Teil der Patienten wegen der fehlenden Zulassung für das schwere Asthma.	Bzgl. LTRA: Montelukast ist nur zugelassen als Zusatzbehandlung bei Patienten, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden

² Die Zulassung für Tiotropium für die Indikation „Asthma“ wurde im September 2014 erteilt

Stellungnehmer: Prof. Jens Schreiber

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Es muss darauf hingewiesen werden, dass diese Substanz (in Deutschland nur Montelukast) in den internationalen Leitlinien (GINA) für das schwere Asthma als Zusatzoption durchaus vorgesehen ist. Für die Bewertung eines Zusatznutzens von Reslizumab halte ich diese Frage für untergeordnet, da LTRA in der Praxis beim schweren Asthma eher wenig effektiv sind.	Asthma leiden. Aus dem Grund wird aus Sicht des G-BA eine Behandlung von Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma mit z. B. Montelukast als kritisch gesehen. Dennoch wurden diese Patienten aus der Auswertung der Studie letztendlich nicht ausgeschlossen.
Auf S.15 seines Berichts schreibt das IQWiG, dass wie bei anderen chronischen Erkrankungen auch – eine Therapiedauer von 24 Wochen adäquat gewesen wäre. Diese Aussage steht in evidentem Widerspruch zur eigenen Forderung einer Vergleichstherapie mit mehreren Variablen, die teilweise eine relevante Zeit benötigen, um ihre Wirksamkeit einzuschätzen. Aufgrund der unkalkulierbaren Variabilität des Krankheitsverlaufs gerade beim schweren Asthma ist die Studiendauer von 1 Jahr sicher die bessere Wahl. Dies ist schon allein durch die Saisonalität von Exazerbationen bedingt. Wie durch die o.g. Punkte auch, bin ich durch diese Aussage in meinem Eindruck bestärkt worden, dass der Bericht des IQWiG leider nicht von Kenntnis der Betreuungsrealitäten von Patienten mit schwerem Asthma geprägt ist.	siehe Ausführungen oben zum Thema Studiendauer.
Es sollte auch der folgende Aspekt berücksichtigt werden. Asthma gehört zu den häufigsten chronischen Erkrankungen. Das IQWiG akzeptiert die Berechnungen zur der zu erwartenden Verordnungshäufigkeit des Medikaments bei zulassungskonformer Anwendung. Ein <u>schweres</u> Asthma ist deutlich seltener, ein unter ausgeschöpfter konventioneller Asthmatherapie weiterhin unkontrolliertes und hyper-eosinophiles Asthma ist bei Zugrundelegung der Zahlen aus dem IQWiG Bericht seltener als 5/10.000 der Bevölkerung.	

Stellungnehmer: Prof. Jens Schreiber

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Damit liegt eine verordnungsrelevante Befundkonstellation vor, die die definierte Grenze zu einer seltenen Erkrankung unterschreitet. Damit müssten korrekterweise – u.a. für die Möglichkeiten große Studien durchzuführen - die Kriterien Anwendung finden, die für seltene Erkrankungen gelten.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Jens Schreiber

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Ich halte den Bericht für nicht geeignet, die Frage nach einem Zusatznutzen von Reslizumab zu beantworten. Wie oben begründet, sind die dafür erforderlichen Bewertungen von Nutzen und Risiken nicht erfolgt. Die negative Bewertung stützt sich ausschließlich auf die Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Probleme mit dieser Herangehensweise habe ich versucht, oben darzustellen. Vorgeschlagene Änderung: Letztlich wäre eine Überarbeitung des Berichts erforderlich.	Siehe Ausführungen bei den entsprechenden spezifischen Aspekten weiter oben.

Literaturverzeichnis

1. Bateman ED Boushey HA, Bousquet J,et al. Can Guideline-defined Asthma Control Be Achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. Am J Respir Crit Care Med Vol 170. pp 836–844, 2004
2. Koopmans Julia and Taube Christian: Asthma In: Outcomes in Clinical Trials. Eur Respir Monograph 62: 2013; 19-36

5.12 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	08.05.2017
Stellungnahme zu	Reslizumab / Cinqaero®
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Als Hersteller und Vertreiber des Wirkstoffs Methylprednisolon (Urbason®) ist die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH durch die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) von Reslizumab (Cinqaero®) betroffen und möchte deshalb zu nachfolgenden Aspekten der Nutzenbewertung, veröffentlicht am 18. April 2017, Stellung nehmen (siehe Stellungnahme zu spezifischen Aspekten).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung zu: IQWiG-Berichte – Nr. 505; Reslizumab–Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Das IQWiG lehnt die zur Nutzenbewertung seitens des Herstellers eingereichten Studien C38072/3082 und C38072/3083 mit der Begründung ab, dass die vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) definierte Therapieeskalation darin nicht adäquat umgesetzt worden sei (s. Seite 8 des Berichts, dritter Abschnitt). Unter anderem wird vom IQWiG auf Seite 9 des Berichts („Therapieeskalation mittels Tiotropium und Omalizumab“) bemängelt, dass Tiotropium nicht als Option einer Therapieeskalation im Rahmen der Studien zur Verfügung stand, obwohl dieses Bestandteil der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist. Der Hersteller verweist jedoch in seinem Dossier darauf hin, dass zum Zeitpunkt der Durchführung der Studien (C38072/3082: April 2011 – März 2014; C38072/3083: März 2011 – April 2014)¹ Tiotropium in der in Frage stehenden Indikation noch gar nicht zugelassen war (die Zulassung erfolgte erst am 8. September 2014)¹. Dieser Einwand wird vom IQWiG nicht anerkannt und dennoch der Einsatz von Tiotropium als mögliche Therapieeskalation in Überein-	In den Leitlinien wird sowohl in der Stufe 4 als auch in der Stufe 5 die <u>zusätzliche Therapie mit Tiotropium</u> empfohlen und deshalb im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Therapieoption zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA benannt. Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studien (04/2011 bis 03/2014) war Tiotropium jedoch noch nicht zugelassen¹. Da laut Studienprotokoll die Fortführung einer bestehenden Therapie mit Tiotropium jedoch erlaubt war, wurden in den Studien einzelne Patienten eingeschlossen, die bereits vor Studienbeginn und auch während der Studie mit Tiotropium behandelt wurden (Anteil ca. 9 % in beiden Studien). Den Patienten stand jedoch Tiotropium als regelhafte Therapieoption nicht zur Verfügung. Auch wenn seitens der Stellungnehmer angeführt wurde, dass Tiotropium bei Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma eine eher untergeordnete Rolle spielen würde, so wird die Gabe von Tiotropium doch in den Leitlinien bei schwerem Asthma zusätzlich zu ICS und LABA empfohlen. Insgesamt verbleibt damit eine Unsicherheit hinsichtlich einer adäquaten Behandlung bzw. Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit

¹ Die Zulassung für Tiotropium für die Indikation „Asthma“ wurde im September 2014 erteilt

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	stimmung mit der festgelegten zVT gefordert (s.o.). Weiterhin merkt das IQWiG auf S. 9 des Berichts an, dass Omalizumab bei Patienten mit IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas als Therapieeskalation eingesetzt werden könne, dieses aber in beiden o.g. Studien ab 6 Monate vor Studienbeginn und während des Studienverlaufs nicht erlaubt war und damit diese Option der zVT ebenfalls nicht umgesetzt wurde. Der Hersteller begründet in seinem Dossier, dass Omalizumab nicht als mögliche zVT gewählt wurde, weil für den direkten Vergleich mit Omalizumab keine Studien im Anwendungsgebiet vorliegen würden.² Stellungnahme Nach Meinung von Sanofi ist die Sichtweise des IQWiG bezüglich der fehlenden Berücksichtigung von Tiotropium als zVT nicht nachvollziehbar. Unabdingbare Voraussetzung für die Anerkennung einer zVT ist unter anderem eine regulatorische Zulassung in der fraglichen Indikation³. Auch wenn diese zwischenzeitlich erfolgt ist und daher zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung von Reslizumab für Tiotropium bestand, lag sie zum Zeitpunkt der Durchführung der genannten Studien noch nicht vor (s.o.) und somit kann eine Nichtberücksichtigung dieser Therapieoption in den Studienprotokollen dem Studiensponsor auch nicht zum Vorwurf gemacht werden bzw. Grundlage für eine Nicht-Berücksichtigung der Studien darstellen. Diese Sichtweise scheint auch der des G-BA zu entsprechen, da dieser im Rahmen der erfolgten Beratungen den Hersteller auffor-	Tiotropium sowie hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studien auf die aktuelle Versorgungssituation. Als weitere Therapieoption im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde <u>Omalizumab</u> für Patienten mit IgE-vermitteltem Asthma bestimmt (zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA und ggf. OCS), jedoch stand Omalizumab in den Studien 3082 und 3083 nicht als Therapieoption zur Verfügung. So war eine Omalizumab-Gabe 6 Monate vor Studienbeginn sowie während der Studien nicht erlaubt. In seiner schriftlichen Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer Daten vor, die zeigen, dass in der Studie 3082 im Reslizumab-Arm 63 % und im Kontrollarm 55 % der Patienten einen erhöhten IgE-Titer aufwiesen und damit entsprechend der Zulassung von Omalizumab grundsätzlich für eine Omalizumab-Gabe geeignet wären. Laut Unternehmer liegen diese Daten jedoch nicht für die Studie 3083 vor. Neben den IgE-Titern gelten für Omalizumab jedoch noch weitere Zulassungsvoraussetzungen: Es muss sich um Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma handeln, die einen positiven Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen. Da diese Informationen ebenfalls nicht vorliegen, bleibt unklar, ob und inwieweit die Patienten mit erhöhten IgE-Titer diese

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	derte, auf den Umstand der fehlenden Tiotropium-Zulassung im fraglichen Studienzeitraum im Dossier hinzuweisen.⁴ Der Einsatz von Omalizumab als Therapieoption in den Studien, wie vom IQWiG gefordert, erscheint ebenfalls nicht angemessen. Zur Begründung wird auf das Dossier zur Nutzenbewertung für Mepolizumab und die dort aufgeführte, aus unserer Sicht nachvollziehbare, Argumentation des Herstellers verwiesen.⁵ Dort wird erläutert, dass Arzneimittelwechselwirkungen sowie potenzielle immunologische unerwünschte Ereignisse bei gleichzeitiger Anwendung von zwei verschiedenen monoklonalen Antikörpern bisher noch nicht umfassend untersucht sind. Darüber hinaus merkt der Hersteller an, dass Omalizumab bei allergischem Asthma einen Effekt auf die Eosinophilenzahlen im Blut hat. Bei gleichzeitiger Gabe könnte dies auch einen Einfluss auf die Beurteilung der Wirksamkeit von Reslizumab haben. Daher erscheint es nachvollziehbar, dass Patienten, die innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn Omalizumab erhalten haben, aus o.g. Studien für Reslizumab ausgeschlossen wurden. Ein ausschließlicher Einsatz von Omalizumab in der Placebo-Gruppe war aufgrund des Doppelblind-Designs der Studien nicht möglich. Vorgeschlagene Änderung: Streichung des kompletten Abschnittes „<i>Therapieeskalation mittels Tiotropium oder Omalizumab</i>“ auf Seite 9 des IQWiG-Berichts.	Voraussetzungen erfüllt hätten. Zudem gehen die Stellungnehmer davon aus, dass sich die beiden Krankheitsbilder nur wenig überlappen. Insgesamt ist unklar, für wie viele der eingeschlossenen Patienten Omalizumab als eine Therapieoption auch unter Berücksichtigung des Therapiehinweises³ infrage gekommen wäre, jedoch wäre es entsprechend der Empfehlungen der GINA-Leitlinie sowie der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig gewesen, den Patienten Omalizumab als Therapieoption für Patienten mit eosinophilem und gleichzeitig IgE-vermitteltem Asthma der Studie zur Verfügung zu stellen.

Literaturverzeichnis

1. TEVA GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Reslizumab, Modul 3 A, Stand 15.01.2017, Seite 14, Absatz 1
2. TEVA GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Reslizumab, Modul 3 A, Stand 15.01.2017, Seite 14, Absatz 3
3. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Stand: 24. Januar 2017, 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 S. 2 Nr. 1
4. TEVA GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Reslizumab, Modul 3 A, Stand 15.01.2017, Seite 13, letzter Absatz
5. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Mepolizumab, Modul 3 A, Stand 28.01.2016, Seite 21, Absatz 2

5.13 Stellungnahme der ratiopharm GmbH

Datum	<< 27.04.2017>>
Stellungnahme zu	<< Reslizumab/Cinqaero®>>
Stellungnahme von	<< ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 ULM>>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 ULM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ratiopharm als Hersteller und Lieferant für generische Arzneimittel und Teil der Teva Gruppe hat ein Interesse an der Beurteilung von neuen innovativen Arzneimitteln, da im Zusammenhang mit der Bewertung neuer Arzneimittel auch immer wieder Informationen zu vorhandenen Arzneimitteln öffentlich werden.	
Im vorliegenden Dossier zu Reslizumab erscheint uns die Beurteilung des IQWiG zur Substanz Tiotropium im Zusammenhang mit der Behandlung von Patienten mit schwerem Asthma inkonsistent zur Fachinformation.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 ULM

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 14	Anmerkung: Das IQWiG bemängelt, dass der pU aus der vom GBA vorgeschlagenen zweckmäßigen Vergleichstherapie Tiotropium als eine Option der patientenindividuellen Therapieeskalation nicht ausgewählt hat, und dies ungeachtet der Tatsache, dass Tiotropium zum Zeitpunkt der Studiendurchführung gar keine Zulassung für die Indikation Asthma hatte. Diese Argumentation erstaunt uns insofern, als dass der GBA bisher besonderen Wert darauf gelegt hat, dass die zVt eine Zulassung für die infrage stehende Indikation besitzt. Es muss die Frage erlaubt sein, ob bei einer Konsultation des GBA vor Studienplanung Tiotropium als zVt genannt worden wäre? Von fehlender Ausschöpfung der zulassungskonformen Therapieoptionen zu sprechen, halten wir in diesem Zusammenhang für unangemessen und hätte erfordert, dass TEVA zum Zeitpunkt des Studienstarts Kenntnis einer Zulassung gehabt hätte. Vorgeschlagene Änderung: Der GBA möge darauf verzichten, Tiotropium als notwendige Option der Therapieeskalation in der Studie zu betrachten. Denkbar ist, dass Tiotropium in der Retrospektive jetzt als eine mögliche Option gewertet wird, dass eine Eskalation mit Tiotropium als zum Zeit-	In den Leitlinien wird sowohl in der Stufe 4 als auch in der Stufe 5 die <u>zusätzliche Therapie mit Tiotropium</u> empfohlen und deshalb im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Therapieoption zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA benannt. Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studien (04/2011 bis 03/2014) war Tiotropium jedoch noch nicht zugelassen¹. Da laut Studienprotokoll die Fortführung einer bestehenden Therapie mit Tiotropium jedoch erlaubt war, wurden in den Studien einzelne Patienten eingeschlossen, die bereits vor Studienbeginn und auch während der Studie mit Tiotropium behandelt wurden (Anteil ca. 9 % in beiden Studien). Den Patienten stand jedoch Tiotropium als regelhafte Therapieoption nicht zur Verfügung. Auch wenn seitens der Stellungnehmer angeführt wurde, dass Tiotropium bei Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma eine eher untergeordnete Rolle spielen würde, so wird die Gabe von Tiotropium doch in den Leitlinien bei schwerem Asthma zusätzlich zu ICS und LABA empfohlen. Insgesamt verbleibt damit eine Unsicherheit hinsichtlich einer adäquaten Behandlung bzw. Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Tiotropium sowie hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studien auf die aktuelle Versorgungssituation.

¹ Die Zulassung für Tiotropium für die Indikation „Asthma“ wurde im September 2014 erteilt

Stellungnehmer: ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 ULM

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	punkt der Studie ‚off-label‘ aber nicht vorgeschrieben wird.	
S. 3 / S. 9	Anmerkung: Das IQWiG führt an, dass keine Therapieeskalation mit dem off-label verwendeten Tiotropium durchgeführt wurde. Grundsätzlich ist eine Eskalation einer bestehenden Tiotropiumtherapie laut Fachinformation von „Tiotropium im Respimat“ nicht vorgesehen. Dort heißt es: „die empfohlene Tagesdosis für Erwachsene beträgt 5 Mikrogramm... Die empfohlene Dosis sollte nicht überschritten werden.“¹ Eine Eskalation der zu Studienbeginn bestehenden Tiotropiumgaben ist demnach nicht möglich, weil nur eine fixe Dosierung für die Asthmatherapie vorgesehen und zugelassen ist. Vorgeschlagene Änderung: Eine fehlende Eskalation der Therapie von hochdosiertem inhalativen Kortikosteroiden und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) mit Tiotropium war selbst nach Beendigung der Studien off-label und sollte deshalb vom G-BA nicht bei Studienbeginn gefordert werden. Eine Eskalation einer bestehenden Tiotropium-Therapie ist immer noch off-label und in keinem Falle angemessen.	siehe vorheriger Kommentar.

Literaturverzeichnis

1 Fachinformation Tiotropium im Respimat

5.14 Stellungnahme Dr. Timmermann

Datum	08.05.17
Stellungnahme zu	Reslizumab
Stellungnahme von	Schwerpunktpraxis Colonnaden Dr. med. A. Hartjen Dr. med. B. Laudahn Dr. med. H. Timmermann

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Hartmut Timmermann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Sehr geehrte Damen und Herren, hinsichtlich der Nutzenbewertung des Präparates Reslizumab möchte ich folgende Stellungnahme abgeben. Ich bin seit 20 Jahren als niedergelassener Lungenfacharzt, Internist und Allergologe in der Hamburger Innenstadt tätig. Unsere Gruppe behandelt etwa 5000 Patienten mit Problemen im Bereich der Atemwegsorgane pro Quartal. Etwa die Hälfte von Ihnen leidet unter einem Asthma bronchiale. In unserer Gruppe werden zurzeit etwa 50 Patienten pro Quartal mit Biologicals, d.h. mit den Präparaten Xolair, Nucala und Cinquaero behandelt. Bis Anfang des letzten Jahres stand uns als Biological nur das Präparat Xolair bei schwerem allergischen Asthma bronchiale zur Verfügung. Seit dem letzten Jahr konnten wir Patienten mit schwerem Nicht-allergischem Asthma mit dem Präparat Nucala und seit Anfang dieses Jahres mit dem Präparat Cinquaero therapieren. Die praktische klinische Erfahrung widerspricht völlig der Einschätzung des IQWiG, das keinen Zusatznutzen für die Therapie mit dem Präparat Cinquaero feststellt. Bei diesen schwerkranken Patienten, die zeitweilig über Jahre mehrfache orale Steroidstöße zur nur teilweisen Kontrolle ihrer Atemwegserkrankung benötigten, zum Teil aber auch über Monate orale Steroide benötigten und in Ihrer Lebensqualität erheblich eingeschränkt waren, verschwanden die asthmatischen Probleme und Beschwerden fast vollständig. Bei anderen Patienten kam es zu	Der Unternehmer legte für die Nutzenbewertung von Reslizumab die Studien 3082 und 3083 vor: Zusammengenommen wird aufgrund der fehlenden Therapiemöglichkeiten in den beiden Studien mittels OCS, Tiotropium bzw. ggf. Omalizumab, die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht hinreichend angesehen. Damit ist für die Patientenpopulation a) <u>„Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist, und die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“</u>, ein Zusatznutzen von Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Für die Patientenpopulation b) <u>„Patienten, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“</u> wird davon ausgegangen, dass die Therapiemöglichkeit mit OCS weitgehend ausgeschöpft war. Auch wenn aufgrund der Vorgaben in den Studienprotokollen auch bei dieser Teilpopulation nicht die vollumfängliche Möglichkeit bestand, bei Bedarf eine patientenindividuelle Therapieeskalation, die Tiotropium bzw. auch ggf. Omalizumab beinhalten würde, einzuleiten, wird davon ausgegangen, dass diese Patienten ausreichend adäquat gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie und leitliniengerecht behandelt wurden. Somit können trotz der beschriebenen

Stellungnehmer: Dr. med. Hartmut Timmermann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einer deutlichen Reduktion der Exacerbationshäufigkeit und auch notfallmäßige Aufnahmen in Krankenhäuser wurden deutlich reduziert. Ich möchte hier nur beispielhaft den Fall einer Patientin kurz darstellen, die ich seit dem Jahre 1998 betreue. Diese Patientin mit einem schwerstgradigen nicht-allergischen Asthma bronchiale, mit einer Vielzahl von Krankenhausaufenthalten aufgrund lebensbedrohlicher Exacerbationen des Krankheitsbildes, die über viele Jahre unter einer oralen Steroidtherapie stehen musste und als Komplikation ein Steroidkatarakt, eine schwere Osteoporose mit multiplen Frakturen der Wirbelsäule und eine deutliche Adipositas entwickelte, war in ihrem täglichen Leben erheblich eingeschränkt trotz der umfangreichen Therapie. Nach Einsetzen der Anti-Interleukin-5-Therapie besserten sich die Beschwerden kontinuierlich. Es kam nicht mehr zu Krankenhauseinweisungen und die Patientin ist zum jetzigen Zeitpunkt unter der Therapie weitgehend beschwerdefrei. Die über die vielen Jahre zustande gekommenen Komplikationen der oralen Steroidtherapie sind natürlich leider nicht mehr rückgängig zu machen. Insofern sollte nach meiner Einschätzung der mögliche Nutzen einer Therapie nicht nur nach der statistischen Auswertung doppelblind randomisierter Studien erfolgen, sondern hier sollte die Expertise von praktisch tätigen Ärzten im Interesse der Versorgung dieser schwerkranken Patienten einfließen. Hochachtungsvoll Dr. med. Hartmut Timmermann	Unsicherheiten die vorgelegten Daten der Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Reslizumab für die Patientenpopulation b) herangezogen werden. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Studien 3082 und 3083 für die Patientengruppe b) keine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens, insbesondere keine Abschwächung schwerwiegender Symptome, keine moderate Verlängerung der Lebensdauer, keine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder keine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt. Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Reslizumab für diese Teilpopulation auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Aus Sicht des G-BA und insbesondere auch vor dem Hintergrund der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen der klinischen Experten ist die Vermeidung von OCS ein relevantes Ziel in der Therapie des schweren Asthmas. Der G-BA stellt daher aufgrund der deutlich geringeren Patientenanzahl im Reslizumab-Arm, die eine Erhöhungen der OCS-Dosen benötigten, und die dadurch entstehende potentielle Vermeidung bzw. Reduktion von schwerwiegenden Nebenwirkungen der OCS, einen geringen Zusatznutzen von Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Stellungnehmer: Dr. med. Hartmut Timmermann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		für Patienten, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden, fest. Der Endpunkt „klinische Asthmaexazerbationen“ ist nicht valide interpretierbar, das Ergebnis wird jedoch ergänzend herangezogen. Darüber hinaus gehende patientenrelevante Endpunkte zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung und des Addendums sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA für Reslizumab „zur Behandlung (Add-on-Therapie) von erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, welche trotz hoher Dosen an inhalativen Corticosteroiden und einem weiteren Controller unkontrolliert sind, und die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“ (Patientenpopulation b) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.15 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	09.05.2017
Stellungnahme zu	Reslizumab (Cinqaero®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 18. April 2017 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Reslizumab (Cinqaero®) von Teva GmbH veröffentlicht. Reslizumab ist zugelassen als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA fest: eine patientenindividuelle Therapieeskalation der hochdosierten inhalativen Kortikosteroide und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) mit ggf. oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis oder Tiotropium oder ggf. bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) und ggf. der oralen Kortikosteroidtherapie. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an. Die beiden vorgelegten Studien waren nach Einschätzung des IQWiG für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht adäquat umgesetzt worden sei. Die vom G-BA geforderten Therapieeskalationen im Vergleichsarm hätten weder zum Studienbeginn noch im Verlauf der Studien stattgefunden. Die Therapieeskalation mit den verschiedenen vom G-BA genannten Optionen sei so nicht adäquat umgesetzt worden.	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht hinreichend nachvollziehbar Generell ist anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die Herleitung der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend erklärt bzw. begründet wurde. Dabei geht es insbesondere um die Auslegung des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	Detaillierte Ausführungen zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie inklusive der Empfehlungen der Leitlinien findet sich bei der Antwort zum gleichen Thema zur Stellungnahme der Deutschen Atemwegsliga ab Seite 83.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.16 Stellungnahme Dr. Heindl

Datum	04.05.2017
Stellungnahme zu	Reslizumab/Cinqaero
Stellungnahme von	Dr. Stefan Heindl, Pneumologische Praxis Gauting

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Stefan Heindl, Internist, Pneumologie, Bahnhofplatz 3, 82131 Gauting

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Fachinformation zu Reslizumab(CINQAERO) ist zu entnehmen, dass es als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist, angewendet wird. Allein die Definition der Erkrankung nämlich „schweres eosinophiles Asthma“ ist meiner Einschätzung nach kein feststehender Begriff und wird zudem sehr individuell ausgelegt. Dies schlägt sich auch in der aktuellen Literatur nieder, hier beschäftigt man sich nämlich aktuell mit einer Standardisierung dieses Begriffes [1] und somit auch mit der Begrifflichkeit, die dann eine entsprechende Therapie nötig macht. Dies hilft allerdings in der täglichen Praxis nicht weiter. Patienten mit schwerer Asthmasymptomatik, gleich welcher Klassifizierung und Symptomatologie man sich nun anschließt, verlangen eine rasche und nachhaltige Besserung ihrer Symptome. Die Frage nach einer Definition der Erkrankung erscheint hierbei zumindest in der Praxis jedoch akademisch, es handelt sich immer um Patienten mit sehr starken Beschwerden. Die Patienten haben dabei eine langjährige Karriere und sind mit inhalativen Medikamenten seit vielen Jahren abgedeckt und die Gefahr ist sehr groß, dass sich bei der Breite der aktuell zur Verfügung stehenden inhalativen Therapieoptionen nach meiner Beobachtung häufig eher Off-Label Verordnung einstellen, die insbesondere hausärztlicherseits verordnet wurden und dann gegebenenfalls durch den Facharzt deeskaliert werden müssen.	

Stellungnehmer: Dr. Stefan Heindl, Internist, Pneumologie, Bahnhofplatz 3, 82131 Gauting

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aktuell stehen potente Kombinationen bestehend aus inhalativen Steroiden und lang wirksamen Betaadrenergika (LABA) zur Verfügung. Patientenzentrierte Dosiermöglichkeiten (sog. MART-Schemata) stellen dabei die individuelle Notwendigkeit des Patienten in den Vordergrund. Ist diese Option jedoch ausgereizt und werden bereits Höchstdosen in dieser Kombination verabreicht so steht ein lang wirksames Anticholinergikum (Tiotropium als Respimat) zur Add-ON Therapie zur Verfügung. Leider gibt es doch einige Patienten die trotz optimaler Schulung und korrekter Inhalator Anwendung mit dieser Medikation nicht zurechtkommen. Das bedeutet allerdings auch, dass neben der intensivierten maximal ausgereizten inhalativen Medikation eine Asthmakontrolle nicht immer adäquat zu bewerkstelligen ist. Eine Erweiterung der Therapie um systemische Medikamente ist dann nicht zu vermeiden. Leider ist die therapeutische Breite dieser Medikamente durch die erheblichen Nebenwirkungen deutlich limitiert. Hierbei ist man in den Eskalationsstufen der GINA-Empfehlungen bereits auf Stufe 4 [2]. Dann verbleibt nach diesen Empfehlungen der Einsatz eines Leukotrienantagonisten, dieser wäre hierzulande bei einem schweren Asthma jedoch Off-Label verordnet. Auf Stufe 4 dann zusätzlich noch Theophyllin erwähnt, dies ist jedoch am Praxiseinsatz nur sehr schwer umzusetzen, da regelmäßige Spiegelmessungen mit häufigen Arztbesuchen verbunden sind und die Nebenwirkungsrate sehr hoch und die therapeutische Breite sehr niedrig ist. Auf Stufe 5 wird die Therapieempfehlung um orale Steroide und Anti-IgE und Anti-IL 5 Therapie ergänzt. Leider ist dabei manchmal auch die Dauertherapie mit oralen Steroiden	Detaillierte Ausführungen zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie inklusive der Empfehlungen der Leitlinien findet sich bei der Antwort zum gleichen Thema zur Stellungnahme der Deutschen Atemwegsliga ab Seite 83. Der pharmazeutische Unternehmer legte für die Nutzenbewertung von Reslizumab die Studien 3082 und 3083 vor: Zusammengenommen wird aufgrund der fehlenden Therapiemöglichkeiten in den beiden Studien mittels OCS, Tiotropium bzw. ggf. Omalizumab, die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht hinreichend angesehen. Damit ist für die Patientenpopulation <u>a) „Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist, und die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“</u>, ein Zusatznutzen von Reslizumab gegenüber der

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(OCS) in Ausnahmefällen nicht immer zu vermeiden. Bei einer Verschlechterung unter dieser Dauertherapie mit oralen Steroiden ist dann eine erneute Eskalation mit Erhöhung der Steroiddosis unausweichlich. In den meisten Fällen wird jedoch jeder verantwortliche Arzt versuchen solche Therapieoptionen zu vermeiden. Die erheblichen Nebenwirkungen einer Steroiddauertherapie sind hinlänglich bekannt und schränken dadurch die therapeutische Breite dieses Medikamentes ein. Ohnehin wird in den aktuellen GINA-Empfehlungen [2] eine Dauertherapie auf Stufe 5 mit möglichst unter 7,5 mg Prednisolon-Äquivalent empfohlen. Bei Patienten, für die eine Therapie mit Omalizumab wegen fehlendem Nachweis einer Allergie auf ganzjährige Aeroallergene nicht infrage kommt, steht, falls diese die mit den oben beschriebenen Möglichkeiten nicht zu kontrollieren sind, nun die Therapieoption mit Anti-Interleukin 5 Antikörpern zur Verfügung. Die vorliegende Nutzenbewertung des IQWiG zu Reslizumab kann ich hinsichtlich der Bewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht verstehen. Beim Lesen der Bewertung bekomme ich das Gefühl, dass von den Bewertern, die die Beurteilung vorgenommen haben, die Krankheit an sich, um deren Behandlung es hier geht, nicht verstanden wird. Offensichtlich hat niemand die schwer kranken Patienten im Auge, die aufgrund ihrer teils erheblichen Steroidnebenwirkungen zwar gegebenenfalls leidlich respiratorisch stabilisiert werden, dafür aber durch Deckplatteneinbrüche und eine massive Osteoporose in die Immobilität getrieben werden. Die teilweise papierdünne Steroid-Haut, die bei kleinsten Traumata so-	zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Für die Patientenpopulation b) „<u>Patienten, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden</u>“ wird davon ausgegangen, dass die Therapiemöglichkeit mit OCS weitgehend ausgeschöpft war. Auch wenn aufgrund der Vorgaben in den Studienprotokollen auch bei dieser Teilpopulation nicht die vollumfängliche Möglichkeit bestand, bei Bedarf eine patientenindividuelle Therapieeskalation, die Tiotropium bzw. auch ggf. Omalizumab beinhalten würde, einzuleiten, wird davon ausgegangen, dass diese Patienten ausreichend adäquat gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie und leitliniengerecht behandelt wurden. Somit können trotz der beschriebenen Unsicherheiten die vorgelegten Daten der Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Reslizumab für die Patientenpopulation b) herangezogen werden. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis der Studien 3082 und 3083 für die Patientengruppe b) keine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens, insbesondere keine Abschwächung schwerwiegender Symptome, keine moderate Verlängerung der Lebensdauer, keine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder keine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt. Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Reslizumab für diese Teilpopulation auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als

Stellungnehmer: Dr. Stefan Heindl, Internist, Pneumologie, Bahnhofplatz 3, 82131 Gauting

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
fort aufreißt und großflächige oberflächliche Wunden hinterlässt, ist zudem ein weiteres Merkmal dass diese schwer kranken Patienten erheblich beeinträchtigt. Wenn aus reiner statistischer Erwägung deshalb eine weitere Erhöhung der Steroiddauerdosierung als adäquate Therapieoption verstanden wird so wird es aus der Sicht des in der Praxis tätigen Arztes nicht verstanden. Durch die Option einer Therapie mit Anti-Interleukin 5 Antikörpern eröffnet sich mir als Arzt die Möglichkeit meine Patienten vor einer langjährigen, belastenden Therapie mit oralen Steroiden zu bewahren oder gar endlich zu entlasten. Die Dauertherapie mit oralen Steroiden beziehungsweise die Eskalation mit immer höheren Steroiddosen stellt für mich keine Option dar, einem Patienten mit schwerem Asthma regelhaft in eine kontrollierte Erkrankung zu überführen. Die extremen Nebenwirkungen verbieten eine solch belastende Therapie. Ebenso schwammig wie unverständlich ist der Terminus der Exazerbation in den aktuellen GINA-Leitlinien [2] definiert. Der Ansatz, der in den bewerteten Studien genommen wird entspricht zumindest einem Versuch diese Exazerbation zu bezeichnen und damit als Endpunkt verwertbar zu machen. Fazit: Für einen Anteil der in der Praxis zu behandelnden Patienten mit einem schweren eosinophilen Asthma stünde ein Anti-Interleukin 5 Antikörper zur Verfügung, der die häufige Eskalation und dauerhafte Therapie mit systemischen Steroiden nach den vorliegenden Studien vermeidbar machen würde. Die negative Nutzenbewertung des IQWiG führt dazu, dass für diese schwer kranken Patienten die unter erheblichen Nebenwirkungen der systemische Steroidtherapie leiden, keine Therapieopti-	gering ein. Aus Sicht des G-BA und insbesondere auch vor dem Hintergrund der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen der klinischen Experten ist die Vermeidung von OCS ein relevantes Ziel in der Therapie des schweren Asthmas. Der G-BA stellt daher aufgrund der deutlich geringeren Patientenanzahl im Reslizumab-Arm, die eine Erhöhung der OCS-Dosen benötigten, und die dadurch entstehende potentielle Vermeidung bzw. Reduktion von schwerwiegenden Nebenwirkungen der OCS, einen geringen Zusatznutzen von Reslizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden, fest. Der Endpunkt „klinische Asthmaexazerbationen“ ist nicht valide interpretierbar, das Ergebnis wird jedoch ergänzend herangezogen. Darüber hinaus gehende patientenrelevante Endpunkte zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung und des Addendums sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA für Reslizumab „zur Behandlung (Add-on-Therapie) von erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, welche trotz hoher Dosen an inhalativen Corticosteroiden und einem weiteren Controller unkontrolliert sind, und die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden“ (Patientenpopulation b) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

Stellungnehmer: Dr. Stefan Heindl, Internist, Pneumologie, Bahnhofplatz 3, 82131 Gauting

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
onen zur Verfügung stünden. Es wird von daher dringend an den GBA appelliert, die aktuelle negative Nutzenbewertung des IQWiG zu modifizieren und die Studienergebnisse unter dem Gesichtspunkt der jetzt fehlenden adäquaten Therapieoption anzuerkennen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus

Roland Buhl, Marc Humbert, Leif Bjermer, Pascal Chanez, Liam G. Heaney, Ian Pavord, Santiago Quirce, Johann C. Virchow, Stephen Holgate European Respiratory Journal 2017 49: 1700634; DOI: 10.1183/13993003.00634-2017

2. Global Initiative for Asthma.

Global strategy for asthma management and prevention [online]. 2016 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: <http://www.ginasthma.org>.

5.17 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	9. Mai 2017
Stellungnahme zu	Reslizumab/ Cinquaero®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 15.01.2017 hat für Reslizumab mit dem Handelsnamen Cinquaero® ein Verfahren der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V begonnen. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 18.04.2017 den IQWiG-Bericht - Nr. 505 (Dossierbewertung A17-02) Reslizumab– Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V im Internet veröffentlicht.

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung gibt der G-BA gemäß § 92 Abs. 3 a SGB V den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Die Novartis Pharma GmbH ist ein betroffenes Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V, das selbst bzw. über konzernverbundene Unternehmen Zulassungen für Substanzen aus dem Indikationsgebiet zur Behandlung des schweren Asthmas hat sowie weitere Wirkstoffe zur Behandlung von eosinophilem Asthma entwickelt, die von einer entsprechenden Nutzenbewertung betroffen wären.

Als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V nimmt die Novartis Pharma GmbH zu folgenden Punkten Stellung:

1. Interpretation des pharmazeutischen Unternehmers des neuen Therapiehinweises von Omalizumab bei schwerem Asthma durch den G-BA
2. Darstellung des Krankheitsbildes zur Behandlung mit Omalizumab

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1) Modul 3, S. 33 unten: Der pU gibt an, dass der G-BA in einem aktuellen Therapiehinweis zu einer kritischen Bewertung von Omalizumab kommt. Nach einem wörtlichen Vergleich des aktuellen Therapiehinweises von Omalizumab¹, in der Beschlussfassung des G-BA vom 17.12.2015, gegenüber der Erstversion vom 11.10.2010 kann Novartis dieser Aussage nicht zustimmen. Die im gültigen Therapiehinweis für Omalizumab vorgenommenen Änderungen umfassen neben Anpassungen in den erhältlichen Dosierungen, Dosistabellen sowie Jahrestherapiekosten die folgenden Punkte: - Erweiterung der Indikation von Xolair auf chronisch spontane Urtikaria (diese Indikation ist nicht Bestandteil des Therapiehinweises) - Entfernung des Hinweises auf erhöhte Inzidenz von Malignomen unter Omalizumab Therapie (folgerichtig, da auch aus der Fachinformation entfernt) - Beschreibende Darstellung von zwei weiteren Omalizumabstudien, welche in den Jahren 2011 und 2012 publiziert wurden - Die Begründung der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA für die Nicht-Zulassung von Omalizumab bei Kindern zwischen 6-12 Jahren wurde gestrichen. Seit 7. Juli 2016 ist Omalizumab zur Behandlung von moderatem bis schweren Asthma in dieser Altersgruppe in den USA zugelassen.	Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung (Add-on-Therapie) des schweren eosinophilen Asthmas bei erwachsenen Patienten, welche trotz hoher Dosen an inhalativen Corticosteroiden und einem weiteren Controller unkontrolliert sind, ist: eine patientenindividuelle Therapieeskalation: - der hochdosierten inhalativen Corticosteroide und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) mit Tiotropium und ggf. orale Corticosteroide* <i>oder</i> - bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas ggf. Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Corticosteroiden und langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) und ggf. orale Corticosteroide* <i>oder</i> - ggf. der hochdosierten inhalativen Corticosteroide und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) mit oralen Corticosteroiden* *Orale Corticosteroide sollten nur kurzzeitig und in der niedrigst-wirksamen Dosis eingesetzt werden. Detaillierte Ausführungen zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie inklusive der Empfehlungen der Leitlinien findet sich bei der Antwort zum gleichen Thema zur Stellungnahme der Deutschen Atemwegsliga ab Seite 83. Omalizumab stellt eine Möglichkeit der patientenindividuellen The-

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- Der Passus zum möglichen Risiko einer Anaphylaxie nach der Injektion von Xolair wurde umformuliert – ohne Veränderung in der Beschreibung des Gesamtrisikos. - Bei der Beschreibung der häufigsten unerwünschten Ereignisse unter einer Omalizumab Therapie erfolgte eine Aufsplittung in die Altersgruppen über 12 Jahren und in Kinder von 6-12 Jahren. Novartis kann in der Neufassung des Therapiehinweises keine verstärkte kritische Würdigung hinsichtlich der Zweckmäßigkeit des Einsatzes von Omalizumab gegenüber der Vorversion des Therapiehinweises erkennen.	rapieeskalation zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA und ggf. OCS dar. Omalizumab darf jedoch nur bei Patienten angewendet werden, bei denen von einem IgE-(Immunglobulin E-)vermittelten Asthma ausgegangen werden kann. Es sind dabei sowohl die Angaben der Fachinformation als auch der Therapiehinweis zu Omalizumab zu beachten¹.
2) Modul 3, S. 33: der pU gibt an, dass das von Omalizumab zu behandelnde Krankheitsbild des Asthmas ein anderes sei, als das für Reslizumab. Auch wenn sich diese Feststellung in den zugelassenen Anwendungsgebieten beider Produkte so spiegelt, möchte Novartis darauf hinweisen, dass es durchaus eine Population von schweren allergischen Asthmapatienten gibt, die eine erhöhte Anzahl an eosinophilen Zellen aufweisen. Dies wurde bereits in der Nutzenbewertung von Mepolizumab festgestellt und als überlappende Population anerkannt. Auch diese Patientenpopulation kann mit Omalizumab behandelt werden.	siehe vorheriger Kommentar.

¹ Fachinformation Xolair® und Therapiehinweis zu Omalizumab (Beschluss vom 17. Dezember 2015).

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. BAnz AT 04.03.2016 B2: Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Anlage IV: Therapiehinweis Omalizumab vom 17. Dezember 2015

5.18 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	09. Mai 2017
Stellungnahme zu	Reslizumab/Cinqaero®
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) möchte nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zu der am 18.04.2017 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Reslizumab (Cinqaero®) nehmen. Reslizumab ist angezeigt als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist. AstraZeneca ist mit einem Portfolio an Produkten im Bereich Asthma/schweres Asthma in Deutschland vertreten. Zudem plant AstraZeneca ein neues Produkt zur Behandlung des schweren eosinophilen Asthmas auf den Markt zu bringen und ist daher von dem Verfahren direkt betroffen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 1	<u>Zu Abschnitt 1.1 – Verlauf des Projektes</u> <i>Einbindung externer Sachverständiger</i> Zunächst begrüßt AstraZeneca, dass im Gegensatz zur Nutzenbewertung des Wirkstoffes Mepolizumab die Einbindung eines externen Sachverständigen erfolgt ist (1). <i>Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen</i> Das IQWiG bindet bei der Berichterstellung (z.B. Dossierbewertung) direkt Betroffene (Patienten), indirekt Betroffene (Angehörige) sowie auch Patientenvertreter/-innen ein, um die Patientenperspektive mit in die Bewertung des möglichen Zusatznutzens einfließen zu lassen (2,3). Diese Einbindung erfolgt durch die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den folgenden Themenbereichen: Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet und Erwartungen an eine neue Therapie (2,3). Grundsätzlich begrüßt AstraZeneca das Vorgehen des IQWiG,	Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Nicht-Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	direkt und indirekt Betroffene sowie Patientenvertreter/-innen einzubinden. Durch diese Einbindung kann der Behandlungsalltag in der Versorgung, in der das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt wird, realitätsnäher widerspiegelt werden. Dementsprechend befürwortet AstraZeneca prinzipiell auch den Versuch des IQWiG, Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen im Verfahren zu Reslizumab einzubinden. Eine Rückmeldung der angefragten Parteien erfolgte jedoch, anders als bei der Nutzenbewertung zum Wirkstoff Mepolizumab, nicht (1). Da Mepolizumab in einem vergleichbaren Anwendungsgebiet und somit bei einer ähnlichen Patientenpopulation wie Reslizumab eingesetzt wird, hätten die Aussagen der einbezogenen Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen auch für die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Reslizumab berücksichtigt werden können (4,5). AstraZeneca vertritt die Auffassung, dass die Patientensicht bei diesem Anwendungsgebiet insbesondere vor dem Hintergrund des häufigen Einsatzes von oralen Kortikosteroiden (OCS) im Versorgungsalltag und den möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen dieser Therapie wichtig ist (6,7). Vor diesem Hintergrund möchte AstraZeneca die Gründe der Nicht-Berücksichtigung der Sicht der Betroffenen bzw. Patien-	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tenorganisationen, die ggf. aus dem Verfahren zu Mepolizumab hätte herangezogen werden können, hinterfragen. Weiterhin fordert AstraZeneca, dass das Ergebnis dieser Befragungen für Außenstehende überprüfbar sein sollte. Die Fragen des IQWiG, die Antworten der Betroffenen und die möglicherweise zustande gekommenen Diskussionen sollten nachvollziehbar und transparent veröffentlicht werden.	
Seite 12	<u>Zu Abschnitt 2.3 – Informationsbeschaffung und Studienpool</u> Das IQWiG stellt auf Seite 12 der Nutzenbewertung u.a. folgende Limitation der Studien 3082 und 3083 fest: <i>„Ein weiteres Problem ist, dass entsprechend den Einschlusskriterien nur dann Patienten mit einer OCS-Erhaltungstherapie in die Studien aufgenommen wurden, wenn die Dosierung der bestehenden OCS-Behandlung ≤ 10 mg Prednison oder Äquivalent pro Tag war. Damit ermöglichen die Studien keine Aussagen für besonders schwer kranke Patienten, die ggf. mit höheren OCS-Dosen behandelt werden müssen.“</i> <i>OCS – gute Effektivität vs. schwerwiegende Nebenwirkungen</i> AstraZeneca stimmt grundsätzlich mit dem IQWiG überein, dass insbesondere schwer erkrankte Asthmapatienten häufig	Die Gabe von OCS erfolgt laut Leitlinien als Eskalationsbehandlung bei Verschlechterung der Asthma-Symptome bzw. bei Auftreten einer Exazerbation. Zur Behandlung einer akuten Exazerbation wird

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	noch immer auf die Behandlung mit höheren OCS-Dosen (≥ 10 mg Prednison oder Äquivalent pro Tag) angewiesen sind. OCS zeichnen sich durch eine effektive Wirkungsweise und positive Effekte auf die Asthmakontrolle aus. Jedoch geht eine dauerhafte OCS-Therapie regelhaft mit arzneimittelbedingten Nebenwirkungen einher, die sich zum Teil erheblich auf den Gesundheitszustand der Patienten auswirken können (8). Deshalb sollte eine Therapie mit OCS nur in Ausnahmefällen erfolgen. Beispielsweise haben Asthmapatienten, die mit OCS behandelt werden, ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Folgeerkrankungen und sogar Tod, verglichen mit Asthmapatienten, die keine OCS-Therapie erhalten (6): • ein mindestens 2-fach erhöhtes Risiko für koronare Herzkrankheiten • ein mindestens 2-fach erhöhtes Risiko für Sterblichkeit. Das Risiko von OCS-assoziierten unerwünschten Ereignissen wie z.B. Diabetes, Pneumonien oder Osteoporose ist bei Asthmapatienten bereits ab 30 Tage OCS-Therapie pro Jahr deutlich erhöht (7). Aus Sicht von AstraZeneca sollte ein wichtiges therapeutisches Ziel der Behandlung des schweren Asthmas eine effektive Asthmakontrolle unter minimalem Gebrauch von OCS-Präparaten sein – eine Reduktion sollte möglichst unter die	eine OCS-Gabe in höherer Dosierung über wenige Tage empfohlen. Eine darüber hinaus dauernde OCS-Gabe mit niedrigerer Dosierung über mehrere Wochen bis Monate kann jedoch eine Therapieoption für Patienten in der Therapiestufe 5 gemäß GINA-Leitlinie sein, auch wenn diese Behandlung nicht für alle Patienten in Frage kommt. Ziel der Therapie ist es dabei, aufgrund der bekannten ungünstigen Nebenwirkungen der OCS insbesondere bei längerfristiger Gabe, diese so gering wie nötig ($\leq 7,5$ mg Prednison oder äquivalent) zu dosieren und die Therapie sobald wie möglich ausschleichend abzusetzen. Wie bereits ausgeführt, war jedoch in beiden Studienprotokollen keine Anpassung der bestehenden Medikation noch dessen Dosierung am Studienbeginn bzw. -verlauf vorgesehen, sodass auch die Therapieoption einer dauerhaften OCS-Gabe mit dem Ziel einer Prävention von zukünftigen Exazerbationen für Patienten mit unkontrolliertem Asthma, die für eine solche OCS-Gabe geeignet gewesen bzw. in Frage gekommen wäre, gemäß Studienprotokollen nicht zur Verfügung stand. Allerdings geht der G-BA davon aus, dass eine dauerhafte OCS-Therapie nicht für alle Patienten in Frage kommt. So stellten auch die Stellungnehmer deutlich heraus, dass eine dauerhafte OCS-Therapie keine präferierte Therapieoption sei und eine Initiierung dieser Therapie immer in Abwägung des Nutzens und der Nebenwirkungen gemeinsam mit dem Patienten zu entscheiden sei. Unbenommen dessen wäre es jedoch aus Sicht des G-BA erforderlich gewesen, die Therapieoption einer dauerhaften OCS-Therapie in niedriger Dosis zumin-

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sogenannte Cushing-Schwelle ($\leq 7,5$ mg Prednison oder Äquivalent pro Tag) erfolgen, um das Risiko für relevante Nebenwirkungen dieser systemischen Therapie zu reduzieren. Auch die Leitlinie der Global Initiative for Asthma (GINA) empfiehlt eine OCS-Therapie nicht als präferierte Erhaltungstherapie, sondern als alternative Behandlungstherapie, falls die Patienten auf den anderen verfügbaren Therapiealternativen unkontrolliert bleiben. Jedoch sollte die Cushing-Schwelle nur in Ausnahmefällen überschritten werden (8).	dest allen Patienten in der Studie grundsätzlich anzubieten und damit einen entsprechenden Einsatz von OCS im Rahmen der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patienten zu ermöglichen.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2016). IQWiG-Bericht Nr. 385 Mepolizumab –Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Version 1. Vom 28.04.2016[Zugriff: 25.04.2017]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1333/2016-05-02_A16-03_Mepolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015). Methodenpapier Version 4.2 vom 22.04.2015 [Zugriff: 25.04.2017]. https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015). Beteiligung von Betroffenen bei der Dossierbewertung [Zugriff: 25.04.2017]. https://www.iqwig.de/download/Beteiligung_von_Betroffenen_bei_der_Dossierbewertung.pdf
4. European Medicines Agency (2016). Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit – Cinqaro [Zugriff: 02.05.2017]. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003912/WC500212253.pdf
5. European Medicines Agency (2015). Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit – Nucala [Zugriff: 02.05.2017]. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003860/WC500198039.pdf
6. Iribarren C., Tolstykh I.V., Miller M. K., Sobel E., Eisner M. (2012). Adult Asthma and Risk of Coronary Heart Disease, Cerebrovascular Disease, and Heart Failure: A Prospective Study of 2 Matched Cohorts [Zugriff: 25.04.2017]. <https://academic.oup.com/aje/article/176/11/1014/178482/Adult-Asthma-and-Risk-of-Coronary-Heart-Disease>
7. Zazzali J.L., Broder M.S., Omachi T.A., Chang E., Sun G.H., Raimundo K. (2015). Risk of corticosteroid-related adverse events in asthma patients with high oral corticosteroid use [Zugriff: 25.04.2017]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26108084> doi: 10.2500/aap.2015.36.3863
8. Global Initiative for Asthma (2017). 2017 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Zugriff: 25.04.2017]. <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Reslizumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. Mai 2017
von 11.03 Uhr bis 12.53 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Hofer

Frau Riedel

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Frau Geier

Herr Dr. Henschel

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

Herr PD Dr. Hennig

Frau Redeker

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Novartis GmbH:**

Frau Böhm

Frau Dr. Mailänder

Angemeldete Teilnehmer der Firma **ratiopharm GmbH:**

Herr Brandenburg

Frau Dr. Thielen

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

Frau Hengst

Frau Zietze

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Teva GmbH:**

Herr Glanemann

Herr Dr. Jünemann

Herr Dr. Leyck Dieken

Frau Shekarriz

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Atemwegsliga e. V.:**

Herr Prof. Dr. Criée

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)** und **Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGA-KI):**

Herr Prof. Dr. Lommatzsch

Angemeldeter Teilnehmer für das **Allergie-Centrum Charité Berlin:**

Herr Prof. Dr. Bergmann

Angemeldeter Teilnehmer für die **Gemeinschaftspraxis Reinfeld:**

Herr Dr. Kannies

Angemeldeter Teilnehmer für die **Pneumologische Praxis Berlin Lichterfelde:**

Herr Dr. Schultz

Angemeldeter Teilnehmer für die **Pneumologische Praxis Gauting:**

Herr Dr. Heindl

Angemeldeter Teilnehmer für die **Pneumologische Praxis Leipzig:**

Herr PD Dr. Geßner

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11.03 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zum 35a-Verfahren, Reslizumab, frühe Nutzenbewertung. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. April 2017. Hierzu haben wir Stellungnahmen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer, also von Teva, zum anderen von Novartis Pharma GmbH, von AstraZeneca, von Sanofi-Aventis, von ratiopharm, von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & CO. KG, von GlaxoSmithKline, ferner von der DGP, von der DGAKI, von der Deutschen Atemwegsliga, dann von Dr. Kannies, Gemeinschaftspraxis Reinfeld, von Herrn Professor Dr. Bergmann, Allergie-Centrum Charité Berlin, von Dr. Schultz, Pneumologen Lichterfelde Berlin, von Privatdozent Dr. Geßner, Leipzig, von Herrn Professor Schreiber, Universitätsklinik Magdeburg, dann von Dr. Heindl, Praxis Gauting, Dr. Timmermann, Schwerpunktpraxis Colonnaden Hamburg, und vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller. Das waren die 18 Stellungnehmer; jetzt muss ich für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Ich gehe jetzt einfach nach meiner Liste hier vor, die einer gewissen Logik entbehrt; aber das spielt keine Rolle.

Als Erstes müsste Herr Professor Dr. Bergmann vom Allergie-Centrum Charité da sein – da haben wir ihn –, dann von einem anderen pharmazeutischen Unternehmer Frau Dr. Hofer von Astra – hinten, ja –, dann Frau Riedel von Astra, dann Frau Geier von Boehringer – ja –, dann Herr Dr. Henschel von Boehringer – ja –, Herr Professor Crieé fehlt noch, dann Herr Professor Dr. Lommatzsch von der DGP und der DGAKI – jawohl –, dann Herr Dr. Kannies von der Gemeinschaftspraxis Reinfeld, dann Herr Privatdozent Dr. Hennig von Glaxo, dann Frau Redeker von Glaxo – ja. Weiter haben wir Frau Böhm von Novartis, Frau Dr. Mailänder von Novartis, dann Herrn Dr. Schultz von der Praxis Lichterfelde – ja –, dann Herrn Dr. Heindl, Praxis Gauting – ja –, dann Herrn Privatdozent Dr. Geßner, Leipzig – ja –, und schließlich Herrn Brandenburg von ratiopharm.

Ich muss deshalb lachen, weil der eigentliche pU ganz am Schluss kommt. Das erhöht dann so ein bisschen die Spannung, zumal ich mittlerweile schon im generischen Bereich angelangt bin; aber gut. Deshalb der Einwurf, dass eine gewisse Logik hier fehlt, aber das spielt keine Rolle. – Frau Dr. Thielen von ratiopharm – auch da, danke –; Frau Hengst von Sanofi ist auch da – ja –, ebenso Frau Zietze von Sanofi. So, jetzt kommen wir zu Teva: Herr Glanemann – jawohl –, Herr Dr. Jünemann – auch da –, Herr Dr. Leyck Dieken – auch da –, und Frau Shekarriz ist auch da, ebenso Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner vom vfa. – Sind alle aufgerufen, die hinten sitzen? – Ja, das scheint der Fall zu sein.

Dann ein kleiner geschäftsleitender Hinweis: Wir führen wie üblich Wortprotokoll. Deshalb benutzen Sie, wenn Sie das Wort ergreifen, bitte das Mikrofon, und nennen Sie Namen und entsendendes Unternehmen, damit wir das entsprechend verorten können.

Wir werden jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einige allgemeine einleitende Bemerkungen zu machen. Wir sollten uns aber im späteren Verlauf der Anhörung auf alle Fälle über folgende Punkte unterhalten. Dazu gehört die Frage, ob in den Studien 3082 und 3083 die Patienten adäquat therapiert wurden, ob hier die zVT, also die patientenindividuelle Therapieeskalation, adäquat umgesetzt worden ist. Das ist diejenige Frage, die hier von zentraler Bedeutung ist. Dann sollten wir besprechen, wie insbesondere

der Stellenwert der OCS bei schwerem Asthma einzuschätzen ist: Bei welchen Patienten und in welchem Ausmaß ist eine Dauertherapie mit OCS angezeigt? Dazu gibt es ja nun in der Literatur allerlei kritische Auseinandersetzungen. Inwiefern war in den beiden Studien eine Initiierung einer OCS-Behandlung unabhängig von einer akuten Exazerbationsbehandlung möglich? Dann: Wie ist der Stellenwert von Tiotropium bei schwerem eosinophilem Asthma einzuschätzen? Führt die Nichtberücksichtigung von Tiotropium und anderen Wirkstoffen in den Studien dazu, dass die Ergebnisse nicht auf die deutsche Versorgung zu übertragen sind? Das ist ja auch ein wichtiger Punkt. Wie wird die nichtzulassungskonforme Gabe von Montelukast und anderem in der Studie bei Patienten mit schwerem Asthma gewertet, bezogen auf die deutsche Versorgung? Beides ist in Deutschland ja nur für leichtes bis mittelschweres Asthma zugelassen.

Ferner geht es um folgende ganz wichtige Frage: Wie ist der Stellenwert der neuen IL-5-Antikörper im Vergleich zu bisherigen Therapieoptionen, insbesondere Kortison, zu sehen? Wie sind die bisherigen klinischen Erfahrungen mit den neuen Antikörpern? Schließlich die Frage für die klinischen Experten: Wie bewerten Sie das von der EMA aufgrund von Studiensignalen adressierte Risiko von malignen Erkrankungen, das ja sicherlich im Raum steht und das diskutiert werden müsste? Aber das nenne ich nur einmal so als buntes Sträußchen, das wir auf alle Fälle nach der Einleitung durch den pharmazeutischen Unternehmer besprechen sollten. – Wer möchte beginnen für den pU? – Bitte schön, Herr Leyck Dieken.

Herr Dr. Leyck Dieken (Teva): Herr Professor Hecken! Meine Damen und Herren! Herzlichen Dank, dass wir hier heute im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Reslizumab Stellung beziehen können. Mein Name ist Markus Leyck Dieken, ich bin Internist und Geschäftsführer der Teva-Gruppe in Deutschland, und ich freue mich, dass wir heute hier dazu Stellung beziehen können. Teva hat bemerkenswerterweise praktisch alle im Rahmen dieses Nutzenbewertungsverfahrens aufgerufenen Therapeutika selber in seinem Gesamtarsenal und hat dazu sicherlich auch ein paar Hintergrunddaten und auch therapeutische Einblicke zur Behandlung insbesondere des schweren Asthmas. Reslizumab aber bietet nun eine zusätzliche Option, denn es beeinflusst grundlegend das Entzündungsgeschehen bei schwerem Asthma. Es ist deshalb für erwachsene Patienten mit schwerem Asthma und entsprechenden Hinweisen auf Entzündungsgeschehen zugelassen worden, und wir glauben, dass diese therapeutische Option sich bei der Anhörung auch als wichtige therapeutische Ergänzung des Arsenalts erweisen wird.

Ich möchte zunächst mein Team vorstellen: Herr Dr. Ralf Jünemann ist der medizinische Kollege, der die Asthmaprodukte in unserem Haus betreut und seit 17 Jahren in dieser Indikation unterwegs ist. Frau Sarah Shekarriz ist eine Beraterin, die uns bei der Dossiererstellung unterstützt hat, und Herr Sascha Glanemann ist der Leiter des Originalproduktehauses der Teva, was ja nicht wie die ratiopharm in Ulm ansässig ist, sondern hier in Berlin.

Herr Professor Hecken, Sie haben in Ihrem Eingangsstatement eigentlich die auch unsererseits als wichtig betrachteten Dreh- und Angelpunkte angesprochen, und ich möchte darauf kursorisch eingehen. Möglicherweise geben wir nachher noch einmal den Kollegen aus der Medizin oder eben auch die klinischen Experten Gelegenheit, sich dazu genauer zu äußern. Zunächst einmal bleibt festzuhalten: Jawohl, Reslizumab ist zugelassen für Erwachsene, die mit hochdosierter ICS-Therapie, also inhalativen Kortikosteroiden, und einer Erhaltungstherapie nicht ausreichend therapiert sind und über 400 Eosinophile pro Mikroliter im Blut auf-

weisen, ein Wert, der sich in Studien als wichtiger Prädiktor für das hohe Risiko von Exazerbation erwiesen hat und deshalb bewusst von uns gewählt wurde; das können wir später auch eingehender erläutern.

Zunächst einmal will ich auf die Einigkeiten hinweisen, die in dem IQWiG-Report deutlich geworden sind. Einigkeit besteht zunächst darin, dass wir insgesamt die korrekte Patientenpopulation gewählt haben und dass sozusagen in die Auswertung die korrekte Patientenpopulation eingegangen ist, denn es gab zwei Studien, und diese wurden letztlich in einer Metaanalyse zusammengefügt. Das ist zumindest dem IQWiG nachvollziehbar. Einigkeit besteht auch darin, dass die grundsätzliche Orientierung die GINA-Leitlinie des Asthmas ist; das sehen wir genauso, wie das IQWiG dies sieht.

Jetzt kommen wir zum ersten Punkt, nämlich der Frage, ob adäquat therapiert wurde, was Sie schon angesprochen haben, Herr Professor Hecken. Da gibt es eben das Statement, dass aufgrund der starren Dosierung der oralen Kortikosteroide, die per Protokoll vorgegeben seien, hier eine adäquate individuelle Anpassung nicht erfolgen könne und daher diese Studien per se gegen die zVT verstoßen. Wir glauben, dass dies, wenn man es näher betrachtet, nicht der Fall gewesen ist; es entspricht nicht der Realität, die in den Studien letztlich dokumentiert wurde.

Asthma ist eine fluktuierende Erkrankung, schweres Asthma natürlich eine noch gravierendere fluktuierende Erkrankung, die letztlich in solchen Fluktuationen oder Exazerbationen tödlich verlaufen kann. Selbstverständlich haben die behandelnden Ärzte in den Studien die entsprechenden oralen Kortikosteroiddosen angepasst. Zu Beginn der Studie haben sich 20 Prozent der Patienten auf oraler Kortikosteroiddosierung befunden, gegen Ende 58 Prozent. Damit hat also mehr als die Hälfte faktisch eine Initiierung oder Dosisanpassung von OCS erhalten, und dies beweist, dass die Ärzte eine unzureichende Therapie sehr wohl erkannt haben und sie angesichts der Schwere und Bedrohlichkeit der Erkrankung selbstverständlich auch angepasst haben, die Behandlung also nicht einfach unverändert fortführten. Vor diesem Hintergrund müssen wir diese Studien meines Erachtens auch betrachten und sagen, was hierin letztlich auch an Versorgungsrealität angeboten worden ist, die, so glaube ich, alle klinisch Verantwortlichen in dieser Studie auch widergespiegelt haben; denn es war im Ermessen des Arztes – und das hat die Studie auch grundsätzlich möglich gemacht –, diese Dosierung anzupassen, und sie ist in dieser Form auch durchgeführt worden.

Es gibt einen Diskonsens, der vom IQWiG kommt, und dies betrifft die Höhe der Dosierung von Prednisolon, die in der Dauertherapie mit 10 mg als unzureichend bezeichnet und mit dem Hinweis versehen wurde, man solle sie noch erhöhen. Das ist der Punkt, bei dem wir dem IQWiG widersprechen, weil die GINA-Leitlinien selber eigentlich die Dauertherapie bei maximal 7,5 mg sehen. Wir glauben also, dass wir da mit 10 mg weit über dem sind, was die GINA-Therapie angibt, und wenn Sie die Publikationen zur kontinuierlichen Kortikosteroidtherapie verfolgen, dann sehen Sie ja, dass auch in anderen Indikationsgebieten die Dosierung Schritt für Schritt weiter heruntergeht. Sie ist auch, wenn Sie die Historie der GINA-Leitlinien betrachten, in den letzten Jahren immer weiter abgesenkt worden, weil eben hohe Kortikosteroiddosen letztlich ein Gesamtkörpergeschehen auslösen, das natürlich sehr viele Nebenwirkungen hat; gestern sind wieder kardiovaskuläre Nebenwirkungen bei höherer Dosierung von oralen Kortikosteroiden in der rheumatoiden Arthritis diskutiert worden. Wir glauben also, dass wir hier à la longue mit den GINA-Leitlinien übereinstimmen sollten und die 7,5 mg nicht überschreiten sollten.

Das war auch der Grund zu dem Thema Tiotropium. Der Kollege der Medizin kann das sicherlich genauer erläutern. Letztlich hat damals die Ethikkommission angesichts der Situation des nicht zugelassenen Tiotropiums zu Beginn der Studie es nicht möglich gemacht, dass wir dieses Präparat regelhaft in der Studie einsetzen. Daher haben wir Tiotropium bei schwerem Asthma nicht gesehen. Man muss allerdings sagen: Die Patienten sind durchschnittlich bereits über 18 Jahre therapiert. Man muss davon ausgehen, dass angesichts der Schwere der Erkrankung die Therapeuten zu diesem Zeitpunkt das dann doch nicht zu weite Arsenal der therapeutischen Optionen mit dem Patienten durchwandert haben und dass dementsprechend therapeutische Optionen, die wie beispielsweise Omalizumab seit 2011 zur Verfügung standen, sicherlich mit dem Patienten auch diskutiert wurden.

Unsere Studien beinhalten einen klaren Fokus auf Patienten, die bislang unzureichend kontrolliert waren, da sie bereits im Durchschnitt 17 oder 21 Jahre in einer Studie mit allen bekannten Präparaten behandelt wurden, davon einige auch zum Teil dauerhaft mit oralen Steroiden; ich habe das bereits erwähnt, 20 Prozent zu Beginn, 58 Prozent zu Studienende. Diese Patienten mit persistierenden Symptomen, also einer unzureichenden Kontrolle trotz der oben genannten Therapie gemäß GINA-Stufe 5, wurden mit einer oder mehreren Zusatztherapien gemäß Stufe 5 der GINA-Leitlinie behandelt, und auch in den GINA-Leitlinien werden IL-5-Inhibitoren als bevorzugte Medikamente noch vor dem eventuellen Einsatz oraler Steroide genannt.

Die Metaanalyse der Studienergebnisse insgesamt, wenn wir diese dann in den zulassungskonform ausgelegten Patientenpopulationen in der Behandlung des schweren eosinophilen Asthmas betrachten, zeigt, dass Patienten in der Studie unter Therapie mit Reslizumab immerhin ein um 39 Prozent geringeres Risiko hatten, eine Asthmaexazerbation zu erleiden, die zu einem ungeplanten Arztbesuch, einer Notfall- oder Krankenhausaufnahme führten, dass sie eine um 42 Prozent niedrigere Inzidenzrate einer Exazerbation hatten, dass circa 33 Prozent mehr Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der asthmabezogenen Symptomatik hatten, gemessen am Asthma Symptom Utility Index, und dass 39 Prozent mehr Patienten eine verbesserte Asthmakontrolle an sich hatten, gemessen im ACQ5. 31 Prozent der Patienten hatten eine messbare Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, was uns sehr wichtig ist.

Teva ist daher davon überzeugt, dass man aus den Daten der Zulassungsstudien einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen ableiten kann und – das Folgende ist viel wichtiger – dass diese Substanz die Versorgungssituation der Patienten mit unkontrolliertem schwerem eosinophilem Asthma in Deutschland verbessern helfen kann, weil sie gut wirkt und verträglich ist. OCS ist aus Sicht von Teva keine langfristige Dauertherapie und sollte nur so kurz wie möglich und so niedrig wie möglich eingesetzt werden, um die bekannten Langzeitschäden für Patienten zu reduzieren.

Meiner persönlichen Meinung nach verdichten sich immer mehr die Hinweise, dass es sich beim schweren Asthma sozusagen um eine eigene therapeutische Entität handelt. Wenn Sie mikroskopische Bilder von Lungengewebe im gewöhnlichen Asthma sehen, verglichen mit den Infiltrationen der Eosinophilen beim schweren Asthma, dann erkennen Sie, dass es sich um ein anderes Krankheitsgeschehen handelt. Ich bin relativ sicher, dass sich dies mehr und mehr herausarbeiten wird und dabei sicherlich genetische und andere Faktoren eine Rolle spielen, dass sich diese Entität mehr und mehr herauskristallisiert und deshalb auch therapeutisch gezielt behandelt werden sollte.

Das wären zunächst einmal meinerseits die ersten Eingangsstatements. Sie haben einige Fragen gestellt, Herr Professor Hecken, wie beispielsweise, ob diese OCS-Gabe unabhängig von Exazerbationen sei. Das würde ich gerne von dem Kollegen der Medizin noch beantworten lassen, weil er sehr genau darstellen kann, wie lange und in welcher Indikation diese Therapie gegeben wurde. Auch zur nichtzulassungskonformen Gabe von Montelukast, die Sie bereits erwähnten, würde ich noch einmal auf den Kollegen verweisen, und ich gehe davon aus, dass sowohl zu klinischen Erfahrungen mit den neuen IL-5-Antikörpern als auch zur Thematik des malignen Risikos sowohl unsererseits als selbstverständlich auch seitens der Experten noch einmal Äußerungen erfolgen werden. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ganz herzlichen Dank. – Sollten wir das direkt machen, oder sollen wir Frau Wieseler zunächst fragen lassen? – Dann nehmen wir zuerst einmal Frau Wieseler.

Herr Dr. Leyck Dieken (Teva): Ja, würde ich sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, ja.

Frau Dr. Wieseler: Herr Leyck Dieken, vielen Dank für die Ausführungen. Ich glaube, der wichtigste Punkt hier ist die Frage, ob in dieser Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt ist, weil das die Frage ist, die wir zu beantworten haben. Der Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die wissenschaftliche Frage dieses Verfahrens, und deshalb ist das meines Erachtens der hierbei ganz grundlegende Punkt.

Wie Sie unserem Bericht entnehmen können, ist die Vergleichstherapie aus unserer Sicht nicht umgesetzt. Wir haben hier in diesen beiden Studien eine Population von Patienten, deren Asthma nicht ausreichend kontrolliert ist – ich glaube, da sind wir uns einig –; ansonsten würde ja auch keine weitere Therapienotwendigkeit bestehen, auch nicht mit Reslizumab. Was in dieser Studie jetzt geschieht, ist, dass Sie in der einen Gruppe die Therapie mit Reslizumab eskalieren, während Sie in der anderen Gruppe keine Änderung der unzureichenden Therapie am Anfang der Studie planen; vielmehr geben Sie add-on ein Placebo.

In der Studie ist explizit beschrieben, dass die bestehende Asthmamedikation nicht geändert werden soll; es soll keine Dosisänderung vorgenommen werden, sie soll stabil gehalten werden. So sieht das Protokoll es vor und beschreibt das Protokoll die Studienplanung. Wenn Sie jetzt sagen, ja, die Ärzte haben aber trotzdem die Therapie erweitert, dann muss ich mich ein bisschen wundern, dass Sie Ihr Protokoll nicht ernst nehmen und davon ausgehen, dass die Ärzte Ihr Protokoll nicht ernst nehmen. Meines Erachtens hat das Studienprotokoll ganz klar vorgesehen, dass die Therapie nicht primär eskaliert wird. Das Problem, was wir hier haben, ist, dass im Lauf der Studie natürlich Exazerbationsbehandlung vorgenommen wird. Das ist gemäß Protokoll natürlich auch vorgesehen – alles andere wäre inadäquat –, und diese Exazerbationsbehandlung findet mit Kortikosteroiden statt, und das sehen wir natürlich in der Studie. Das ist aber keine geplante Eskalation der unzureichenden Asthmatherapie, wie sie zu Beginn der Studie besteht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte sich dazu äußern? – Herr Jünemann.

Herr Dr. Jünemann (Teva): Ja, wir sehen es so, dass die von Ihnen aufgeworfene Frage nach der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie natürlich die zentrale Frage ist, auf die ich hier jetzt auch eingehen möchte, weil wir uns da Ihrer Einschätzung der Studie so

nicht anschließen können. Ich möchte das in drei Punkten hier in der Stellungnahme tun, nämlich zum Ersten die Frage beantworten, ob die Patienten bei Studieneinschluss unzureichend therapiert waren, weil dies ja vorausgesetzt ist, wenn Sie davon sprechen, dass hier eine unzureichende Therapie fortgeführt worden wäre. Der zweite Punkt, den ich ansprechen möchte, ist: War eine patientenindividuelle Eskalation in der Studie möglich und damit zVT umgesetzt? Der dritte Punkt lautet: Waren die Therapieeskalationen in der Studie nur Behandlung von akuten Exazerbationen, so, wie Sie es dargestellt haben?

Zur ersten Frage unzureichender Therapie zu Studienbeginn: Herr Leyck Dieken hat schon darauf hingewiesen, dass wir es hier mit Patienten zu tun haben, die eine im Mittel 20-jährige Asthmahistorie hinter sich hatten und in spezialisierten Asthmazentren behandelt wurden. All diese Patienten, die wir hier betrachten, waren unter ICS-LABA-Hochdosistherapie, das heißt, ICS plus LABA war bei diesen Patienten ausgereizt. Das Ziel der Asthmakontrolle, so wie es die GINA beschreibt, hat ja zwei Aspekte, nämlich einerseits das Ziel der gegenwärtigen Asthmakontrolle und andererseits das Ziel oder die Komponente der Minimierung des zukünftigen Risikos. Zu diesem zukünftigen Risiko gehören explizit auch, wie es GINA beschreibt, die Nebenwirkungen der Arzneimitteltherapie, die in Betracht zu ziehen sind, insbesondere bei OCS. Daraus folgt aber auch, dass das Ziel einer Asthmatherapie nicht die maximale Eskalation ist, sondern eine patientenindividuelle Adjustierung und Optimierung der Therapie, die erreichbare Asthmakontrolle und das Risiko von Nebenwirkungen und zukünftigen Exazerbationen in ein Gleichgewicht bringt. So werden auch OCS in der Dauertherapie regelhaft nicht empfohlen, weder in der GINA noch in der zweckmäßigen Vergleichstherapie, wenn bei OCS hier in der Klammer in der Vergleichstherapie ausdrücklich „kurzzeitig“ hinzugesetzt wird.

Hätten diese Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine vermehrte Therapie gebraucht? Hier ist darauf hinzuweisen, dass es Voraussetzung für den Studieneinschluss war, dass die Patienten 30 Tage vor der Screening-Periode stabilisiert waren, das heißt, in dieser Zeit keine Therapieanpassung und keine Exazerbationen haben durften. Anschließend gab es eine zwei- bis vierwöchige Screening-Phase, während der das Gleiche galt: Auch in dieser Zeit durften keine weiteren Veränderungen stattfinden, sodass wir hier über einen achtwöchigen Zeitraum oder, um genau zu sein, über einen Zeitraum von sechs bis acht Wochen eine Stabilisierung des Asthmas hatten, sodass es hier schon aus medizinischer Sicht gar keine Indikation gegeben hätte, bei diesen Patienten eine OCS-Dauertherapie einzuleiten.

Wenn es zu Studienbeginn diese Notwendigkeit nicht gab, ist natürlich die Frage: War denn in der Studie vorgesehen oder war es möglich, dass dann, wenn sich während der Studie eine klinische Notwendigkeit auftat, eine Eskalation stattfinden konnte? Hierbei unterscheiden wir natürlich nicht zwischen Placebo- und Verumarm, weil in einer doppelblinden Studie der Arzt selbstverständlich für alle Patienten automatisch die gleichen Therapiemöglichkeiten hat.

Welche Eskalationsmöglichkeiten sind prinzipiell in der Patientenvergleichstherapie vorgesehen? Ich fange jetzt mal mit den Punkten 2 und 3 an. Der erste Punkt ist die Gabe von Tiotropium. Tiotropium hatte zum Zeitpunkt der Studie weltweit keine Zulassung in der Therapie von Asthma, egal welchen Schweregrads – damit natürlich auch nicht von schwerem Asthma –, und konnte deswegen als Off-Label-Option nicht im Studienprotokoll verankert werden. Es gab einige Ärzte, die Off-Label Tiotropium für ihre Patienten genutzt haben, aber nicht als verankert im Studienprotokoll. Darauf hat Herr Leyck Dieken hingewiesen.

Zur zweiten Möglichkeit, Omalizumab: Auch hier ist zu sagen, dass aus Gründen der Patientensicherheit Omalizumab im Rahmen der Studie nicht als Therapieeskalation genutzt werden konnte, da für eine Doppeltherapie mit Antikörpern nur sehr unzureichende Erfahrungen vorliegen und regelhaft auch nicht empfohlen wird, das zu tun, sodass also hier das Omalizumab im Rahmen der Studie nicht infrage kam. Allerdings stand zum Zeitpunkt des Studienbeginns das Omalizumab bereits seit sechs Jahren in der Therapie zur Verfügung. Patienten mit einem schweren Asthma, die für Omalizumab infrage kamen und davon profitiert haben, waren dann eben von der Studie ausgeschlossen, weil eine Omalizumab-Therapie ein Ausschlusskriterium war, übrigens das einzige Ausschlusskriterium, was die Asthmatherapie angeht; alle anderen Therapieoptionen beim Asthma standen dem Patienten zur Verfügung, wenn sie vom Arzt so entschieden worden waren.

Bleibt die Frage hinsichtlich ICS und OCS als Kriterium der Vergleichstherapie. Wie ich schon ausgeführt habe, waren die inhalativen Kortikosteroide in dieser Gruppe, die wir im Dossier betrachten, bereits auf Hochdosis titriert; das heißt, eine weitere Eskalation war hier nicht mehr möglich, sodass diese Option ausgeschöpft war und damit die OCS noch infrage kam, nämlich OCS kurzzeitig nach klinischer Notwendigkeit. Genau das war laut Studienprotokoll auch möglich. Eine Eskalation mit ICS – in Klammern: fällt in dieser Studien- Populationsgruppe ja aus – oder OCS war dann möglich, wenn es entweder eine Verschlechterung der Lungenfunktion gegeben hat oder wenn es beim Patienten nach ärztlichem Ermessen eine Symptomverschlechterung gegeben hat, die einen Einsatz erforderte. Jetzt möchte ich die Frage stellen: Wenn es keinen klinischen Grund für eine Eskalation gegeben hat, warum hätte dann die Therapie eskaliert werden sollen? Also, wenn es einen klinischen Grund für eine Eskalation gegeben hat, dann war diese auch möglich.

Damit komme ich zu dem Punkt, den Sie auch angesprochen haben, Frau Wieseler. Wir kommen nämlich zu einer methodischen Unschärfe in der Abgrenzung zwischen der Exazerbationstherapie und der Eskalation in dieser Patientengruppe, wenn denn auch für die Eskalation nur noch OCS zur Verfügung stehen. Wir haben dem in unserem Dossier Rechnung getragen, indem wir die klinischen Asthmaexazerbationen im Dossier als den vordefinierten Endpunkt klinischer Asthmaexazerbationen mit ungeplantem Arztbesuch, Notfallbehandlung oder Hospitalisierung betrachten. Dennoch bleibt, auch wenn wir uns jetzt auf diesen Endpunkt im Dossier beziehen, die Frage: Waren die Patienten in der Studie, die eskaliert wurden, tatsächlich nur solche Patienten, die eine akute Exazerbation hatten? Also, wenn ich Exazerbation jetzt einmal so definiere, dass dies nicht jeder klinischen Verschlechterung gleichkommt, die eine Eskalation erforderlich macht, was ja die weiteste Definition einer Exazerbation wäre, sondern in einem weiteren Sinne, dann reden wir über die akute Exazerbation. In der akuten Exazerbation empfiehlt die GINA-Leitlinie eine Therapie dieser Exazerbation in einer Stoßtherapie über fünf bis sieben Tage mit 50 mg Prednisolon.

Gucken wir uns jetzt einmal die Patienten in der Studie an, die eskaliert worden sind. Ich möchte dies jetzt hier auf drei Punkte beziehen. Das sind erstens die Dauer, zweitens die Dosis und drittens der Zeitpunkt der Eskalation.

Wenn wir uns die Dauer der Eskalation mit einer OCS-Initiierung angucken, so finden wir, dass der Median der Therapiedauer bei zwölf Tagen lag, der Mittelwert sogar bei 28 Tagen. Eine 28-tägige Therapie entspricht sicherlich nicht einer Stoßtherapie, wie sie in der Exazerbation angezeigt wäre, sondern eher der kurzzeitigen Therapie, wie sie auch in der zVT definiert worden ist, eben als kurzzeitige Controller-Erhöhung. Das wird gestützt durch die Dosis der OCS, die hier eingesetzt worden sind, wobei der Median und der Mittelwert jeweils bei

30 mg Prednisolon oder Äquivalent und damit auch deutlich unterhalb der für die Exazerbationsbehandlung im Regelfall empfohlenen Dosis lag.

Schließlich zum Zeitpunkt der Eskalation. Ich sagte, wir betrachten weiterhin den vordefinierten Endpunkt aus ungeplantem Arztbesuch, Notfallbehandlung und Hospitalisierung. Dieser Endpunkt wurde im Laufe der Studie von 51 Patienten erfüllt. Das heißt, 51 Patienten hatten hier eine solche ungeplante Intervention. 134 Patienten wurden aber eskaliert; das sind 62 Prozent der Patienten, die also ihre Therapieeskalation nicht im Rahmen einer ungeplanten Visite, sondern im Rahmen der ganz normalen, vorherbestimmten Visiten erhielten. Es entspricht natürlich nicht dem typischen Bild einer klinischen Asthmaexazerbation, dass der Patient irgendwann zum Arzt geht und der Arzt dann während der Visite feststellt, die Symptome haben sich verschlechtert, sodass wir jetzt hier therapeutisch reagieren müssen.

Das heißt, im Rahmen der Studie war eine Eskalation möglich. Sie wurde von den Ärzten wahrgenommen. Das Ziel war lediglich und natürlich, das nicht willkürlich, sondern nur nach klinischer Notwendigkeit zu tun und in der Regel die Medikation konstant zu halten. Tatsächlich – auch das wurde ja im IQWiG-Bericht angesprochen – waren es 53 Prozent der Patienten, bei denen keine Eskalation stattgefunden hat. Die Frage lautet: Wie ist das zu werten? Von diesen 53 Prozent, bei denen keine Eskalation stattgefunden hat, sind tatsächlich nur 4 Prozent exazerbiert.

Meine Schlussfolgerung daraus ist, dass diese Patienten offensichtlich klinisch so stabil waren, dass sie trotz ihres schweren Asthmas über ein Jahr keine Eskalation brauchten. Dann ist natürlich die Frage: Aus welchem Grund hätte man sie regelhaft mit OCS behandeln sollen, wäre das medizinisch angezeigt gewesen? Dazu können sicherlich auch unsere klinischen Experten hier, die in der Therapieversorgung aktiv sind, einiges erzählen.

Dies zeigt zum Zweiten aber auch, dass die Patienten offensichtlich zu Beginn keine unzureichendere Therapie hatten. Vielmehr ist die Tatsache, dass 50 Prozent der Patienten mit ihrer Therapie über den Gesamtstudienverlauf hinweg ein Jahr stabil erhalten werden konnten, ein Beleg dafür, dass die Patienten zureichend therapiert werden und die Ärzte dann verantwortungsbewusst und auf die Risikogruppe bezogen die Therapie eskaliert haben. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jünemann. – Frau Müller, hatte ich Sie eben mit einer Wortmeldung gesehen, oder war es Frau Bickel? Dann kam Frau Wieseler.

(Frau Dr. Müller: Ich gebe erst einmal an Frau Bickel weiter!)

– Gut, Frau Bickel und dann Frau Wieseler.

Frau Bickel: Mich interessiert ebenfalls die Stellungnahme der Kliniker zur OCS-Therapie, insbesondere die der Fachgesellschaften. Sehen Sie das als Eskalationsmaßnahme oder diesen Stellenwert überhaupt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielleicht Herr Professor Lommatzsch?

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGP und DGAKI): Diejenigen Patienten mit schwerem Asthma, die zu unseren Ambulanzen kommen, sind solche, die wie in der Studie unter Hochdosis-ICS-LABA nicht gut kontrolliert sind und die eine deutliche Eosinophilie haben. Bei diesen

Patienten ist die Erfahrung, dass man mindestens ungefähr 10 bis 20 mg Prednisolon pro Tag braucht, um das Asthma zu kontrollieren. Das heißt, bei den wenigsten Patienten reichen 2,5 mg oder 5 mg aus, um die Situation in den Griff zu kriegen. Wenn Sie sich also für 10 bis 20 mg entscheiden, dann nehmen Sie in Kauf, dass die Patienten auf die Dauer sämtliche Nebenwirkungen wie Diabetes, Hypertonus, Katarakt, Hautschäden und Blutungen bekommen.

Das sind so viele Nebenwirkungen, dass nicht nur aus unserer Sicht, derjenigen der deutschen Kollegen, sondern auch aus der internationalen Sicht der GINA diese Nebenwirkungen ethisch nicht akzeptabel sind. Deshalb kann man das keinem Menschen dann wirklich guten Gewissens zumuten, wenn es eine Alternative gibt, die diese Nebenwirkungen nicht hat. Wenn man natürlich dastünde und keine Alternative hätte, dann müsste man wahrscheinlich diese nebenwirkungsreiche Therapie in Kauf nehmen. Wenn man aber eine Alternative hat, die diese Nebenwirkungen nicht hervorruft, ist es unethisch, die Patienten mit dieser hohen Dosis zu behandeln, und deshalb ist es aus unserer Sicht auch nicht vertretbar, diese höher dosierte OCS-Dauertherapie als eine Vergleichstherapie anzusehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage? – Frau Bickel.

Frau Bickel: Was ist denn aus Ihrer Sicht eine Alternative?

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGP und DGAKI): Genau dies ist das Problem bei den Patienten mit schwerem Asthma, die zu uns kommen. Wir haben eben nicht all die Alternativen, die hier auf dem Papier vorhanden sind; denn wenn die Patienten zu uns kommen und wir sagen, eine Dauertherapie mit OCS ist aus ethischen Gründen keine Option, dann versuchen wir natürlich im klinischen Alltag eine Therapie mit Tiotropium – das ist in dieser Indikation ja auch zugelassen –, haben aber die Erfahrung, dass nur bei wenigen Patienten diese Therapie wirklich den großen Sprung nach vorne bringt. Bei den meisten Patienten ist die Wirkung dieses Tiotropiums leider nicht so, dass man das Ruder herumreißen kann.

Das zweite Problem ist: Beim Omalizumab, das auch zugelassen ist, haben wir eine sehr enge Fachinformation. Das heißt, sie beschränkt uns beim Omalizumab auf Patienten mit einem perennialen Allergen, einer Allergie, die sozusagen nachgewiesen ist; zudem müssen die Patienten noch in einem engen Spektrum von IgE sein. Das IgE zwischen 30 und 1.500 Einheiten ist ja nur das, was auf dem Papier steht; denn es ist ja auch noch gewichtsadaptiert zu dosieren. Das heißt, wenige Patienten fallen in diese Fachinformation von Omalizumab, sodass wir als Kliniker in der Praxis dann für diese Patienten keine Option haben. Wir können aus ethischen Gründen OCS in der höheren Dosis nicht vertreten, Tiotropium hilft bei vielen nicht und ist zudem möglicherweise manchmal mit Nebenwirkungen behaftet, damit, dass die Patienten einen trockenen Mund haben und es auch ablehnen. Dann haben wir für die meisten Patienten nicht die Zulassung von Omalizumab und stehen daher mit leeren Händen da. Deshalb ist die Anti-Interleukin-5-Therapie für diese Patienten die einzige Option, und deshalb ist auch das Studiendesign, dass man Placebo mit Anti-Interleukin-5 vergleicht, eine realistische, im klinischen Alltag häufig auftretende Situation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lommatzsch. – Nachfrage dazu? – Frau Bickel und Frau Müller, Nachfrage dazu. Anschließend werde ich in der Reihenfolge Frau Wieseler, Herr Mayer und Patientenvertretung das Wort erteilen.

Frau Bickel: Ich habe noch einmal eine Nachfrage, und zwar zum Stellenwert von Tiotropium. – Herr Professor Lommatzsch, ich habe Ihrer Stellungnahme entnommen, dass Sie Tiotropium in diesem Patientenkollektiv keinen so hohen Stellenwert beilegen; das habe ich auch der schriftlichen Stellungnahme so entnommen. Ich empfand das, was die Deutsche Atemwegsliga dazu gesagt hat – vielleicht habe ich es auch anders gedeutet –, als etwas widersprüchlich; sie sehen schon einen Stellenwert von Tiotropium bei diesen Patienten. – Vielleicht könnten Sie, Herr Professor Criée, dazu noch einmal etwas sagen.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGP/DGAKI): Tiotropium hat auf jeden Fall einen Stellenwert; das ist eine wertvolle Zusatzoption, die wir bei Patienten mit Asthma haben. Unsere Erfahrung ist aber die, dass dieses Tiotropium besonders dann gut wirkt, wenn die Patienten nicht den äußersten Schweregrad haben, sondern wenn sozusagen ein mittlerer Schweregrad vorliegt, sodass wir von den Atemwegen noch eine gewisse Dilatation bekommen, wo wir einen Effekt haben.

Die klinische Erfahrung sagt aber: Bei Patienten mit schwerem Asthma, mit einer bereits hochdosierten ICS-LABA-Therapie, haben wir bei einer ganzen Reihe von ihnen leider keinen ausreichenden klinischen Effekt, der zu einer relevanten Reduktion der Exazerbationsrate oder zu einer relevanten Besserung der Asthmakontrolle führen würde. Das heißt, dieses Medikament ist wertvoll und wird eigentlich immer auch probatorisch eingesetzt. Bloß müssen wir dann eben nach drei oder sechs Monaten auch zugeben, dass es oft nicht die Wirkung hat, die wir uns wünschen, und dann stehen wir sozusagen ohne eine Option da.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lommatzsch. – Herr Criée ist noch nicht da; ich sage dies nur fürs Protokoll, damit wir nachher nicht Herrn Lommatzsch als Herrn Criée protokollieren. – Dazu hatte sich Herr Dr. Heindl gemeldet. – Ich weiß nicht, Herr Professor Bergmann, haben Sie sich auch gemeldet? – Dann machen wir Heindl und Bergmann, dann hören wir Frau Müller, anschließend Frau Wieseler und Herrn Mayer, und danach erhält Herr Köhler das Wort. – Bitte schön.

Herr Dr. Heindl (Pneumologische Praxis Gauting): Ja, Grüß' Gott, meine Damen und Herren! Mein Name ist Stefan Heindl. Wie man an der Aussprache hört, komme ich aus Bayern. Ich bin niedergelassener Pneumologe, seit elf Jahren in Gauting bei München. Dort ist die große oberbayerische Lungenfachklinik. Dort bin ich 13 Jahre ausgebildet worden, und seit elf Jahren bin ich dort auch niedergelassen.

Bei der ganzen Diskussion stört mich als niedergelassenen Arzt, sozusagen an der Front, dass bei der Lektüre des Berichts des IQWiG die Distanz zum Patienten fehlt. Wir reden hier nicht vom normalen Asthmapatienten. Bei den schweren Asthmapatienten hat Herr Professor Lommatzsch vorhin auch noch etwas vergessen: Denken Sie an die Deckplatteneinbrüche durch die Kortisonwirkung. Das sind schwerstkranke, schwerstbehinderte Patienten, die Sie dadurch produzieren, und was haben Sie denn in der Hand? Es ist ja jetzt nicht das große Arsenal, das wir nicht beachten würden, sondern die haben bereits alles, auch das, was als Off-Label mit den Leukotrienantagonisten vorhanden ist; alles das ist längst ausprobiert. Das sind Patienten, die sehr häufig im Jahr kommen – das ist ja sehr individuell bei den Patienten –, mit Höchstdosen an Steroiden. Sie haben eine Pergamenthaut voller blauer Flecken, weil das kleinste Trauma zu einer Blutung führt. Das sind die Patienten, von denen wir reden.

Zu diesen schwammigen Begrifflichkeiten mit Exazerbation: Der Patient kommt doch nicht am Morgen zu Ihnen herein und sagt, grüß' Gott, Herr Doktor, ich hätte heute mal wieder Exazerbation, sondern der Patient giest, pfeift und bekommt keine Luft. Das sind die Patienten, so, wie Sie sie haben. Wenn Sie einem solchen Patienten sagen, jetzt nehmen Sie halt doch noch ein Tiotropium, dann nutzt ihm das nichts. Er muss also mit hochdosierten Steroiden wieder eskaliert werden, möglichst als Stoßtherapie. Sie dürfen nicht vergessen: Die Patienten sind zudem sehr häufig auch bei den Hausärzten, die dann eine Dauertherapie initialisieren, was weiß ich, die im Bereich von bis zu 60 mg/kg Körpergewicht gegeben wird und die den Zustand der Patienten noch einmal verschlechtert. Das ist das, was Sie draußen letztlich sehen. Wenn Sie das als vergleichbare oder als Vergleichstherapie sehen, dann fallen Sie vom Glauben ab.

Ich sage Ihnen ganz ehrlich: Wenn diese Option nicht zur Verfügung steht – – Ich habe auch schon drei Patienten mit einem Off-Label-Antrag für Omalizumab durchbekommen, wo man auch ganz klar sieht: Also, den tollen Erfolg bringt das auch nicht, wenn eben die Eosinophilie nicht da ist. Sie sind ja mittlerweile dankbar, wenn Sie Eosinophile haben, die Sie dann in der steroidfreien Zeit bestimmen können, dass sie über gewisse Levels sind, wenn die Patienten nämlich aus der Exazerbation herauskommen.

À apropos Exazerbation. Was ist denn Exazerbation? In der Studie wurde ja wenigstens einmal ein Ansatz gemacht, sodass man sieht: Verschlechterung, Gang zum Arzt, keine ausreichende Therapie. Aber wenn Sie die GINA-Leitlinien daraufhin anschauen, wie dort Exazerbation definiert ist, so können Sie danach nicht arbeiten. Sie haben einen schwerstkranken Patienten vor sich, der sagt, Herr Doktor, ich kriege keine Luft, bitte helfen Sie mir. Dem möchte ich keine OCS mehr geben; vielmehr habe ich mit Reslizumab zum ersten Mal ein Medikament in der Hand, mit dem ich Patienten helfen kann. Wenn Sie dann Patienten sehen, die Sie aus dieser Misere, aus dieser schweren Krankheit herausführen und die dann sagen, ich kann plötzlich wieder laufen, ich bin ein anderer Mensch, dann verstehen Sie, warum man als Arzt hier so vehement sagt: Dieses Medikament muss als Option erhalten bleiben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Heindl. – Jetzt haben wir Herrn Professor Bergmann, dann Frau Wieseler, Herrn Mayer, Frau Müller und Herrn Köhler. – Herr Professor Bergmann, Charité.

Herr Prof. Dr. Bergmann (Allergie-Centrum Charité): Mein Hintergrund, um hier zu sein, ist, dass ich seit zehn Jahren das Zentrum für schweres Asthma an der Charité leite, wo wir etwa 160 Patienten mit Omalizumab behandeln, über 60 inzwischen mit Nucala und mit Reslizumab nur wenige, nämlich nur fünf oder sechs, weil die Indikation dafür ja bei vielen Patienten gar nicht gegeben ist. Ich will nicht wiederholen, was von meinen klinischen Kollegen zur Schwere des Asthmas und den Auswirkungen auf das tägliche Leben bereits gesagt wurde. Ich glaube, das ist jedem bewusst; anderenfalls kann er sich das einmal angucken. Niemand von Ihnen hier im Raum würde, wenn er seit über zehn oder 20 Jahren an dieser Krankheit litte und alles gehabt hätte, was es auf dieser Welt zur Behandlung gibt, dann gerne noch auf Dauer eine höhere Dosis an Kortison nehmen. Wer das glaubt, ist nicht von dieser Welt. Alle wünschen sich: Herr Doktor, bitte kein Kortison in Form von Spritzen oder von Tabletten. Zum Inhalieren sagen sie ja; da werden die Höchstdosen ja gegeben.

Tiotropium wirkt natürlich, aber eben nicht bei allen. Das ist keine schlechte Substanz, sie ist gut, und sie wenden wir auch an, und Montelukast hat ja inzwischen praktisch jeder; davon sehe ich ja kaum noch Zusatznutzen.

Wenn wir sagen, wir bitten von klinischer Seite darum, dieser Substanz die Gelegenheit zu geben, ihren Zusatznutzen zu zeigen, dann unterstütze ich das vor folgendem Hintergrund. Die bisherigen Erfahrungen an etwa 60 Nucala-Patienten, die auch das Anti-IL-5 bekommen, zeigen, dass eine ganze Reihe von ihnen nach zwei, spätestens nach drei Wochen nicht mehr die Wirkung haben, die sie in den ersten 14 Tagen haben, und viele haben auch ein neues Leben unter dieser Substanz. Wir brauchen eine andere Substanz, die in der gleichen Richtung wirkt, aber die wir in der Dosierung individuell anpassen können. Das halten wir für ganz wichtig, weil viele inzwischen durch das Kortison einfach dick geworden sind und natürlich die 100 mg subkutan nicht ausreichend sind. Wir sprechen hier von einer kleinen Gruppe, die aber von dieser Substanz, von Reslizumab, entscheidende Hilfe bekommen können.

Zu den Studien: Sie glauben doch wohl, dass die Studienärzte, die dabei waren, alles erfahrene Ärzte waren. Die jetzige Diskussion um die akute Exazerbation und um deren Vermeidung geht, wie eben gesagt wurde, zum Teil an der Praxis vorbei. Die Patienten mit schwerem Asthma möchten auf Dauer keine Kortisontabletten benutzen. Das hat schon mein Vater als Landarzt in Templin gemacht, einfach mehr Kortison zu geben, wenn es schlechter wurde; aber wir sind doch heute in einer anderen Welt. Wir möchten heute bei denen, die alles schon hatten und für die wir jetzt eine neue Substanzmöglichkeit haben, diese bitte in Anwendung bringen können. Der Kreis, der das bekommt, wird klein sein; aber diese Patienten werden dann auch wirklichen Nutzen davon haben. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bergmann. – Jetzt haben wir Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Es sind jetzt bereits eine ganze Reihe von Punkten zur Sprache gekommen. Ich möchte noch einmal auf Ihr Statement zurückkommen, Herr Jünemann. Sie haben noch einmal dargelegt, warum Sie denken, dass die OCS-Therapie in der Studie eigentlich eine Therapieeskalation und nicht primär eine Behandlung von Exazerbationen war. Sie haben dazu angeführt, dass aus Ihrer Sicht nur zehn Patienten OCS als Exazerbationsbehandlung bekommen haben, weil nur bei zehn Patienten 50 mg angewendet wurden. Also, da würde ich mich schon sehr wundern: Sie haben 71 Patienten in der Studie, die nach Ihrer neuen Definition – Hospitalisierung, Notaufnahme – eine Exazerbation haben.

Ich gehe nicht davon aus, dass nur zehn dieser Patienten in der Studie eine Exazerbationsbehandlung erhalten haben. Das heißt, auch Patienten, die weniger als 50 mg bekamen, erhielten diese als Exazerbationsbehandlung. Sie sagen selbst, dass die Dosis, die da gegeben wurde, im Mittel bei 30 mg für fünf bis sieben Tage lag. Das ist eine klassische Pulsexazerbationsbehandlung, nicht aber eine Dauerbehandlung, wie sie in Stufe 5 nach GINA vorgesehen ist. Da hat Herr Bergmann oder Herr Lommatzsch – ich weiß es nicht mehr genau – von einer Dosierung von 10 bis 20 mg in dieser Patientenpopulation mit diesem Schweregrad gesprochen. Also, das passt irgendwie nicht zusammen. Entweder die Patienten sind in ihrer Studie nicht adäquat behandelt worden, was Exazerbationen angeht, oder die Behandlung, die vorgenommen wurde, war eine Exazerbationsbehandlung. Beides geht nicht.

Es wurde dann auch angesprochen – ich weiß nicht, ob von Ihnen oder einem der klinischen Experten –, dass die Eskalation primär bei Visiten stattgefunden habe und dass dies keine klassische Exazerbationsbehandlung sei, weil der Patient nicht warte, bis er bei einer Visite sei, um seine Exazerbation kundzutun. Das entspricht einfach Ihrem Protokoll und der Exazerbationsdefinition in Ihrem Protokoll: Die Ärzte waren angehalten, bei den Visiten die Patiententagebücher zu prüfen, die FEV1-Werte zu prüfen und dies bei entsprechenden Grenzen als Exazerbation zu definieren und zu behandeln. – Das entnehmen wir so Ihrem Protokoll, Herr Leyck Dieken. Wenn Sie denken, dass darin etwas anderes steht, dann müssten Sie das veröffentlichen, damit wir das abgleichen können.

Dann haben wir hier über die alternativen Therapiemöglichkeiten bei diesen Patienten geredet. Ich bin ein bisschen verwundert über die Statements aus der Klinik, dass Sie den Therapieoptionen, die nach der GINA-Leitlinie für diese Patienten vorgeschlagen werden, einen so geringen Stellenwert einräumen. Das passt bei mir nicht mit der Stellungnahme zusammen, die ja eine Fachgesellschaftsstellungnahme ist.

Ich weiß nicht, ob wir hier eventuell über unterschiedliche Patientenpopulationen reden, ob Sie also nicht generell über eine Patientenpopulation in Stufe 4 und 5 reden, sondern über eine andere Patientenpopulation, die Sie, Herr Heindl, gegebenenfalls geschildert haben, die im Grunde genommen darüber hinaus sind und diese Therapieoptionen ausgeschöpft haben, sodass diese für sie nicht mehr zur Verfügung stehen. Generell ist Reslizumab zugelassen in Stufe 4 und 5, und da bestehen diese Therapieoptionen; genau sie sind in der Studie nicht eingesetzt worden.

Vielleicht noch ein Punkt: Sie haben auch darüber gesprochen, dass 50 Prozent der Patienten in der Studie keine OCS-Eskalation erhalten haben und deshalb offensichtlich auch nicht eskalationsbedürftig waren. Warum haben sie denn dann Reslizumab bekommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte für den Punkt antworten? – Dann hatte sich Herr Kannies noch gemeldet. – Vielleicht fangen Sie an, Herr Kannies. Sie hatten sich zum vorletzten Punkt bemerkbar gemacht.

Herr Dr. Kannies (Gemeinschaftspraxis Reinfeld): Mein Name ist Frank Kannies. Ich bin niedergelassener Hausarzt, kein Facharzt, arbeite in der Nähe von Lübeck, bin Allergologe und forsche seit 20 Jahren im Bereich des schweren Asthmas auch zusammen mit der europäischen Gruppe.

Ganz kurz zu Ihrem Hinweis: Ein schweres Asthma ist heutzutage nicht mehr schweres Asthma, genauso wie Asthma nicht mehr Asthma ist. Es gibt dabei verschiedene Untergruppen, und darin gebe ich Herrn Professor Lommatzsch durchaus recht: Tiotropium wirkt nicht bei allen Menschen mit schwergradigem Asthma. Es wirkt bei einer Untergruppe, ja, aber das sind in der Tat – da gebe ich ihm auch recht, aus klinischer Sicht, aus meiner hausärztlichen Sicht – wirklich wenige. Man teilt das heutzutage in das eosinophile Asthma, in das neutrophile Asthma, in das IgE-getriebene Asthma bronchiale auf, und da haben wir keine Option. Wir haben das Tiotropium, wir haben das Omalizumab, aber dies, wie gesagt, in einem ganz engen Rahmen.

Darauf, dass die Therapieoptionen, die wir heute mit dem Tiotropium haben, nicht eingehalten worden sind, sind wir heute schon ein paarmal eingegangen. Es war zum Studienzeitpunkt nicht zugelassen, und es ist in keinerlei Weise mit irgendwelchen Richtlinien vereinbar, zwei New Chemical Entities im Rahmen einer einzigen Studie miteinander zu verbinden. Das

darf man nicht tun. Das durften wir vor 20 Jahren nicht, und wir dürfen es heute auch nicht. Von daher konnte das aus formeller Sicht, aus ethischer Sicht und aus klinischer Sicht überhaupt nicht so erfolgen. Darauf, dass Omalizumab ausgeschlossen wurde, ist Herr Jünemann schon ausführlich eingegangen.

Ein weiterer Punkt: Als Hausarzt kann ich nur noch einmal dafür plädieren. Ich sehe ja viele Menschen, ich sehe ungefähr 120 Leute am Tag. Angesichts der Patienten, die orale Steroide aus unterschiedlichen Gründen als Dauertherapie oder auch als Impulstherapie, bekommen müssen, sei es aus rheumatologischer Sicht, aus dermatologischer Sicht, aus pneumologischer Sicht, angesichts der Folgeerkrankungen, die sich daraus in Bezug auf Herzkrankungen, auf Gewichtszunahme, die Entwicklung einer schlafbezogenen Atmungsstörung, auf Herzinfarkt, auf Schlaganfälle entwickeln, angesichts der ganzen Folgen, die sich daran anschließen, müssen wir wirklich für jede einzelne Substanz dankbar sein, die wir zur Verfügung haben, um dort irgendwie Steroide einzusparen. Da gebe ich auch einem Vorredner völlig recht; ich glaube, Herr Stefan Heindl brachte das ein: Den Nutzen für den Patienten habe ich hier bisher noch gar nicht gehört. Die Reduktion im Bereich der Symptome ist bisher völlig untergegangen. Die Time-to-Exazerbation ist völlig untergegangen. Das spielt eine Riesenrolle, und die Patienten, die ich kenne, die ich behandle, auch mit IL-5-Antikörpern, profitieren extrem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt Herr Jünemann zur Beantwortung, dann – nur noch einmal, um die Rednerliste in Erinnerung zu rufen – Herr Mayer, Frau Müller, Herr Köhler, Herr Geßner. – Also jetzt Herr Jünemann, bitte.

Herr Dr. Jünemann (Teva): Ja, noch einmal als kurze Erläuterung dazu: Auch die zVT sieht ja vor, dass die Eskalation patientenindividuell erfolgt und nicht generalisiert. Deswegen sind wir der Meinung, dass in der Studie eben eine patientenindividuelle Eskalation möglich war und auch regelhaft offensichtlich bei etwa der Hälfte der Patienten durchgeführt worden ist, wenn klinisch erforderlich. Eine nicht klinisch erforderliche Exazerbation mit OCS wäre aus ethischen Gründen ja gar nicht verantwortbar und wird auch von GINA nicht empfohlen. Die GINA sagt ausdrücklich, dass die OCS-Therapie nur für einzelne Patienten infrage kommt, nicht aber als Regeltherapie.

In der Frage der Abgrenzung Exazerbationstherapie versus Controller-Therapie haben wir in der Tat mit der Schwierigkeit zu tun – das ist von den Experten ja auch betont worden –, dass die Exazerbation kein so klar umrissenes Ereignis ist. Wenn wir in unserer Stellungnahme darauf hingewiesen haben, dass nur zehn Patienten tatsächlich die Dosis von 50 mg erreicht haben, dann heißt das ja nicht, dass alle anderen nicht im Rahmen einer Exazerbation behandelt worden sind, die Mehrzahl der Patienten aber offensichtlich aufgrund der klinischen Charakteristika. Eine Dauer von im Mittel vier Wochen ist sicherlich keine typische Exazerbationsbehandlung im Sinne einer akuten Exazerbation. Bei der OCS-Erhöhung war die Therapiedauer sogar noch deutlich höher; auch das entspricht nicht einer Exazerbationsbehandlung. Dass zwei Drittel der Patienten im Rahmen von klinischen Visiten ganz regulär eskaliert worden sind, heißt dann eben, dass es sich nicht um akute Notfallsituationen gehandelt hat. Wenn ich die Exazerbation als akutes Ereignis nehme, passt dies hier sicherlich nicht ins klinische Bild. Aufgrund dieser zugegebenen Unschärfe in der Abgrenzung haben wir im Dossier ja auch auf den Endpunkt der Therapieeskalation verzichtet und eben die vorab vorgenommene Definition von Exazerbation als Hospitalisierung, ungeplante Arztbesuche, Notfallbehandlung verwendet und als Endpunkt dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Herr Mayer, Frau Müller, Herr Köhler, Herr Geßner, Frau Bickel, Herr Schultz. – Bitte schön, Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ich hätte zwei bis drei Fragen. Eine Frage richtet sich an Herrn Jünemann, die Frage, die meines Erachtens auch Frau Wieseler gestellt hat. Sie hatten ja vorhin gesagt, dass knapp 50 Prozent der Patienten mehr oder weniger stabil waren, weil von denen nur weniger als 4 Prozent Exazerbationen hatten. Daraufhin hat Frau Wieseler die Frage gestellt: Sind sie dann im Label, im Anwendungsgebiet von Reslizumab? Die Frage ist ja: Wenn sie stabil sind, sind sie dann eigentlich überhaupt als im Label befindliche Patienten eingeschlossen worden? Frau Wieseler hat die Frage auch gestellt; ich würde sie wiederholen wollen.

Die zweite Frage ging eigentlich gleichzeitig an Professor Bergmann und Professor Lommatzsch, aber auch an Herrn Dr. Heindl. Sie haben vorhin ein Postulat für diese hier zu beurteilende Substanz gestellt und gesagt, dass OCS keine Alternative sind. Aber es geht ja um die Beurteilung einer Studie zu Zeiten vor Reslizumab. Was hätten Sie mit einem Patienten, der unter Asthmasymptomen leidet – mehr oder weniger ausgeprägt, akut, symptomatisch oder eben nur eine Lungenfunktionsverschlechterung oder möglicherweise nur geringgradig schlechter –, vor der Verfügbarkeit von Reslizumab gemacht? Hätten Sie gesagt, ich muss Sie leider wegschicken, ich kann nichts machen, es sei denn, du nimmst OCS? Wäre das für den Patienten okay gewesen?

Dann ist die Frage: Gibt es da keine Abstufung? Es gibt ja, wie gesagt, eine Hochdosis. Wenn er wirklich maximal symptomatisch ist, steigt man mit Hochdosis ein, und man reduziert relativ schnell wieder, oder man sagt, na ja, die Symptome werden wahrscheinlich nicht besser werden, ich steige jetzt erst einmal mit 20 Milligramm ein und reduziere dann möglicherweise in den nächsten eins, zwei, drei Monaten auf eine Cushing-Dosis. Ich kann mich erinnern, dass wir in der letzten Anhörung zu einer ähnlichen Substanz einen AkdÄ-Vertreter hier hatten, der gemeint hat, eine intermittierende Kurzzeittherapie mit OCS wäre schon in dem Bereich von zwei bis drei Monaten; anschließend würde man sich wieder bemühen, den Patienten OCS-frei zu kriegen.

Ferner interessiert mich die Abgrenzung zwischen Ihrer gedachten Eskalationstherapie, der Kurzzeittherapie – so sehe ich das –, und einer Exazerbationstherapie. Wo sehen Sie da den zeitlichen Grenzrahmen? Die Frage richtet sich an die Kliniker. Spielt sich eine Eskalationstherapie in einem Monat ab? Ich hatte es so aufgefasst, dass es eher darum geht, die Patienten über zwei, drei Monate nach häufigeren Exazerbationen wieder stabil zu kriegen, ohne Exazerbation, und dann zu gucken, die OCS wieder auszuschleichen. Also, da geht mir ein bisschen der medizinische Verstand ab.

Wie gesagt, eine Frage richtet sich an den Herrn Jünemann bezüglich In-Label-Therapie, und außerdem geht es noch einmal um die Frage: Was war vor dieser Substanz in der OCS-Therapie gang und gäbe?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fangen wir mit Herrn Jünemann an und kommen dann zu den Praktikern.

Herr Dr. Jünemann (Teva): Es handelt sich hier um eine In-Label-Therapie. Zunächst einmal sind wir uns mit dem IQWiG über die Auswahl der Patientenpopulation einig; da scheint es nicht einmal eine Diskrepanz zu geben.

Warum ist es eine In-Label-Therapie? Diese Patienten hatten ja alle eine nicht optimale Asthmakontrolle mit einem ACQ > 1,5 und alle eine Exazerbationsvorgeschichte mit dem Einschlusskriterium mindestens einer Exazerbation in den vergangenen zwölf Monaten. Tatsächlich lagen die Patienten in den beiden Studien im Mittel bei etwa 2,2 bzw. 2,3 Exazerbationen. Es waren also durchaus Patienten, die kein kontrolliertes Asthma hatten; aber sie hatten ein stabilisiertes Asthma, und in einem solchen Fall bezieht sich der Abwägungsprozess selbstverständlich immer darauf, ob eine solches stabiles Asthma akut OCS-therapiebedürftig ist oder nicht. Das bezieht, wie die Kliniker hier auch gesagt haben, natürlich auch Nebenwirkungsfragen mit ein. Deswegen ist es nicht regelhaft so, dass ein Patient, nur weil er in einem Score ein unkontrolliertes Asthma hat, automatisch eine OCS-Therapie, verbunden mit allen Nebenwirkungen, tatsächlich bekommen sollte. Trotzdem hat er ein unkontrolliertes Asthma, und das ist therapeutisch natürlich nicht zufriedenstellend. Insofern ist es weiterhin notwendig, hierfür Therapiealternativen mit entsprechend geringeren Nebenwirkungen zu haben. – So viel zu diesem Teil der Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt zu der Frage an die Praktiker, was vorher war. Eben hatte sich auch Herr Dr. Geßner gemeldet, ebenso Herr Schultz, dann würde ich Herrn Lommatzsch oder Herrn Bergmann bitten. Dann könnten wir diese drei Herren dazu hören. – Wer möchte beginnen?

Herr Prof. Dr. Bergmann (Allergie-Centrum Charité): Vielen Dank. – Da ich unter den klinischen Kollegen mit Abstand der Gesichtsäteste bin, ergreife ich das Wort.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das weise ich mit Abscheu und Empörung zurück.
(Heiterkeit)

Herr Prof. Dr. Bergmann (Allergie-Centrum Charité): Entschuldigung. – Herr Mayer, Sie stellen die ganz interessante Frage: Was haben wir denn vorher gemacht? Also, in der Antike hat man Fuchslunge auf Rotwein getrunken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das hört sich gut an, ja.

Herr Prof. Dr. Bergmann (Allergie-Centrum Charité): Das hört sich gut an, dreimal täglich, das war schon ganz ordentlich. Das hat man an der Charité übrigens bis 1750 gemacht; damals hat man sich beklagt, dass aus der Schorfheide nicht genügend Füchse geliefert wurden. – Nein, man hat natürlich immer alles gemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ging das nicht, wenn man den Rotwein hochtitriert hat?

Herr Prof. Dr. Bergmann (Allergie-Centrum Charité): Vielleicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung. – Wir kommen jetzt wieder zum Ernst der Sache zurück.

Herr Prof. Dr. Bergmann (Allergie-Centrum Charité): Mein Vater als praktischer Arzt hat meiner Mutter, die schweres Asthma hatte, Theophyllin gegeben, und sie ist dann daran während der Theophyllin-Gabe gestorben. Man hat immer alles genommen, was sozusagen auf dem Tisch war; heute sind wir glücklicherweise von diesen hohen i.v.- Theophyllin-Gaben weg. Nein, wir haben immer alles genommen, was in unserem Sinne möglich und

notwendig war. Nach dem Reslizumab werden hoffentlich wiederum noch ganz andere Dinge kommen.

Wenn wir bis jetzt in der Praxis immer nur die oralen Steroide für die akute Exazerbation oder für die dauerhafte Exazerbation genommen haben – – Wir sind ja hier in einem sehr theoretischen Wortspiel. In der Praxis haben Sie Patienten, die noch eine FEV1 von 50 oder 40 Prozent haben und die alles bekommen, was auf dem Markt vorhanden ist, und dann sind sie eben auf eine Kortisondosis eingestellt. Sie mag, wie Herr Lommatzsch sagte, bei 10 mg sein; andere sind aber bei 30, 40 mg, wieder andere bei 100 mg täglich und haben dann immer noch Beschwerden. Angesichts dessen glauben wir, sie sind vielleicht Prednisolon-resistent. Aber sie stehen ja unter einer hohen Dauerdosis, und dann kommen sie an und sagen, Herr Doktor, ich habe gehört, da gibt es vielleicht etwas anderes. Wir messen die Eosinophilen, wir stellen fest, ja, das gehört zu der kleinen Gruppe, wo wir es in Betracht ziehen könnten. Dann geben Sie es oft auch als Versuch: Passiert dann etwas? Wenn sie dann glücklich sind, reduzieren Sie das orale Steroid, und das ist dann für alle Seiten eine wunderbare Lösung. – Wir haben immer alles gegeben, was wir hatten, Herr Mayer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Vielen Dank. – Herr Bergmann, ich würde es genauso machen; Ich bin auch Kollege. Aber in der Studie hatten doch eben nicht alle Patienten OCS. Das ist für mich eine gewisse Diskrepanz. Es wurden über 39 so behandelt, und dies wurde teilweise wohl nur im Rahmen der Exazerbation, also einer kurzfristigen, wirklich deutlich symptomatischeren Klinik, etabliert. Aber letztendlich geht es darum und war die Frage: Was hat man bei Patienten mit unkontrolliertem schwerem Asthma ohne Reslizumab gemacht? Sie haben es richtig gesagt: Man hätte, wenn es notwendig gewesen wäre, OCS etabliert. Aber die Frage ist: Waren die Patienten jetzt hier zu wenig krank, als dass man das OCS als Dauertherapie akzeptiert hätte? Meine beiden Eltern bekamen aus anderen Gründen ebenfalls lange eine OCS-Dauertherapie. Ich kenne die Nebenwirkungen sehr gut, Vollmondgesicht und alle anderen klinisch und phänotypisch schlimmen Sachen.

Aber etwas anderes ist es, OCS kurzzeitig einzunehmen, wenn man differenzieren kann, keine Luft zu bekommen oder einen dicken Hals zu kriegen. Ich sage jetzt einmal ganz subjektiv: Dann kriege ich lieber einen dicken Hals als keine Luft. Wenn ich das möglicherweise nur temporär einnehmen muss und dann wieder gucken kann, ob ich herauskomme, dann probiere ich es wahrscheinlich schon. Ich kann mir nicht vorstellen, dass jemand OCS nicht probieren und lieber Dyspnoe erleiden würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lommatzsch.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGP/DGAKI): All diese OCS-Versuchstherapien, von denen Sie sprechen, haben die Patienten längst hinter sich. Sie haben ja Exazerbationen gehabt, sie kennen diese Versuchstherapien. Was man jetzt noch machen könnte, wäre, OCS versuchsweise als Dauertherapie zu geben. Das wäre der nächste Versuch bei diesen Patienten. Aber es ist ja dieses Postulat, dass man sagt: Das Kind muss erst in den Brunnen fallen, damit ich versuche, es vielleicht aus dem Brunnen herauszuholen.

Wir sind der Meinung: Wenn jemand häufiger Exazerbationen hat, also immer wieder Prednisolon-Stöße erhält, dann ist der nächste Schritt leider nur noch die Dauertherapie. Natürlich kann man immer fordern, erst einmal Schäden zu sehen: Er soll erst blind werden, die

Katarakt möchte ich haben, und dann gehe ich herunter. Wir sind aber der Meinung: Wenn jemand häufiger Stöße braucht und dann der Kliniker sagt, aus meiner Erfahrung geht nur eine OCS-Dauertherapie, dann ist es keine Option, diese OCS-Dauertherapie zu probieren. Aber eine Stoßtherapie haben die Patienten hinter sich. Dies sind ja Patienten, die sozusagen zyklisch laufen; das weiß jeder, der sich mit eosinophilem Asthma beschäftigt. Es sind Patienten, die einen Prednisolon-Stoß bekommen, woraufhin es ihnen wunderbar geht; dann geht es ihnen eine Weile gut, und dann wird es wieder schlechter. Nach 30, 40 Tagen geht es wieder so schlecht, dass sie wieder einen Stoß brauchen. Das geht immer herauf und herunter, danach kann man die Uhr stellen. Wenn Sie einen solchen Patienten haben, dann wissen Sie als Praktiker, dass er nur eine OCS-Dauertherapie haben kann, um das in den Griff zu kriegen. Wir sind der Meinung, diesen Versuch einer Dauertherapie über mehrere Jahre kann man den Patienten heutzutage ersparen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich will jetzt nur in Erinnerung rufen, dass Sie sich bei aller Kritik, die hier geäußert worden ist, im Einklang mit der von uns definierten und bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden, denn wir sagen ja immer nur, gegebenenfalls OCS. Das heißt, hier steht an keiner Stelle, weder bei der ersten Therapieeskalationsstufe noch bei der dritten, zwanghaft OCS, sondern immer nur „gegebenenfalls“, weil wir eben diese Limitation auch sehen und bei der Bewertung eines anderen Wirkstoffes ja gerade die Senkung von OCS-Dosen als patientenrelevanten Vorteil anerkannt haben. Damit wir hier nicht über Phantome diskutieren, will ich das an dieser Stelle sagen.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGP/DGAKI): Da haben Sie recht. Der Punkt war bloß: Die Kollegin vom IQWiG hat ja gesagt: Wir haben mehrere Optionen, –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGP/DGAKI): – und sie hat das aus ihrer Sicht mechanisch gesehen: Wir haben die Optionen alle im Werkzeugkasten, aber was Sie genau sagen, ist „gegebenenfalls“. Für alle drei Optionen gilt, dass das eben nicht für jeden eine Option ist. Wir sind nicht in einer Maschinenfabrik, sondern wir sind vor Patienten, bei denen wir die Option oft nicht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weil ich mich hier auch nicht als Vorsteher einer Maschinenfabrik definiere, haben wir auch „gegebenenfalls“ in unsere zVT hineingeschrieben – dies nur, damit wir wissen, worüber wir reden.

Jetzt wollten wir dazu noch etwas von den Klinikern Herrn Geßner und Herrn Schultz hören, und dann würde ich gern die Fragestellerliste weiter abarbeiten, damit wir irgendwann auch einmal zu einem Ende kommen. – Herr Geßner, fangen wir mit Ihnen an.

Herr PD Dr. Geßner (Gemeinschaftspraxis Leipzig): Ich bin Pneumologe und möchte nicht wiederholen, was meine Vorredner gesagt haben, aber im Endeffekt auf zwei Punkte der Versorgungsrealität eingehen. In diesem Zusammenhang muss man zwei Sachen sagen. Die Exazerbationen sind die Hauptprobleme, die ich sehe, wenn meine Patienten kommen. Das sind Ereignisse, und sie kommen meistens alle ein, zwei Monate, und zwar dann, wenn sie die Exazerbation haben. Bei ihnen machen wir nicht, wie in GINA niedergeschrieben, fünf Tage 50 mg, und dann ist es gut. Vielmehr sind das diejenigen – das ist es auch, was dargestellt wurde –, die mindestens einen Monat hochdosiert das Kortison langsam

ausschleichend bekommen oder es anderthalb Monate bekommen, und dann sind die Patienten immer ganz froh, wenn es besser geworden ist. Sie bleiben in dem Glauben, dass es jetzt für eine längere Zeit so bleibt – die Hoffnung beim Patienten stirbt ja eigentlich immer zum Schluss –, und dann kommt wieder diese Exazerbation, wieder der Schub, wieder das Brummen und Giemen. Das ist dann der Anlass, dass man wiederum eine Eskalation in der Prednisolon-Therapie in höheren Dosen vornimmt. Meines Erachtens ist dies hier beschrieben worden, und das ist die Realität. Auch das ist eine Dauertherapie; denn sie gehen ja nie unter 7,5 oder 5 mg. Selbstverständlich versucht man das aus dem Wissen von Rheuma und anderen Erkrankungen um die Spätfolgen von hoch dosiertem Kortison heraus zu vermeiden. Meines Erachtens ist das durchaus keine Stoßtherapie im Sinne von GINA, sondern etwas ganz klar anderes.

Bei einem zweiten Aspekt möchte ich mich jetzt ein bisschen zum Patientenanwalt machen: Ich sehe ja die Patienten: Sie gehen arbeiten, dann sind sie wieder krank und fallen wieder vier Wochen lang aus, und schließlich stehen die vor mir und sagen: Herr Doktor, was können wir denn bitte machen? Ich werde sonst rausgeschmissen, wenn ich ständig krank bin. Ich wage mich ja gar nicht, zu Ihnen zu kommen, weil ich dann wieder rausfliege.

Hier ist es einfach so – das sehe ich im Alltag –, dass man mit dieser Therapie einer wirklich geringen Zahl von Patienten helfen kann, und ich denke, man muss immer sehen, dass sie wahrscheinlich wirklich bloß die Spitze des Eisberges sind. Also, es ist nicht die breite Masse. In der Anwendung des Präparats habe ich gesehen, dass ich in der Lage bin, diesen Patienten so zu helfen, dass sie eigentlich wieder arbeitsfähig werden, dass sie im Endeffekt aus einem Jemand, der Leistungen aus dem System benötigt, in eine Position kommen, dass sie wieder arbeiten gehen, ein Jahr lang keine Ausfälle haben, gar nichts, und dass sie glücklich sind. Diesen meines Erachtens ganz wichtigen Aspekt dürfen wir an dieser Stelle nicht außer Acht lassen.

Als Letztes ist zur Diskussion zum Tiotropium Folgendes zu sagen: Wir dürfen nicht Äpfel mit Birnen vergleichen. Orale Steroide und vor allem auch die Anti-IL-5-Therapie sind eine klassisch antientzündliche Therapie. Das heißt, wir machen eine Therapie, um die Entzündung, die Ursache des Asthmas, einzugrenzen und zu bekämpfen. Das Tiotropium mag auch einen antientzündlichen Charakter haben, ist aber hauptsächlich eine bronchienerweiternde, also eine dilatatorische Therapie, die gar nicht dieses antientzündliche Potenzial hat, das wir hier mit dieser neuen Therapie in der Hand haben, und zwar ohne die Kortisonnebenwirkungen. Dies ist ein Aspekt, warum man das Ganze aus meiner Sicht nicht einfach alles in einen Topf werfen kann. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Geßner. – Jetzt Herr Dr. Schultz, dann Herr Köhler, Patientenvertretung, dann Frau Müller, Frau Bickel. Danach ist im Augenblick das Ende der Rednerliste; aber ich nehme gern noch Meldungen entgegen. – Bitte schön.

Herr Dr. Schultz (Pneumologische Praxis Berlin): Ich kann all das, was die Kollegen sagen, nur bestätigen. Ich bin selbst seit knapp 30 Jahren in der Praxis hier in Lichterfelde.

Wir haben relativ differenzierte Patienten, die mit mir diskutieren. Da wird die Therapie nicht von mir angesetzt, indem ich einfach sage, wir geben jetzt 30 mg Kortison, sondern sie diskutieren mit mir: Was müssen wir denn machen? Kommen wir vielleicht auch ohne Kortison hin? Das sind trotzdem schwere Asthmatiker, sie sind unbefriedigend therapiert, aber nicht in

dem Sinne, wie Sie schreiben, das wäre eine unzureichende Therapie. Das ist eine Therapie, die mit den Patienten besprochen ist, die nicht zu dem gewünschten Effekt geführt hat, aber deswegen eben nicht unzureichend ist.

Wir sind als niedergelassene Lungenärzte oder auch als Allgemeinmediziner natürlich an die vorhandenen Leitlinien gebunden, und wir haben Leitlinien, die sich widersprechen. Wir müssen überlegen: Gehen wir nach GINA, geben wir zum Beispiel Montelukast bei einem Therapieschweregrad nach GINA von 3, 4 oder 5, oder handeln wir nach dem, was der G-BA sagt, wir müssen bzw. dürfen beim leichten bis mittelschweren Asthma Montelukast geben, müssen es aber in dem Moment, da der Zustand schlechter wird, wieder absetzen? Das heißt, wir müssen immer individuell mit dem Patienten entscheiden. Wir können fragen, warum das Montelukast beim mittelschweren Asthmatiker wirkt, es aber, wenn sein Zustand dann noch schlechter wird, nicht mehr wirkt, sodass wir es ihm wegnehmen. Das heißt, wir müssen tatsächlich patientenindividuelle Entscheidungen treffen; dazu müssen wir quasi von einem schönen Raum wie hier zurück ins Sprechzimmer gehen und mit den Patienten darüber diskutieren.

Deswegen ist es immer so eine Geschichte, wenn man fragt: Warum ist die Therapie nicht schon früher eskaliert, oder hätte man noch eskalieren können? Die Patienten sagen: Ich bin unzufrieden mit meinem Asthma, ich kann mich nicht mehr richtig belasten – wir haben ja auch noch die nicht medikamentösen Therapiemaßnahmen –, aber ich will kein Kortison. Deswegen hat man natürlich nach oben noch eine Möglichkeit, aber sie schöpft man halt nicht aus, wenn es im Gespräch zwischen Arzt und Patient so sein soll.

Als schwierig empfinde ich auch das Thema Eskalation und Exazerbation. Ich bin selber auch Studienarzt, wir haben ein Studienzentrum dabei, wir sehen also auch die neuen Präparate, und wir sehen diese Patienten extrem früh; denn sie rufen bei jeder Kleinigkeit an und kommen außerordentlich schnell, was manchmal in der täglichen Praxis auch schön wäre, damit wir die Patienten quasi vor der Exazerbation sehen und eine Eskalation durchführen können, damit es nicht zu einer Exazerbation kommt. Das heißt, die Begrifflichkeit, was noch Eskalation und was bereits Exazerbation ist, verschwimmt in der Klinik, vor allen Dingen im Rahmen von Studien, weil diese Patienten anrufen und sagen: „Mein Peak-Flow ist heruntergegangen. Soll ich schon kommen oder nicht?“ Das heißt, sie warten nicht immer bis zum nächsten regulären Besuch, sondern kommen auch manchmal eher, und dann haben wir eine Eskalation. Wenn sie zwei Wochen warten würden, vielleicht auf einen Termin in der Praxis, dann hätten sie eine Exazerbation. Also ist das immer eine schwierige Sache, wenn man den Patienten im Vordergrund sieht.

Ich wollte auch noch einmal auf die Frage eingehen, welche sonstigen Therapiemöglichkeiten es gäbe. Herr Bergmann hat natürlich Geschichten erzählt, die wir heute nicht mehr machen. Wir haben natürlich noch Theophyllin-Präparate, die immer wieder einmal da sind oder dann plötzlich aus der Therapieempfehlung verschwunden sind. Aber wir greifen natürlich nach jedem Strohalm und gucken dann durchaus nicht immer nach Schema Fragen, indem wir sagen, wir behandeln sie zwei Monate, drei Monate, sondern wir gucken: Ist das Befinden des Patienten meinetwegen im Rahmen seiner Pollensaison schlechter geworden, müssen wir also die Behandlung mit Steroiden nur über vier Wochen machen, oder ist sein Zustand im Rahmen seiner Exazerbation oder der Kältezeit schlechter geworden, sodass wir es vielleicht etwas länger machen müssen?

In diesem Winter hatten wir relativ viele Patienten, die sozusagen aus ihrem Infekt überhaupt nicht herauskamen, manche auf niedrigem Niveau, aber sozusagen ständig mit Asthmabeschwerden zu tun hatten, während manch andere drei, vier schwerste Exazerbationen bekamen, sodass man diese Patienten länger behandeln muss. Dazu gehört nicht nur die Leitlinie, dazu gehört nicht nur, was Sie als G-BA vorgeben, sondern auch ein bisschen ärztliche Kunst, und sie hat man dann, wenn man doch ein paar Jahre in der Praxis ist und auch schon ein wenig graue Haare bekommen hat, sodass man dann quasi aus allem schöpfen kann. Wir haben natürlich ein paar Möglichkeiten, aber freuen uns, wenn wir auf die letzte Möglichkeit, die wir haben, nämlich das Kortison als systemisches Medikament, so lange wie möglich verzichten können oder, wenn wir es gegeben haben, jetzt vielleicht verzichten können, denn ich bin der festen Überzeugung, dass wir für die etwa 5 bis 10 Prozent der schweren Asthmatiker, die wir haben – das ist ja nicht die ganz große Gruppe –, im Laufe der nächsten Jahre immer mehr Medikamente haben werden, bei denen sozusagen der Schlüssel zum Schloss passt und wir sagen können: Okay, die können wir damit behandeln, und damit brauchen wir nicht mehr die großen Nebenwirkungen des Kortisons. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Schultz. Graue Haare kriegen wir auch. Das ist also kein Spezifikum der ärztlichen Praxis. – Herr Köhler, Patientenvertreter, dann Frau Müller, Frau Bickel, Frau Wieseler und Herr Professor Lommatzsch. – Bitte schön, Herr Köhler.

Herr Köhler: Tatsache in Deutschland ist, dass die häufigste Kündigungsgrundlage in der freien Wirtschaft Krankheit ist. Als Patientenvertreter frage ich einmal, was von den Klinikern bei schwerkranken Asthmatikern in der Dauertherapie als ethisch angesehen wird, in welcher Dosierung man dann OCS ethisch ärztlich vertreten kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lommatzsch, das machen Sie? – Dann können Sie Ihre Wortmeldung sofort mit abarbeiten.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGP/DGAKI): Dann kann ich die gleich mit erledigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Dann sind wir ja schon beim nächsten Punkt. Dann eskalieren wir unser Vorgehen.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGP/DGAKI): Die Frage, welche OCS-Dosis ethisch vertretbar ist, ist natürlich extrem schwierig. Aus meiner Sicht sollte man versuchen, um jeden Preis unterhalb der Cushing-Dosis zu bleiben. Das ist meine Meinung; das ist aber nichts Neues. Aus meiner Sicht kann man mehr als 7,5 mg in der Dauertherapie nicht vertreten, weil man zwar das Asthma unter Kontrolle bekommt, aber dem Patienten andere Erkrankungen neu produziert, die ihn dann wieder vom Berufsleben fernhalten. Wenn die Patienten anschließend im Rollstuhl sitzen, können sie halt auch nicht mehr richtig zur Arbeit gehen, weil sie Frakturen haben. Eine Definition von ethisch vertretbaren OCS-Dosen gibt es aus meiner Sicht nicht. Aber für mich ist der Grenzwert 7,5 mg; darüber ist es für mich nicht vertretbar.

Meine Wortmeldung war noch einmal für die Kollegin vom IQWiG bestimmt. Sie sieht ja in ihren formalen Unterlagen, dass wir verschiedene Optionen für diese Patienten haben und dass die GINA natürlich auch sagt, dass wir verschiedene Optionen haben. Aber die GINA sagt ebenso – dies sehen wir auch so –, dass wir im Prinzip vor einem Werkzeugkasten stehen und darin unterschiedliche Gerätschaften haben, die wir anwenden können, die wir aber

naturgemäß nicht jedem geben können. Das ist sozusagen damit vergleichbar, dass Sie angesichts von Kreuzschraubenzieher, normalem Schraubenzieher und Inbusschlüssel auch nicht sagen können, nur deshalb, weil ich im Kasten Inbusschlüssel habe, Kreuzschraubenzieher und verschiedene andere Schraubenzieher, kann ich das auf jede Öffnung anwenden. Vielmehr habe ich einen Werkzeugkasten und muss individuell zu demjenigen Werkzeug greifen, das passt. Deshalb ist das Argument nicht in Ordnung, dass man sagt: Sie haben doch einen Werkzeugkasten, nutzen Sie bitte alle Schlüssel, die darin sind. Wir können als Kliniker nur diejenigen Schlüssel nehmen, die zum Schloss passen, und das muss man in der klinischen Praxis sehen. Deshalb kann man nicht formal immer auf den Werkzeugkasten verweisen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Müller, dann Frau Bickel, Frau Wieseler und Frau Grell.

Frau Dr. Müller: Ich will es kurz machen, weil eigentlich schon viel diskutiert wurde. Ich hatte eigentlich eine Nachfrage zu Ihnen, Professor Lommatzsch, zu Beginn und auch zu dem, was Sie jetzt gesagt haben. Außerdem möchte ich noch einmal ganz kurz auf etwas zurückkommen, was Herr Mayer angesprochen hatte, nämlich die Frage: Was wurde gemacht, bevor es Reslizumab gab?

Sie haben gesagt, Professor Lommatzsch, Tiotropium sei für viele Patienten problematisch, für manche sei es wirksam, aber es komme nicht für viele infrage; Omalizumab sei aufgrund der Zulassung sozusagen sehr eingeschränkt anwendbar. Außerdem hatten Sie am Anfang gesagt – korrigieren Sie mich –, dass mindestens 10 bis 20 mg in der Eskalation des Steroides notwendig wären, um wirksam zu sein; so habe ich das verstanden. Jetzt haben Sie gesagt, unterhalb der Cushing-Schwelle, also unterhalb 7,5 mg in der Dauertherapie, genau – ich hatte das auf die Eskalation bezogen –, und zudem, dass es heutzutage unethisch wäre, das zu machen, wenn es andere steroidfreie Optionen gäbe. Diese Option, von der Sie ja dann sprechen, ist das, worüber wir hier sprechen, nämlich Reslizumab.

Jetzt ist meine Frage einfach noch einmal: Was war, bevor es das gab, und wie können Sie sicher sein? Also, wir kennen Steroidnebenwirkungen sehr gut. Reslizumab hat ja nun auch Signale für Malignome, was nicht so ganz ohne ist, und zwar breit gestreut, nicht in bestimmten Bereichen, sondern wirklich überall. Ich frage Sie, ob Sie sicher sein können, dass all dies die Alternative einer höher dosierten Steroidtherapie unethisch macht und vor welchem Hintergrund das zuträfe. Im Grunde genommen sagen Sie ja: Man kann dann gar nicht mehr einen Vergleich angucken, weil es eigentlich jetzt schon unethisch ist.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGP/DGAKI): Zuerst will ich kurz zu den OCS-Dosen Stellung nehmen. Ich habe gesagt: Die Patienten, die bei uns ein schweres Asthma haben, haben im Mittel einen Bedarf an 10 bis 20 mg; das ist ein Mittelwert. Herr Heindl sagte völlig richtig, dass wir daneben Patienten haben, die 100 oder 150 mg brauchen; das sind natürlich ganz extreme Patienten. Es ging aber um einen Mittelwert von 10 bis 15 mg, und es war keine Eskalation, sondern eine Dauertherapie, die die Patienten brauchen, im Mittel 10 bis 20 mg; das ist ein Mittelwert. Wir haben viele Patienten, die darunter liegen, aber auch einige, die sehr weit darüber liegen. Ich habe von einem Mittelwert gesprochen, einer Dauertherapie. Das war nicht die Eskalation mit 20 mg, sondern ich habe gesagt, von der Erfahrung her laufen die Patienten im Mittel mit 15, 20 mg, wenn sie kein Biologikum bekommen.

Die zweite Frage war eben: Was haben wir früher gemacht? Das ist das, was die Kollegen auch schon sagten: Wir haben alles angewandt, was möglich war, und wir sind darüber hinausgegangen, indem wir eben Off-Label-Anträge gestellt haben. Damals haben wir oft, wenn wir Prednisolon ausgereizt hatten, wenn wir Theophyllin ausgereizt hatten, wenn Montekulast drin war, wenn alles drin ist, dann zum Beispiel Off-Label Omalizumab beantragt, obwohl es gar nicht im formalen Label war, was dann oft von der Krankenkasse abgelehnt wurde, weil es eben nicht In-Label war. Das heißt, vor der Zeit der Anti-Interleukin-5-Biologika haben wir alles gemacht, was geht, und sind auch bis in den Off-Label-Bereich gegangen, sind aber natürlich trotzdem oft gescheitert, weil das alles nicht half.

Was ich noch kurz dazu sagen will, ist auch schon angekommen: Für jene einzelnen Patienten, die dann sozusagen nur noch die Option der Anti-Interleukin-5-Therapie haben, ist es dann nicht mehr nur ein kleiner Zusatznutzen, sondern es bedeutet wirklich eine Veränderung der Lebensqualität. Ich halte es für sehr interessant, dass Patienten, die sich aufgrund ihres Bildungshintergrundes verbal sehr unterschiedlich äußern können, alle in diesem Spektrum sagen: Mein Leben hat sich geändert. Ich habe ein anderes Leben. – Es ist nicht eine kleine Verbesserung, dass sie jetzt einen Meter mehr laufen können, sondern sie sagen: Mein Leben hat sich vollständig verändert. Das heißt, wir haben hier Substanzen, die das Leben der Patienten in seiner Qualität verändern, für eine kleine Gruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Beantwortet das Ihre Frage, Frau Müller? – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe noch einmal eine Frage zur Alternative Omalizumab. Einer der Kliniker hat eben ausgeführt, dass auch nicht jeder Patient mit eosinophilem Asthma, der jetzt für die Therapie mit Reslizumab infrage kommt, dann auch für die Therapie mit Omalizumab infrage kommt. Könnten Sie da irgendwie Prozentzahlen angeben, für wie viel Prozent der Patienten Omalizumab eine Alternative für dieses Anwendungsgebiet darstellt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer beantwortet das? – Herr Bergmann.

Herr Prof. Dr. Bergmann (Allergie-Centrum Charité): Nein, das ist nicht zu vergleichen. Omalizumab ist für das allergische Asthma bestimmt. Da spielen die Eosinophilen keine Rolle. Diese Menschen haben seit Kindheit ihr Asthma, hatten erst einen Heuschnupfen und kommen dann in das allergische Asthma hinein. Das ist eine spezielle Gruppe; sie bekommen nicht Anti-IL-5. Der Anti-IL-5-Patient ist eher derjenige, der sein Asthma erst mit 40, 50 Jahren bekommen hat, der gar keine Allergie und kaum Sensibilisierungen hat, sodass hier zwei Gruppen auseinandergehen. Daneben haben wir noch andere Gruppen, für die wir noch gar keine Medikamente haben. Da denke ich an das leukozytäre Asthma oder das Gewichtsasthma. Das ist also nicht zu vergleichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Bickel.

Frau Bickel: Habe ich das jetzt richtig verstanden, dass Omalizumab für die Patienten im Fall eosinophilen Asthmas keine Alternative darstellt?

Herr Prof. Dr. Bergmann (Allergie-Centrum Charité): Ja, das haben Sie richtig verstanden. Das sind zwei Gruppen, die von der Indikation her zu trennen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann machen wir weiter. – Frau Wieseler und dann Frau Grell.

Frau Dr. Wieseler: Herr Lommatzsch, vielen Dank für das Bild mit dem Werkzeugkasten. Ich glaube, wenn wir das am Anfang gehabt hätten, wäre die Diskussion einfacher gewesen. Man kann es meines Erachtens tatsächlich so sehen, dass auch in den Guidelines in Stufe IV und V eine Reihe von Werkzeugen angeboten wird, die eben abhängig vom jeweiligen Patienten eingesetzt werden. Genau das ist in der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit dieser patientenindividuellen Eskalation abgebildet. Ich meine, da sind wir überhaupt nicht auseinander. Es gibt eben diese verschiedenen Optionen, die abhängig von den Charakteristika der Patienten eingesetzt werden sollen.

Unser Problem besteht darin, dass sich in den Studien, die uns vorliegen, keine Werkzeuge befanden. Wir haben als einziges Werkzeug in der Studie, das eingesetzt wurde, das OCS. Deshalb konzentriert sich die Diskussion hier derart auf das OCS, weil nämlich die Behandlung mit Omalizumab und Tiotropium in der Studie nicht stattgefunden hat; das stand aus dem Werkzeugkasten nicht zur Verfügung. Jetzt dreht sich die ganze Diskussion hier um folgende Frage: Ist der Schraubenzieher OCS als Eskalation angewendet worden, oder wurde er ausschließlich in der Exazerbationsbehandlung verwendet? Wie gesagt, wir haben die Studie so eingeschätzt, dass eben dieser Werkzeugkasten nicht zur Verfügung stand und deshalb diese Studie nicht geeignet ist, die Fragestellung zu beantworten.

Ich habe noch eine Frage an das Unternehmen. Sie haben für die Studie 3082 Daten vorgelegt, in denen Sie sagen, dass von den Patienten in dieser Studie mehr als 50 Prozent für Omalizumab geeignet sind. Entsprechende Daten haben Sie für die zweite Studie nicht vorgelegt. Wie viel Prozent aus der Studie 3083 sind für Omalizumab geeignet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Erstens Herr Professor Lommatzsch zum Werkzeugkasten und zweitens der pU zur Studie.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGP/DGAKI): Grundsätzlich ist es so, dass vielleicht nicht alle Werkzeuge darin lagen. Aber hier muss man sehen: Das ist eine Klientel von Patienten, die Herr Bergmann schon gerade beschrieben hat. Es sind Patienten, die typischerweise nicht das klassische allergische Asthma aus der frühen Kindheit haben, sondern es sind Patienten, die ein eosinophiles Asthma haben. Bei diesen Patienten sind diese anderen Werkzeuge selten einzusetzen. Wenn Sie eine Studie nehmen, bei der sozusagen das eine Werkzeug im Kasten ist und die anderen, die selten zum Einsatz kommen, nicht darin sind, dann bildet dieser Werkzeugkasten trotzdem für die meisten Patienten die Realität ab. Sie können natürlich sagen, für die einzelnen Wenigen hätte man noch einen Schraubenzieher darin haben können. Aber für das Gros der Patienten war dieser Werkzeugkasten in der betreffenden Situation richtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer antwortet für den pU? – Ja, Herr Jünemann.

Herr Dr. Jünemann (Teva): Zur Frage der Teilpopulation, die für IgE infrage kommt: Sie hatten hier die Daten für die Studie 3082 zitiert. Für die Studie 3083 wurden die IgE-Daten nicht erhoben; deswegen kann ich hierzu keine Zahl nennen.

Bei der Abschätzung der Population ist aber zu berücksichtigen, dass hier die Werte eben bedeuten: Die Patienten hatten einen gewissen IgE-Titer, entsprechend dem Gewichtskorri-

der. Das heißt natürlich noch nicht, dass sie alle dann auch klinisch im Sinne der Zulassung automatisch geeignet wären. Den Fakt, dass eben noch eine ganze Reihe von weiteren Voraussetzungen dann tatsächlich zum Tragen kommt, hatte Herr Professor Bergmann ja schon betont. Aus epidemiologischen Daten wissen wir, dass etwa 20 bis 25 Prozent der Patienten, die ja eigentlich, wie dargestellt, von der Indikation her unterschiedlich sind, einen solchen Überlappungsbereich darstellen, in dem es sowohl allergische Genese des Asthmas wie auch eine eosinophile Beteiligung gibt, die also sozusagen aus epidemiologischer Sicht theoretisch eine solche Teilpopulation wären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe noch eine Nachfrage, weil das eben nicht beantwortet worden ist: Was macht der pU, um das auch von den Zulassungsbehörden adressierte Malignitätsrisiko zu überprüfen? Darauf hätte ich gern noch eine Antwort. Kann das jemand jetzt ad hoc machen? Dann würde ich nämlich gern in der Rednerliste fortfahren, weil wir hier einfach einmal einen Cut machen müssen. – Bitte schön.

Herr Dr. Jünemann (Teva): In den placebokontrollierten Studien gab es ein statistisch nicht signifikantes Signal von 0,58 versus 0,27 Prozent, was Malignome angeht. Auch in der Open-Label-Extension-Studie sind Malignome beobachtet worden. Da hier keine Placebovergleichsgruppe zur Verfügung steht, wurde dies mit einem Datenregister von vergleichbaren Patienten gegengerechnet, und auch hier gab es kein statistisch signifikantes Signal. Trotzdem ist dies natürlich eine Sache, die sehr ernst zu nehmen ist und die wir auch mit großer Sorgfalt beobachten. Wir haben alle Daten der EMA vorgelegt, die zu einer positiven Nutzen-Risiko-Bewertung gekommen ist, im Rahmen des Risk-Management-Planes aber natürlich weitere Daten erwartet, die erhoben werden. Das ist eine PAST-Studie, deren Protokoll am 13. Februar 2017 an die EMA übermittelt worden ist, in der dies systematisch verfolgt werden wird. Weiterhin werden Sicherheitsdaten aus laufenden Phase-III-Programmen natürlich auch zur Beurteilung dieses Risikos mit herangezogen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Jetzt Frau Grell, Herr Schultz, Herr Kannies, Frau Bickel, und dann müssen wir irgendwann zu Potte kommen. – Frau Dr. Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Ich habe drei Fragen, darunter eine relativ einfache. Vielleicht könnte mir der pU erklären, was in der Fachinformation mit „Eosinophilie im Blut größer gleich 400 hoch minus eins“ gemeint ist.

Die zweite Frage richtet sich mehr an die klinisch tätigen Kollegen: Die Atemwegsliga hat darauf hingewiesen, dass die Leitlinien Sputum-guided Treatments enthalten. Was machen Sie in der Klinik? Beide Hersteller haben hier, ohne dass man das wirklich rational ableiten kann, unterschiedliche Werte angesetzt, was die Eosinophilenanzahl angeht. Wie gehen Sie damit um?

Die dritte Frage: Wenn man sich in der Fachinformation einfach einmal die Nebenwirkungen ansieht, erscheint die Verträglichkeit unterschiedlich. Deckt sich das mit Ihren ersten Erfahrungen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer beginnt? – Der pU. Bitte schön, Herr Jünemann.

Herr Dr. Jünemann (Teva): Die erste Frage bezog sich auf die Fachinformation. Wenn ich Ihre Frage richtig verstanden habe, wollten Sie wissen, warum in der Fachinformation „400 Zellen je Mikroliter hoch minus 1“ steht. „Mikroliter hoch minus 1“ als andere Schreib-

weise für „eins durch Mikroliter“ heißt ja nichts anderes als 400 Zellen pro Mikroliter. Möglicherweise im Sinne der besseren Verständlichkeit für nicht mathematisch geübte Personen sollte man das redaktionell vielleicht lieber in „durch Mikroliter“ umarbeiten. Wir werden das sicherlich gerne aufgreifen. Es ist zwar richtig, aber möglicherweise führt es zu Verwirrung. Es sollte ein kleines Ding sein, das entsprechend in der nächsten Version dann auch anders dargestellt zu haben.

(Zuruf: Und der Wert, worin er begründet ist!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, das ist klar. Das geht jetzt an die Kliniker. – Herr Bergmann oder Herr Lommatzsch, wer macht es? – Herr Bergmann.

Herr Prof. Dr. Bergmann (Allergie-Centrum Charité): Ich beantworte die Frage nach der unterschiedlichen Zahl der Eosinophilen: Bei den Nucala haben wir 140 Zellen pro Mikroliter, jetzt bei den neuen 450. Das ist einfach zu beantworten. Bei Reslizumab wird es in der Dosierung nach Körpergewicht gegeben. Das heißt, hier haben wir eine deutlich höhere Dosierungsmöglichkeit, die dann auch höhere Zellzahlen reduziert, sodass sie dort zur Wirkung kommt, während wir bei dem Nucala -Anti- IL-5-Präparat mit nur 100 mg pro Monat wirklich nur niedrigere Eosinophilenzahlen abdecken können. Die Differenz liegt also in der unterschiedlichen Ausgangslage des Patienten.

(Zuruf: Die Sputum-Frage!)

Sie hatten nach dem Sputum gefragt. – Die Zahl von Eosinophilen im Sputum repräsentieren durchaus die Zahlen der Eosinophilen im Blut, sodass wir die Zahlen im Sputum nicht brauchen; vor Jahren haben wir das einmal gemacht. Aber das brauchen wir nicht.

(Herr Dr. Heindl [Pneumologische Praxis Gauting]: Und sie sind
in der Praxis überhaupt nicht zu machen!)

– Zudem ist das sehr schwierig durchzuführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Heindl hat dazwischengerufen – ich sage dies, damit wir es protokollieren können –, sie seien in der Praxis überhaupt nicht zu machen.

(Herr Dr. Heindl [Pneumologische Praxis Gauting]: Entschuldigung!)

– Ordnung muss sein. Aber wir haben es ja jetzt wieder in einem geordneten Rahmen. – Frau Dr. Grell, war das okay?

Frau Dr. Grell: Ja. Wir legen ja sonst so viel Wert auf Leitlinien. Warum steht das in Ihrer Leitlinie? Das steht in GINA drin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Heindl.

Herr Dr. Heindl (Pneumologische Praxis Gauting): Das frage ich mich auch oft. Aber – –
(Heiterkeit)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Siehst du! Wir auch!

Herr Dr. Heindl (Pneumologische Praxis Gauting): Aber wissen Sie, Sie kennen ja den Elfenbeinturm. Da werden viele Dinge entschieden, die Sie in der Praxis – – Sie werden ja nicht danach gefragt.

Ich stelle Ihnen die Gegenfrage: Was glauben Sie, wie schwierig das zu machen ist? Ich sage Ihnen einmal, wie das funktioniert: Da kommt ein Laborfahrer, der einmal am Tag das Material für das Labor bei Ihnen abholt. In der Klinik wird das aufgearbeitet oder aufbereitet und ist sofort im Labor; bei mir kommt er und fährt das Ganze über die Autobahn nach Augsburg. Das sind schätzungsweise 70 km. Jetzt überlegen Sie sich: Der Laborfahrer, der im Sommer eine ganze Region abklappert, hat eine Kühltruhe im Wagen, und so wird das Ganze transportiert. Es ist unmöglich, dies aus der Praxis so zu machen, es geht nicht. Zudem brauchen Sie bestimmte Labore. – Es ist also in der Praxis nicht realisierbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es müffelt bis hierher; aber bitte, Frau Grell, vertiefen Sie jetzt nicht die Transportprobleme im Raum Augsburg. Das kann Stau im Sommer, das kann Glatteis im Winter sein, manchmal kippt er auch die Böschung herunter. Darauf kommt es am Ende nicht an.

Über Elfenbeintürme können wir uns unterhalten. Was mich an Ihrer Äußerung nur freut, Herr Heindl: Sie hatten eben gesagt, der G-BA ist ein Stück weit weg von der Versorgungspraxis. Wenn es dann die Fachgesellschaften, die die Leitlinien ausarbeiten, auch sind, dann sind wir ja schon wieder in guter Gesellschaft. – Frau Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Sie haben in Ihrer Stellungnahme so erfrischend geschrieben, Herr Heindl, dass es Ihnen ums schwere Asthma geht. Die Frage ist: Welche Bedeutung haben für Sie eigentlich die Eosinophilen? Dass diese Untersuchung des Sputums fernab von validierten Bestimmungsmethoden ist, brauchen wir hier gar nicht zu diskutieren; da gebe ich Ihnen ja völlig recht. Dass GINA es fordert, ist ja auch spannend. Aber die Frage ist: Gucken Sie überhaupt noch auf die Zahlen, oder sind sie völlig irrelevant?

Herr Dr. Heindl (Pneumologische Praxis Gauting): Selbstverständlich gucke ich darauf; das sagte ich vorher auch. Ich bin ja mittlerweile froh, bei diesen schwerkranken Patienten Eosinophile zu finden. Sie müssen sich einmal angewöhnen, ein Screening-Verfahren auch in der Praxis zu machen. Das heißt, bei allen schweren obstruktiven Atemwegserkrankungen bestimmen Sie ein Alpha-1-Antitrypsin, bestimmen Sie die Absolutzahl Eosinophile und machen Sie die Allergiediagnostik, damit Sie wissen, was Sie haben. Wenn Sie dann einen dieser schwerstkranken Patienten finden, der Eosinophile erhöht hat, sind Sie froh, eine Therapieoption anzubieten; denn dafür ist jetzt etwas da. Wenn ich dann noch weiß, dass ich das Sputum nicht aufarbeiten muss, sondern quasi ein Aliud im Blut habe, dessen Aussagekraft durch Studien bestätigt ist – ja, was will ich denn noch mehr?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Lommatzsch.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGP und DGAKI): Ich muss nur ganz kurz ergänzen, dass GINA das Sputum nicht fordert; das ist keine korrekte Aussage, bei allem Respekt. Es ist so, dass bei GINA steht, dass man es im Sputum bestimmen kann oder im Blut bestimmen kann. Es ist eine Option; es ist keine Forderung nach Sputum.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Das ist meines Erachtens jetzt nicht der zentrale Punkt, ohne jetzt etwas abwürgen zu wollen. – Herr Schultz, Herr Kannies, Frau Bickel und dann die Zusammenfassung.

Herr Dr. Schultz (Pneumologische Praxis Berlin): Ich verspreche, dass ich mich nur ganz kurz äußere. Ich wollte nur zu den Damen von der KBV noch etwas sagen, welche Therapiemöglichkeiten wir hatten. Ich habe vorhin die Sache mit dem Schlüssel und dem Schloss erwähnt; Herr Professor Lommatzsch hat daraus die Kiste gemacht, den Werkzeugkasten, und jetzt komme ich zur Kreissäge.

Ich habe noch Zeiten miterlebt, als Patienten mit schwerem Asthma Zytostatika bekamen, Zellgifte, Endoxan, weil wir nicht mehr wussten, wie wir sie behandeln sollten. So ganz lange, Herr Lommatzsch, liegt die Zeit der Thermoplastie beim schweren Asthma auch noch nicht zurück. Das heißt, da wurden Patienten von innen per Bronchoskop sozusagen verglüht oder durch Hitzeverfahren behandelt. Das sind Extremvarianten der Behandlung, Ausdruck der Hilflosigkeit der Mediziner beim schweren Asthma, so würde ich fast sagen. Deswegen sind wir froh, wenn wir darauf quasi nicht zurückgreifen müssen. Also, auch da gab es schon immer noch ein paar extreme Therapiemöglichkeiten, auf die wir aber bitte nicht mehr zurückgreifen wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist, glaube ich, auch nicht der Punkt. Der Punkt ist doch derjenige, dass wir hier den Mehrwert eines neuen Wirkstoffes in irgendeiner Form beurteilen müssen, und da müssen wir gegenüberstellen, was die zVT bis dato gewesen ist, bevor das Zeug vom Himmel gefallen ist. Dass es dafür kein allgemeingültiges Rezept derart gibt, dass man sagt, 100 mg Kortison rein, bis die Leute dann am Ende im Rollstuhl hereingefahren werden, ist doch ganz klar. Deshalb haben wir auch drei verschiedene Eskalationsstufen definiert und haben innerhalb dieser Eskalationsstufen unterschiedliche Wirkstoffe formuliert, gegebenenfalls dann eben in Kombination mit OCS, und darum geht es doch nur.

Es geht hier um die Frage: Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat umgesetzt worden? Dass dies nicht nach Schema F gehen kann, dass man die Leute nicht in ethischer Weise in irgendeiner Form „kaputtbehandeln“ darf, darum geht es doch gar nicht. Die Fragestellung zielte doch gerade darauf ab, diese Feindifferenzierung hinzubekommen, damit wir eben sagen können, ob es, wenngleich das IQWiG gesagt hat, es sei nicht umgesetzt, möglicherweise doch umgesetzt worden ist. Vor diesem Hintergrund – ich sage dies nur, damit wir uns hier nicht auf ein Level begeben, angesichts dessen Sie dann nachher herausgehen und grummeln, die wollen da jetzt 100 mg Kortison geben – geht es hier wirklich darum, Folgendes herauszuarbeiten, und das ist, glaube ich, gelungen, indem eben gesagt worden ist: Die bisherigen Therapieoptionen stoßen irgendwo an ihre Grenzen, und da kann man nicht einfach alles obendrauf und alles gleichzeitig geben. – Das mache ich beim Heimwerken; deshalb bleiben bei mir auch die Bilder nicht hängen. Ich nehme immer alles aus dem Werkzeugkasten, aber das ist eben auch nicht immer zielführend. Aber meine letzte Bemerkung soll diese Anhörung natürlich nicht zusammenfassen. – So, und jetzt Herr Kannies und Frau Bickel.

Herr Dr. Kannies (Gemeinschaftspraxis Reinfeld): Es ist eigentlich nur ein ganz kurzer Hinweis: Die patientenoptimierten Therapien sind auch im Rahmen dieser beiden Studien so durchgeführt worden, wie sie zum damaligen Zeitpunkt verfügbar waren; mehr gab es damals nicht. Von daher ist sie ja durchaus durchgeführt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich würde doch gerne diesen Widerspruch mit Omalizumab aufklären. Auf der einen Seite habe ich jetzt von den Klinikern gehört, das ist keine Therapiealternative; der Hersteller sagt aber, 50 Prozent kommen dafür infrage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): In der einen Studie; bei der zweiten kann er es nicht quantifizieren.

Frau Bickel: Er kann es nicht quantifizieren. Da möchte ich jetzt gerne doch noch einmal von den Klinikern hören – – Sagen wir es einfach so: Ich empfinde es jetzt als Widerspruch. Klären Sie mich doch noch einmal in Bezug auf Omalizumab auf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte Frau Bickel aufklären? – Herr Bergmann.

Herr Prof. Dr. Bergmann (Allergie-Centrum Charité): Ich verstehe den Widerspruch nicht. Ich versuche es noch einmal ganz kurz: Derjenige, der ein allergisches Asthma mit dem Nachweis einer Allergie gegen ein ganzjähriges Allergen hat, also nicht etwa Pollen oder etwas anderes, sondern Schimmelpilz oder Katze oder etwas anderes Ganzjähriges, und der ein erhöhtes IgE hat, der nicht raucht, nicht ein bestimmtes Gewicht überschreitet und der nicht in einem bestimmten Altersbereich ist, kann Anti-IgE bekommen, wenn er auch Exazerbationen hat usw. Der andere Patient ist derjenige, der ein nichtallergisches Asthma hat, ein Asthma, das in der Regel eben erst im späteren Lebensalter aufgetreten ist, der ein normales IgE hat, der keine Sensibilisierung hat, die von klinischer Bedeutung ist, der eine erhöhte Anzahl von Eosinophilen hat und der in den letzten zwölf Monaten mindestens zwei Exazerbationen mit dem Einsatz von oralen Steroiden hatte. Das sind zwei verschiedene Gruppen. Es kann Überlappungen bei Patienten geben, die sozusagen zunächst ein allergisches Asthma hatten, bei denen aber im Laufe ihres Lebens diese Allergie nicht mehr von Bedeutung ist, sodass es dann quasi ein Mischasthma ist, wobei die nichtallergische Komponente die größte Bedeutung hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, aber da stellt sich für mich als unbefangenen Betrachter die Frage, ob der pharmazeutische Unternehmer in der 3082er-Studie die falsche Population eingeschlossen hat; denn er hat ja gesagt, 50 Prozent sind dann entweder diese sehr seltenen Mischasthmafälle, die Sie jetzt beschreiben, die aber nach dem, was Sie eben vorgetragen haben, die Versorgungsrealität nicht abbilden. Es ist vom pU eben klipp und klar auf Frage von Frau Wieseler gesagt worden: In der 3082er sind eben 50 Prozent der Patienten, die sich für die Alternative eignen, und in der 3083er ist es nicht quantifizierbar.

Das ist der Widerspruch, den Frau Bickel anspricht. Das Erste klang ja ganz plausibel, wenn nicht die Antwort des pU auf die Frage von Frau Wieseler gewesen wäre. – Wer möchte? – Ja, Herr Leyck Dieken.

Herr Dr. Leyck Dieken (Teva GmbH): Ich fasse mich ganz kurz. Erstens. Das ist nicht die Aussage, die wir hier in der Studie gemacht haben; vielmehr haben wir die IgE-Werte gemessen. Wie Herr Lommatzsch bereits dargestellt hat, kommen weitere Konsiderationen dazu, ob Omalizumab einsetzbar gewesen wäre oder nicht. Die IgE-Werte alleine haben diese Prozentangabe gegeben. Das ist nicht eine Prozentangabe zur Indikationsstellung für diese Gabe. – Zweitens sage ich kurz: Wir haben eben nicht zwei Mabs in einer Studie verbinden wollen; dies zum Thema Werkzeugkasteneinschränkung.

(Herr Prof. Dr. Lommatzsch [DGP/DGAKI]: Kann ich ganz kurz noch etwas dazu sagen? – Verzeihung!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt machen wir es einmal Reihe nach: Frau Wieseler, dann Herr Lommatzsch.

Frau Dr. Wieseler: Also, Sie haben bei dieser Auswertung das IgE und das Gewicht berücksichtigt; Sie bezeichnen das als Omalizumab illimitable. Es mögen weitere Kriterien hinzukommen. Das wird aber sicherlich diesen Prozentsatz nicht auf Null fahren. Ich meine, wir haben ja eben – ich glaube, Herr Lommatzsch war es – aus epidemiologischen Studien zitiert, dass es eine ungefähr 20-prozentige Überlappung in diesen Patientenpopulationen gibt. Das schließt sich also nicht aus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann sind wir jetzt bei 20 Prozent. – Jetzt Herr Lommatzsch, bitte.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGP/DGAKI): Genau das ist der Punkt, dass wir hier nämlich Gesamt-IgE-Werte haben. Wir brauchen ein spezifisches IgE, wir brauchen ein perenniales, relevantes Allergen, und deswegen können wir nicht sagen, wie viel Prozent von diesen 50 Prozent infrage kommen. Das wird ein Bruchteil davon sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Niemand mehr? – Gut. Wer fasst zusammen? – Möchten Sie, Herr Leyck Dieken? Viel Spaß. – Nein, die entscheidende Frage ist ja bereits zur zVT – –

Herr Dr. Leyck Dieken (Teva GmbH): Herr Professor Hecken, Herr Müller, meine Damen und Herren, herzlichen Dank für die offene, meines Erachtens um die Dreh- und Angelpunkte kreisende Diskussion, die von Anfang an gut herausgearbeitet gewesen sind.

Ich glaube, Sie haben das noch einmal gut gesagt: Es gibt verschiedene Eskalationen der Asthmatherapie. Die Patienten waren durchschnittlich in beiden Studien über 18 Jahre behandelt. Es ist mir wichtig, hier noch einmal zu betonen, dass in dieser langen Patientenkarriere der angesprochene Werkzeugkasten natürlich bereits mehrfach durchwandert wurde. Ich halte es für nachvollziehbar, dass wir eine nicht zugelassene Therapie wie Tiotropium damals nicht anbringen konnten und einen zweiten Antikörper ebenfalls nicht in die Studie genommen haben, um dort eine Klarheit der Antikörperwirkung zu haben. Dennoch sahen wir meines Erachtens Patienten vor uns, die an sich therapeutische Erfahrung mit dem bisherigen Arsenal hatten.

Wir haben zweitens mit dem Thema 400 Eosinophile, so meine ich, einen Cut-Off-Wert genommen, der sehr gut validiert ist und bei dem wir davon ausgehen, dass er als Prädiktor für Exazerbationen bei schwerem Asthma eben auch publiziert und belegt ist. Daher haben wir meines Erachtens hier über die wichtigen Fragen diskutiert.

Reslizumab beeinflusst das Entzündungsgeschehen grundlegend, stellt eine neue Therapieoption für einen sehr umschriebenen Kreis von Patienten mit schwerem Asthma dar und zeigt nach unserer Meinung in der Zulassungspopulation einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie. Dieser Effekt zeigt sich sowohl im Bereich der Lungenfunktion – wir haben nämlich 130 ml mehr FEV1 –, er zeigt sich in der Asthmakontrolle bei 39 Prozent Verbesserung, er zeigt sich in der Lebensqualität der Patienten, was uns an dieser Stelle noch einmal wichtig ist zu betonen; denn dort

gibt es mittlerweile wirklich die vielen von den Klinikern gern geschilderten klaren Äußerungen, egal aus welcher sozialen Schicht, und er zeigt sich in der Verminderung von Krankenhauseinweisungen und Notfallaufnahmen sowie ungeplanten Arztbesuchen um circa 40 Prozent. Wir werden dieses Medikament, wie Sie sehen, sehr gezielt gelabelt einsetzen. Das wird von wenigen Fachleuten bei einer sehr umschriebenen Indikation getan werden, die, wie auch in der Population und von allen Beteiligten in der Runde bestätigt, eine sehr umschriebene Population sein wird, und ich glaube, dass die Angelpunkte hier heute miteinander diskutiert wurden.

Ich danke Ihnen sehr für die Möglichkeit dieser Anhörung. Im Namen von Teva bedanken wir uns sehr für den heutigen Morgen. – Danke vielmals, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank an alle, die sich an der Diskussion beteiligt haben, insbesondere herzlicher Dank an die Kliniker.

Wir werden das, was jetzt hier auf den Tisch gelegt worden ist, selbstverständlich noch einmal hinsichtlich der Frage zu beurteilen und zu wägen haben, ob zVT umgesetzt ist oder nicht, und werden dann die daraus abzuleitenden Folgerungen zu ziehen haben. – Ich fand es spannend und sage vor diesem Hintergrund noch einmal Dank an Sie alle. Wir schließen die Anhörung an dieser Stelle.

Schluss der Anhörung: 12.53 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2017-01-15-D-271 Reslizumab

Stand: Juni 2016

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Systematische Recherche:	253
Indikation:	253
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	254
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse	264
Cochrane Reviews	268
Systematische Reviews	275
Leitlinien	278
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	286
Anhang:	288
Literatur:	291

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation Asthma durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 18.04.2016 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1044 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 9 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

Zugelassen als Add-on-Therapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Übersicht zVT, Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

Abkürzungen:

AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

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

Reslizumab

„als Zusatzbehandlung von schwerem eosinophilem Asthma“

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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

siehe Übersicht II Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet:

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

Nicht angezeigt

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

Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) - Anlage XII / Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
 - Fluticasonfuroat/Vilanterol (Beschluss vom 30. März 2014)

Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) - Anlage IV:
 - Therapiehinweis zu Omalizumab (Beschluss vom 23. Februar 2011)

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

siehe Evidenzsynopse

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Reslizumab	CINQAERO wird angewendet als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist (siehe Abschnitt 5.1).
Beta-2-Sympathomimetika (inhalativ; kurzwirkend) (SABA)	
Salbutamol R03AC02 Salbutamol CT	Zur Verhütung und Behandlung von Atemwegserkrankungen mit reversibler Obstruktion, wie z. B. Asthma bronchiale oder chronische Bronchitis. Hinweis: Eine längerfristige Behandlung soll symptomorientiert und nur in Verbindung mit einer entzündungshemmenden Dauertherapie erfolgen. (FI Salbutamol CT, Stand 04/2015)
Fenoterol R03AC04 Berotec N®	- Symptomatische Behandlung von akuten Asthmaanfällen. - Prophylaxe von belastungsinduziertem Asthma bronchiale. - Symptomatische Behandlung von Asthma bronchiale allergischer und nichtallergischer Ursache und/oder anderen Erkrankungen, die mit einer reversiblen Obstruktion der Atemwege einhergehen, z.B. chronisch obstruktive Bronchitis mit und ohne Lungenemphysem. Hinweis: - Sofern eine Dauerbehandlung erforderlich ist, soll stets eine begleitende antiinflammatorische Therapie erfolgen. (FI Berotec, Stand 09/2015)
Beta-2-Sympathomimetika (systemisch; kurzwirkend) (SABA)	
Reproterol	Zur kurzfristigen Behandlung des schweren bronchospastischen Anfalls und des Status asthmaticus.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

R03CC14 Bron-
chospasmin

(FI Bronchospasmin, Stand 02/2016)

Beta-2-Sympathomimetika (inhalativ; langwirkend) (LABA)

Salmeterol
R03AC12
Serevent®

Zur Langzeitbehandlung von Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen), wie z. B. Asthma bronchiale (anfallsweise auftretende Atemnot durch Atemwegsverkrampfung, insbesondere nächtliches Asthma), chronische Bronchitis und Blählung (Lungenemphysem).

Gleichzeitig soll beim Asthma bronchiale eine regelmäßige Therapie mit entzündungshemmenden Arzneimitteln (inhalative und/ oder orale Kortikoiden) sichergestellt werden, da Serevent kein Ersatz hierfür ist. Diese Behandlung mit Kortikoiden ist regelmäßig weiterzuführen.

Warnhinweis:

Serevent Dosier-Aerosol und Serevent Diskus sollen nicht für die Akutbehandlung eines Asthmaanfalls eingesetzt werden.

(FI Serevent ® Dosier-Aerosol, Stand 02/2015)

Formoterol
R03AC13
Formoterol CT®

- Symptomatische Langzeitbehandlung des chronischen mäßigen bis schweren Asthma bronchiale in Kombination mit einer entzündungshemmenden Dauertherapie (z. B. Kortikosteroide).
- [...]

Hinweis:

Bisher liegen keine Hinweise darauf vor, dass Formoterol eine Behandlung mit Kortikosteroiden ersetzen kann. Bei Asthma bronchiale muss Formoterol in jedem Fall mit Kortikosteroiden zur Inhalation kombiniert werden.

(FI Formoterol-CT, Stand 06/2015)

Beta-2-Sympathomimetika (oral; kurz-, langwirkend)

Terbutalin
R03AC03
Aerodur Turboha-
ler®

Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen), wie z.B. Asthma bronchiale, chronische Bronchitis und Blählung (Lungenemphysem).

(FI Aerodur Turbohaler, Stand 07/2015)

Salbutamol
R03CC02
Salbubronch®

Symptomatische Behandlung von Erkrankungen mit rückbildungsfähiger (reversibler) Verengung (Obstruktion) der Atemwege, wie z.B. Asthma bronchiale oder chronisch obstruktive Lungenkrankheit (COPD) mit reversibler Komponente.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	Hinweis SALBUBRONCH Elixier ist nur für Patienten, die nicht symptomorientiert mit inhalativen β2-Sympathomimetika behandelt werden können, geeignet. Eine Behandlung mit SALBUBRONCH Elixier sollte in Ergänzung zu einer entzündungshemmenden Dauertherapie mit Glukokortikoiden oder anderen entzündungshemmend wirkenden Substanzen erfolgen. (FI SALBUBRONCH® Elixier, Stand 02/2014)
Bambuterol R03CC12 Bambec®	Verhütung und Behandlung von Atemwegserkrankungen, die mit einer Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen) einhergehen. Hinweise zu den Anwendungsgebieten - Das Arzneimittel ist nur für Patienten, die nicht symptomorientiert mit inhalativen Beta-2-Sympathomimetika behandelt werden können, geeignet. Bei Patienten mit Asthma bronchiale sollte eine Behandlung mit Bambuterol in Ergänzung zu einer entzündungshemmenden Dauertherapie mit Glukokortikoiden oder anderen entzündungshemmend wirkenden Substanzen erfolgen. (FI Bambec®, Stand 06/2014)
Clenbuterol R03CC13 Spiropent®	Symptomatische Behandlung chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen mit reversibler Atemwegsverengung, wie z. B. Asthma bronchiale oder chronisch obstruktive Bronchitis mit und ohne Emphysem. Hinweis Spiropent Tabletten sind nicht zur symptomorientierten Behandlung des akuten Asthmaanfalls geeignet. Eine Behandlung mit Spiropent Tabletten sollte in Ergänzung zu einer entzündungshemmenden Dauertherapie mit Kortikoiden oder anderen entzündungshemmend wirkenden Substanzen erfolgen. (FI Spiropent®, Stand 03/2014)
Clenbuterol/ Am- broxol R03CC63 Spasmo Mucosol- van Saft®	Akute und chronische Atemwegserkrankungen, die mit spastischen Verengungen, veränderter Sekretbildung und gestörtem Sekrettransport einhergehen, insbesondere spastische Bronchitiden, Emphysebronchitiden und Asthma bronchiale. Hinweise zu den Anwendungsgebieten: Das Arzneimittel ist nicht zur symptomorientierten Behandlung des akuten Asthmaanfalls geeignet. Sofern eine Dauerbehandlung von Asthma bronchiale erforderlich ist, soll stets eine begleitende antiinflammatorische Therapie (z. B. mit Kortikoiden) erfolgen. (FI Spasmo-Mucosolvan® Saft, Stand 10/2013)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Anticholinergika (inhalativ)

Ipratropiumbromid R03BB01 Atrovent®	Zur Verhütung und Behandlung von Atemnot bei: - [...] - <i>leichtem bis mittelschwerem</i> Asthma bronchiale im Erwachsenen- und Kindesalter, wenn β2-Mimetika nicht indiziert sind oder als Ergänzung zu β2-Mimetika im akuten Asthmaanfall. (FI Atrovent®, Stand 09/2014)
Tiotropiumbromid R03BB04 Spiriva® Respi- mat®	[...] Spiriva Respimat ist indiziert als ein zusätzlicher dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator bei erwachsenen Asthma-Patienten, die als Dauertherapie eine Kombination aus inhalativen Kortikosteroiden ($\geq 800 \mu\text{g}$ Budesonid/Tag oder Äquivalent) und langwirksamen Beta2-Agonisten erhalten, und die im Vorjahr mindestens eine schwere Exazerbation erfahren haben. (FI Spiriva® Respimat®, Stand 11/2014)

Inhalative Corticosteroide (ICS)

Beclometason R03BA01 Junik®	zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist, wie z.B. bei: Asthma bronchiale, chronisch obstruktiver Bronchitis [...] (FI Junik®, Stand 03/2013)
Budesonid R03BA02 BUDECORT®	Zur Behandlung persistierender Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist, wie z.B. bei: - Asthma bronchiale - Chronisch obstruktiver Bronchitis. (FI Budecort® 200 Novolizer®, Stand 06/2014)
Ciclesonid R03BA08 ALVESCO®	Zur Behandlung von persistierendem Asthma bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren). (FI Alvesco®, Stand 04/2015)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Fluticason R03BA05 FLUTIDE®	Dauerbehandlung eines persistierenden Asthma bronchiale aller Schweregrade. Hinweis: Fluticason-17-propionat ist nicht für die Akutbehandlung eines Asthmaanfalles geeignet. (FI Flutide®, Stand 10/2014)
Mometason R03BA07 ASMANEX®	Bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur regelmäßigen Behandlung, um anhaltendes Asthma bronchiale zu kontrollieren. (FI ASMANEX® Twisthaler®, Stand 10/2014)
Corticosteroide (systemisch, oral)	
Prednisolon, Prednisolon ratiopharm®	[...] Asthma bronchiale (DS: c-a), gleichzeitig empfiehlt sich die Verabreichung von Bronchodilatoren. (FI Prednisolon-ratiopharm®, Stand 08/2010)
Prednison, Prednison ratiopharm®	[...] Asthma bronchiale (DS: c-a), gleichzeitig empfiehlt sich die Verabreichung von Bronchodilatoren. FI Prednison-ratiopharm®, Stand 09/2011)
Weitere	
Theophyllin (systemisch) R03DA04 z.B. Theophyllin retard-ratiopharm®	Bronchospasmolytikum/Antiasthmikum Behandlung und Verhütung von Atemnotzuständen aufgrund von Verengung der Atemwege (Bronchokonstriktion) bei Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale oder mittel- bis schwergradiger obstruktiver Atemwegserkrankung (z. B. chronische Bronchitis und Lungenemphysem). Hinweis: Es wird empfohlen die Dauertherapie dieser Erkrankungen mit Theophyllin in Kombination mit anderen die Bronchien erweiternden und entzündungshemmenden Arzneimitteln, wie z. B. lang wirksamen β -Sympathomimetika und Glukocortikoiden durchzuführen. Arzneimittel mit verzö-

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	gerter Theophyllin- Freisetzung, wie Theophyllin retardratiopharm®, sind nicht zur Akutbehandlung des Status asthmaticus oder der akuten Bronchospastik bestimmt. Theophyllin sollte nicht als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von Asthma bei Kindern angewendet werden. (FI Theophyllin retard-ratiopharm®, Stand 04/2014)
Omalizumab R03DX05 Xolair®	Xolair® wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (6 bis <12 Jahre). Die Behandlung mit Xolair® sollte nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-(Immunglobulin E-)vermittelten Asthma ausgegangen werden kann (siehe Abschnitt 4.2). Xolair® wird als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma angewendet, die einen positiven Hauttest oder In-vitro -Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und sowohl eine reduzierte Lungenfunktion (FEV1 <80%) haben als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta2-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen hatten. (FI Xolair®, Stand 06/2015)
Mepolizumab L04AC06 Nucala®	Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitt 5.1). (FI Nucala , Stand 02/2016)
Kombinationspräparate (ICS/LABA)	
Beclometason/ Formoterol R03AK08 Foster®	Das Arzneimittel ist angezeigt für die regelmäßige Behandlung von Asthma, bei der die Anwendung eines Kombinationsprodukts (von inhalativem Kortikosteroid und langwirksamem Beta-2-Agonisten) angezeigt ist: - Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und inhalativen schnellwirksamen Beta-2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind, oder - Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten in Kombination bereits ausreichend eingestellt sind. (FI Foster, Stand 12/2014)
Budesonid/ Formoterol R03AK07 DUORESP Spiro-	DuoResp® Spiromax® wird nur bei Erwachsenen ab 18 Jahren angewendet. Zur regelmäßigen Behandlung von Asthma, bei der die Anwendung eines inhalativen Kortikosteroids und eines langwirksamen Beta-Agonisten in Kombination angezeigt ist: - bei Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und kurzwirksamen Beta-2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend ein-

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

max®	gestellt sind, oder - bei Patienten, die bereits mit inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten in Kombination ausreichend eingestellt sind. (FI DuoResp® Spiromax®, Stand 09/2015)
Salmeterol/ Fluticason R03AK06 Viani®	Viani Diskus ist indiziert für die regelmäßige Behandlung von Asthma bronchiale, bei der die Anwendung von langwirksamem Beta2- Agonisten und inhalativem Kortikoid in Kombination angezeigt ist: – bei Patienten, die mit inhalativen Kortikoiden und kurzwirksamen Beta2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind oder – bei Patienten, die mit inhalativen Kortikoiden und langwirksamen Beta2-Agonisten ausreichend eingestellt sind. Hinweis: Die Stärke Viani 50 µg/100 µg ist nicht angezeigt bei Erwachsenen und Kindern mit schwerem Asthma bronchiale. (FI Viani®, Stand 04/2015)
Formoterol/ Fluticason R03AK11 FLUTIFORM®	Die Fixkombination aus Fluticason-17-propionat und Formoterolfumarat-Dihydrat wird bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet zur regelmäßigen Behandlung von Asthma bronchiale in Fällen, in denen ein Kombinationspräparat (ein inhalatives Kortikosteroid und ein langwirksamer Beta-2-Agonist) angezeigt ist: - Bei Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und bedarfsweise angewendeten, kurzwirksamen inhalativen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind. oder - Bei Patienten, die bereits mit einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten adäquat eingestellt sind. (FI flutiform®, Stand 06/2015)
Vilanterol/ Fluticason R03AK10 Relvar® Ellipta®	Relvar Ellipta ist angezeigt für die regelmäßige Behandlung von Asthma bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, bei denen ein Kombinationspräparat (langwirksamer Beta2-Agonist und inhalatives Kortikosteroid) angezeigt ist: • Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und einer Bedarfsmedikation mit inhalativen kurzwirksamen Beta2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind. [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

(FI Relvar® Ellipta®, Stand 12/2015)

Kombinationspräparate: Anticholinergika/ Beta-2-Sympathomimetikum

Ipratropiumbromid/ Fenoterol R03AL01 Berodual N®	Zur Verhütung und Behandlung von Atemnot bei chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen: Asthma bronchiale allergischer und nichtallergischer (endogener) Ursache, Anstrengungsasthma und chronisch obstruktive Bronchitis mit und ohne Emphysem. Hinweis: Sofern eine Dauerbehandlung erforderlich ist, soll stets eine begleitende antiinflammatorische Therapie erfolgen. (FI Berodual®, Stand 09/2014)
---	---

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

1. IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

IQWiG, 2013 [6]. Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für das DMP Asthma bronchiale (IQWiG-Berichte – Nr. 196, V12-03)	Fragestellung/Ziele: Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, durch eine systematische Recherche nach neuen thematisch relevanten evidenzbasierten Leitlinien und durch die Synthese der Leitlinienempfehlungen einen potenziellen Aktualisierungs- und Ergänzungsbedarf des bestehenden DMP Asthma zu spezifizieren. Die Untersuchung gliedert sich in folgende Arbeitsschritte: – Recherche und Auswahl aktueller Leitlinien zum Thema Asthma bronchiale, – Bewertung der methodischen Qualität der ausgewählten Leitlinien, – Extraktion und Synthese von Leitlinienempfehlungen, die für das bestehende DMP Asthma relevant sind, – Kennzeichnung von Empfehlungen, die einen potenziellen Aktualisierungs- und Ergänzungsbedarf des DMP Asthma begründen. Ziel der Untersuchung war es nicht, Empfehlungen im Sinne einer Nutzenbewertung des IQWiG abzugeben. Methoden Es wurde eine systematische Recherche im Internet nach themenspezifischen Leitlinien über die Leitliniendatenbanken der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), des Guidelines International Network (G-I-N), des National Guideline Clearinghouse (NGC) sowie aufseiten von fachübergreifenden und fachspezifischen Leitlinienanbietern durchgeführt. Die Recherche umfasste daher den Zeitraum ab November 2007 bis August 2013. Einschätzung der methodischen Qualität mit AGREE-II-Instrument Extraktion relevanter Empfehlungen und Vergleich dieser mit DMP Programm [4] Ergebnis/Fazit <i>Potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf:</i> Die DMP-Richtlinie enthält Anforderungen an die Versorgung von Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis einschließlich 17 Jahren. Zu fast allen in der DMP-Richtlinie genannten Versorgungsaspekten der medizinischen Versorgung von Asthma-Patienten fanden sich Empfehlungen in den 12 eingeschlossenen Leitlinien. Inhaltlich stimmen sie weitestgehend mit den Aussagen der DMP-Richtlinie überein, es wurden nur wenige Diskrepanzen aufgefunden. Allerdings sind die meisten extrahierten Empfehlungen im Vergleich zum Text der DMP-Richtlinie ausführlicher. Weiterhin sprechen einige Leitlinien Themen an, die in der aktuellen DMP-Richtlinie keine Berücksichtigung gefunden haben.
---	--

G-BA, 2015 [4].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von Strukturierten Behandlungsprogrammen nach §137f Abs. 2 SGB V (DMP-Richtlinie/DMP-RL) I

Fazit:

1.5.6 Medikamentöse Maßnahmen

Zur medikamentösen Therapie sind mit der Patientin oder dem Patienten ein individueller Therapieplan zu erstellen und Maßnahmen zum Selbstmanagement zu erarbeiten (siehe auch strukturierte Schulungsprogramme (Ziffer II 4)).

Vorrangig sollen unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und der Patientenpräferenzen Medikamente verwendet werden, deren positiver Effekt und Sicherheit im Hinblick auf die unter Ziffer II 1.3 genannten Therapieziele in prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studien nachgewiesen wurde. Dabei sollen diejenigen Wirkstoffe/Wirkstoffgruppen oder Kombinationen bevorzugt werden, die diesbezüglich den größten Nutzen erbringen.

Sofern im Rahmen der individuellen Therapieplanung andere Wirkstoffgruppen oder Wirkstoffe als die in dieser Anlage genannten verordnet werden sollen, ist die Patientin oder der Patient darüber zu informieren, ob für diese Wirksamkeitsbelege bezüglich der unter Ziffer II 1.3 genannten Therapieziele vorliegen.

In der medikamentösen Behandlung des Asthma bronchiale werden Dauertherapeutika (Medikamente, die regelmäßig eingenommen werden) und Bedarfstherapeutika (Medikamente, die bei Bedarf, z. B. bei zu erwartenden körperlichen Belastungssituationen, zur Behandlung von Dyspnoe und insbesondere bei Asthma-Anfällen eingesetzt werden) unterschieden.

In der Inhalationstherapie ist nur die im Bronchialsystem deponierte Medikamentenmenge wirksam. Diese hängt stark ab von der individuellen Anatomie der Atemwege, dem Atemmuster, der Partikelgröße und dem Inhalationssystem. Es sollte daher das Inhalationssystem und die Instruktion bezüglich der Anwendung individuell an die Bedürfnisse und Fähigkeiten (insbesondere Alter und Koordination) angepasst werden. Darüber hinaus ist es sinnvoll, bei Verwendung mehrerer inhalativer Medikamente für alle Präparate den gleichen Typ von Inhalationssystem einzusetzen. Nach einer initialen Einweisung in die Inhalationstechnik sollte diese in jedem Dokumentationszeitraum mindestens einmal überprüft werden.

Bei guter Asthma-Kontrolle über einen längeren Zeitraum (z. B. über drei Monate bei Einsatz inhalativer Glukokortikosteroide) soll die Reduktion der Therapie erwogen werden.

1.5.6.1 Dauertherapie bei Erwachsenen

Vorrangig sollen zur Dauertherapie die folgenden Wirkstoffgruppen verwendet werden:

1. Basistherapie

- inhalative Glukokortikosteroide,

2. als Erweiterung dieser Basistherapie kommen in Betracht:

- inhalative lang wirksame Beta-2-Sympathomimetika
- in begründeten Fällen
- systemische Glukokortikosteroide
- Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten
- Theophyllin (Darreichungsform mit verzögerter Wirkstofffrei-

	setzung) • Anti-IgE Antikörper Bei Patientinnen und Patienten mit, trotz Ausschöpfung einer erweiterten Basistherapie nicht ausreichend kontrollierbarem, schwerem persistierendem allergischem Asthma bronchiale kann eine Behandlung mit Anti-IgE Antikörper geprüft werden. Bei Undurchführbarkeit einer Therapie mit inhalativen Glukokortikosteroiden (z. B. Ablehnung oder Unverträglichkeit) als Basismedikation ist vor Verordnung einer unterlegenen, alternativen antientzündlichen Therapie ein Aufklärungsgespräch über Risiken dieser Therapieoptionen zu führen.
G-BA, 2011 [2]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Omalizumab Siehe auch: G-BA, 2016 [1] Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung: Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln, letzte Änderung in Kraft getreten am 05.03.2016	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 Asthma -exazerbationen hatten. • Die Behandlung mit Omalizumab sollte nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-vermittelten Asthma ausgegangen werden kann. Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise: Der Therapiehinweis bezieht sich ausschließlich auf die Indikation Asthma bronchiale. Die Verordnung von Omalizumab ist als Zusatztherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen nur wirtschaftlich, die kumulativ folgende Voraussetzungen erfüllen: • schweres persistierendes allergisches Asthma, • reduzierte Lungenfunktion (FEV1 < 80%), • positiver Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes und vom Patienten nicht vermeidbares Aeroallergen, • das Asthma ist IgE-vermittelt mit IgE-Werten zwischen ≥ 76 und ≤ 1500 I.E./ml vor Beginn der Behandlung, • häufige dokumentierte Symptome während des Tages oder nächtliches Erwachen, • trotz täglicher Therapie mit hochdosierten inhalativen Kortikoste-

	roiden (entsprechend > 1000 µg pro Tag Beclometason oder Äquivalent) und mindestens einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten als Kontroller traten • in den letzten 12 Monaten mindestens zwei unabhängige, dokumentierte schwere Asthmaexazerbationen, die mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wurden, oder • eine Exazerbation, die systemische Kortikosteroidgabe notwendig machte und zur Krankenhausaufnahme bzw. Notfallbehandlung führte, auf. • das Körpergewicht liegt innerhalb der Grenzen der Dosierungstabelle also ≥ 20 kg und ≤ 150 kg. • Nichtraucher
G-BA, 2014 [3]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V und Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35a Absatz 3 in Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V	Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination „Fluticason furoat / Vilanterol“ wie folgt ergänzt: „Fluticason furoat / Vilanterol Beschluss vom: 20. März 2014 Ein medizinischer Zusatznutzen als therapeutische Verbesserung entsprechend § 35 Absatz 1b Satz 1 bis 5 SGB V der Kombination von Fluticason furoat und Vilanterol gegenüber den anderen Wirkstoffkombinationen der Festbetragsgruppe „Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1“ in Stufe 3 gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 4 und 5 SGB V als nicht belegt.“

2. Cochrane Reviews

Powell C et al., 2015 [8]. Mepolizumab versus placebo for asthma (Review)	1. Fragestellung To compare the effects of mepolizumab with placebo on exacerbations and HRQoL in adults and children with chronic asthma.
	2. Methodik Population: We included both adults and children with a diagnosis of asthma. We focused on collating data from people who have been reported as having eosinophilic asthma to analyse these individuals as a subgroup. We examined individual articles in order to determine how this group should be defined. Individuals with congenital heart disease and respiratory comorbidities such as cystic fibrosis were excluded, as were current smokers. Intervention Mepolizumab Komparator Placebo Endpunkt <u>Primary outcomes</u> 1. HRQoL (as measured by a validated questionnaire) 2. Asthma exacerbation as defined by a hospital admission or treatment with a course of oral corticosteroids 3. Serious adverse events <u>Secondary outcomes</u> 1. Measures of lung function: forced expiratory flow in one second (FEV1), peak expiratory flow rate (PEFR) 2. Asthma symptoms 3. Adverse events/side effects 4. Eosinophil counts in peripheral blood, sputum or bronchoalveolar lavage fluid Reporting one or more of the outcomes listed here in the trial was not an inclusion criterion for the review. Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): November 2014 in Cochrane Airways Group Specialised Register (CAGR) (registered trial from including the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED and PsycINFO) plus hand search Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 RCTs, davon 4 RCTs mit Patienten mit eosinophilem Asthma Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool
	3. Ergebnisdarstellung 8 RCTs: nur 4 RCTs für AWG relevant: Haldar 2009, Nair 2009, Pavord 2012, Ortega 2014

Butcher 2003	?	?	?	?	?	?
Flood-Page 2003	?	?	?	?	?	?
Flood-Page 2007	?	?	?	?	?	?
Haider 2009	?	?	?	?	?	?
Leckie 2000	?	?	?	?	?	?
Nair 2009	+	+	+	+	+	+
Ortega 2014	+	+	+	+	+	+
Pavord 2012	+	+	+	+	+	+
	Random sequence generation (selection bias)					
	Allocation concealment (selection bias)					
	Blinding of participants and personnel (performance bias)					
	Blinding of outcome assessment (detection bias)					
	Incomplete outcome data (attrition bias)					
	Selective reporting (reporting bias)					

Studiencharakteristik:

- Nair 2009: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial; Adult patients, aged 18 to 70 years, Patients were enrolled if, at screening and baseline visits, they demonstrated sputum eosinophilia and symptoms. 5 intravenous doses of either mepolizumab (750 mg) or placebo (administered in 5 monthly infusions)
- Pavord 2012: Multicentre, double-blind, placebo-controlled trial; People with severe asthma with Airway inflammation likely to be eosinophilic in nature, demonstrated by either raised peripheral blood eosinophils ($\geq 300/\mu\text{L}$), sputum eosinophils ($\geq 3\%$), exhaled nitric oxide (≥ 50 ppb) or prompt deterioration of asthma control following a $\leq 25\%$ reduction in regular maintenance dose of ICS or OCS; 13 total intravenous infusions of mepolizumab (750 mg), mepolizumab (250 mg), mepolizumab (75 mg) or placebo given every 4 weeks;
- Haider 2009: Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial; Participants had refractory eosinophilic asthma and a history of recurrent severe exacerbations; Intravenous mepolizumab (750 mg) versus matched placebo (150 mL of 0.9% saline) at monthly intervals for 1 year
- Ortega 2014: Randomised, double-blind, double-dummy, phase 3 study; 576 patients with recurrent asthma exacerbations and evidence of eosinophilic inflammation; Mepolizumab in a 75 mg intravenous dose versus mepolizumab in a 100 mg subcutaneous dose versus placebo every 4 weeks for 32 weeks

Primary Endpoints:

See summary of findings table below for subgroup of eosinophilic asthma

Serious adverse events

- Nair 2009: no serious adverse events
- Pavord 2012: overall frequency of serious adverse events was similar across treatment groups
- Haider 2009: hospitalisation for asthma was a serious adverse effect for 10% (3/29) of participants in the IV mepolizumab arm and 34% (11/32) in the placebo arm.

- Ortega 2014: incidence of serious adverse events (including asthma-related events) was 7% in the intravenous mepolizumab group, 8% in the subcutaneous mepolizumab group, and 14% in the placebo group.

Secondary endpoints:

Measures of lung function: forced expiratory flow in one second (FEV1), peak expiratory flow rate (PEFR)

- Halдар 2009 and Nair 2009: reported no significant difference in post-bronchodilator FEV1 (L) between IV mepolizumab and placebo at one year and six weeks, respectively
- Nair 2009: no difference between IV mepolizumab and placebo for percentage predicted FEV1 after bronchodilation
- Pavord 2012: no significant difference between any dose of IV mepolizumab and placebo in pre-bronchodilator FEV1 (mL) at one year

SC Mepolizumab versus placebo

- Ortega 2014: statistically significant difference favouring SC mepolizumab for both pre- and post-bronchodilator FEV1 (MD 0.10, 95% CI 0.02 to 0.18; participants = 385; studies = 1 and MD 0.14, 95% CI 0.04 to 0.23; respectively)

Asthma symptoms

- Nair 2009, Halдар 2009, Pavord, 2012 Ortega 2014: There were no significant differences between IV mepolizumab at 250 mg or 750 mg and placebo using an asthma symptom score or the JACQ, but there was a significant difference between 75 mg and placebo (MD - 0.30, 95% CI - 0.55 to - 0.04; participants = 690)

Adverse events/side effects

- Halдар 2009: one patient withdrew due to rash after mepolizumab infusion.
- Nair 2009: one patient in the IV mepolizumab group withdrew because of increased shortness of breath, thought to be due to heart failure. One patient in the placebo group died six months after the study because of sudden cardiac arrest; one patient in the IV mepolizumab group reported aches and tiredness when prednisolone was reduced, and one patient in the placebo group had hypoadrenalism when prednisolone was reduced.
- Pavord 2012: most frequently reported adverse events were headache (27 (17%) individuals given placebo, 32 (21%) given 75 mg IV mepolizumab, 32 (21%) given 250 mg IV mepolizumab, and 32 (21%) given 750 mg IV mepolizumab) and nasopharyngitis (24 (15%), 34 (22%), 33 (22%), and 29 (19%) for the four groups, respectively). The most frequently reported drug-related adverse event was infusion-related reaction (e.g. nonallergic reactions), which was reported by 10 (6%) patients given placebo, 8 (5%) given 75mg mepolizumab, 12 (8%) given 250mg IV mepolizumab, and 19 (12%) given 750 mg IV mepolizumab. Hypersensitivity deemed to be possibly related to investigational product was reported by three patients (2%) given placebo, none given 75 mg IV mepolizumab, one (< 1%) given 250 mg IV mepolizumab, and two (1%) given 750 mg IV mepolizumab.

	• Ortega 2014: overall incidence of adverse events during treatment was similar in the three groups (84% in the IV mepolizumab group, 78% in the SC mepolizumab group, and 83% in the placebo group). The most frequently reported adverse events were nasopharyngitis and headache. The incidence of adverse events that were considered by the study investigators to be related to a study drug was 17% in the IV mepolizumab group, 20% in the SC mepolizumab group, and 16% in the placebo group. The incidence of injection-site reactions was more frequent in the SC mepolizumab group (9%) than in the IV mepolizumab group or the placebo group (3% in each). Eosinophil counts in peripheral blood, sputum or bronchioalveolar lavage fluid • Haldar 2009: significant difference between IV mepolizumab and placebo for geometric mean sputum eosinophil percentage during exacerbation, and a sputum eosinophil count > 3% during exacerbation (% of episodes) • Ortega 2014: a significant decrease in both treatment groups in blood eosinophil count. • Nair 2009: a single infusion of mepolizumab 750 mg resulted in a reduction in the number of sputum and blood eosinophils • Pavord 2012: ratios of geometric means at 52 weeks showed that the drug reduced blood eosinophil counts (ratios of geometric means 0.22, 95%CI 0.18 to 0.27) in individuals given 75mg mepolizumab ($P < 0.0001$; ratios of geometric means 0.14; 95%CI 0.12 to 0.18), in those given 250 mg mepolizumab, ($P < 0.0001$; ratios of geometric means 0.12; 95% CI 0.09 to 0.14) and in those given 750 mg mepolizumab, ($P < 0.0001$). In the subgroup of 94 participants who had sputum induction, the drug also caused decreases in sputum eosinophil counts compared with placebo (ratio 0.68. 95% CI 0.13 to 3.52), in individuals given 75 mg mepolizumab ($P = 0.6429$; ratios of geometric means 0.35, 95% CI 0.08 to 1.52), in those given 250 mg mepolizumab ($P = 0.1577$; 0.12 95% CI 0.02 to 0.56) and in those given 750 mg ($P = 0.0082$).
Summary of findings table	Mepolizumab i.v. vs. placebo

IV mepolizumab compared to placebo for asthma						
Patient or population: adults with asthma of varying degrees of severity Settings: community Intervention: intravenous (IV) mepolizumab Comparison: placebo						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	IV mepolizumab				
Change in HRQoL assessed with AQLQ. Scale from 1 to 7 (higher is better) Follow-up: 52 weeks	The mean change in HRQoL ranged from 0.18 to 0.71 units	The mean change in HRQoL in the intervention group was 0.21 units more (0.01 fewer to 0.44 more)	-	682 (2 RCTs)	⊕⊕○○ low ^{a,b}	Trial participants had severe eosinophilic asthma
Change in HRQoL assessed with SGRQ. Scale from: 0 to 100 (lower is better) Follow-up: 32 weeks	The mean change in HRQoL was – 9.0 units	The mean change in HRQoL in the intervention group was 6.4 units lower (3.15 lower to 9.65 lower)	-	382 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ moderate ^a	Trial participants had severe eosinophilic asthma
Rate of clinically significant exacerbations - 75 mg mepolizumab versus placebo Follow-up: range 32 to 52 weeks	The mean rate of clinically significant exacerbations on placebo was 1 per patient per year ^c	The mean rate of clinically significant exacerbations in the intervention group was 0.48 less per patient per year (0.57 less to 0.46 less)	Rate ratio 0.52 (0.43 to 0.64)	690 (2 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ^a	Trial participants had severe eosinophilic asthma
Rate of clinically significant exacerbations - 250 mg mepolizumab versus placebo Follow-up: 52 weeks	The mean rate of clinically significant exacerbations on placebo was 0.43 per patient per year	The mean rate of clinically significant exacerbations in the intervention group was 0.17 less per patient per year (0.08 less to 0.23 less)	Rate ratio 0.61 (0.46 to 0.81)	307 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate ^a	Trial participants had severe eosinophilic asthma
Rate of clinically significant exacerbations - 750 mg mepolizumab versus placebo Follow-up: 52 weeks	The mean rate of clinically significant exacerbations on placebo was 0.43 per patient per year	The mean rate of clinically significant exacerbations in the intervention group was 0.22 less per patient per year (0.17 less to 0.25 less)	Rate ratio 0.48 (0.36 to 0.64)	311 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate ^a	Trial participants had severe eosinophilic asthma
Mepolizumab subkutan vs. placebo						

Subcutaneous mepolizumab compared to placebo for asthma					
Patient or population: adults with severe eosinophilic asthma Settings: community Intervention: subcutaneous (SC) mepolizumab Comparison: placebo					
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Assumed risk	Corresponding risk			
	Placebo	SC mepolizumab			
Change in HRQoL assessed with SGRQ. Scale from: 0 to 100 (lower is better) Follow-up: 32 weeks	The mean HRQoL was — 9.0 units	The mean HRQoL - SGRQ in the intervention group was 7 units fewer (10.19 fewer to 3.81 fewer)	-	385 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ moderate ^a
Rate of exacerbations requiring admission Follow-up: 32 weeks	The mean rate of exacerbations requiring admission on placebo was 0.10 per patient per year	The mean rate of exacerbations requiring ED visit or admission in the intervention group was 0.07 less per patient per year (0.01 less to 0.09 less)	Rate ratio 0.31 (0.11 to 0.91)	385 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ moderate ^a
Rate of exacerbations requiring ED or admission Follow-up: 32 weeks	The mean rate of exacerbations requiring ED or admission on placebo was 0.20 per patient per year	The mean rate of exacerbations requiring ED or admission in the intervention group was 0.12 less per patient per year (0.03 less to 0.16 less)	Rate ratio 0.39 (0.18 to 0.83)	385 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ moderate ^a
Rate of clinically significant exacerbations Follow-up: 32 weeks	The mean rate of clinically significant exacerbations on placebo was 1.75 per patient per year	The mean rate of clinically significant exacerbations in the intervention group was 0.93 less per patient per year (0.65 less to 1.14 less)	Rate ratio 0.47 (0.35 to 0.63)	385 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ moderate ^a
Asthma symptoms measured on Asthma Control Questionnaire Scale from: 0 to 6 (lower is better) ^b Follow-up: 32 weeks	The mean change in asthma symptoms was — 0.5 units	The mean asthma symptoms in the intervention group was 0.44 units fewer (0.64 fewer to 0.24 fewer)	-	385 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ low ^{a, c}
*The basis for the assumed risk was the event rate in the placebo arm of the single included study. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; ED: emergency department; HRQoL: health-related quality of life; RCT: randomised controlled trial; SC: subcutaneous; SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire. GRADE Working Group grades of evidence High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Very low quality: We are very uncertain about the estimate.					
^a This finding is from a single study so we do not know how well this will match further research; one point deducted. ^b The minimal clinically important difference on this scale is 0.5 units. ^c The mean difference is less than the clinical minimally important difference (0.5 units), and no responder analysis is available; one point deducted.					
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren It is not possible to draw firm conclusions from this review with respect to the role of mepolizumab in patients with asthma. Our confidence in the results of this review are limited by the fact that the intravenous route is not currently licensed for mepolizumab, and the evidence for the currently licenced subcutaneous route is limited to a single study in participants with severe eosinophilic asthma. The currently available studies provide evidence that <u>mepolizumab can lead to an</u>				

	<u>improvement in health-related quality of life scores and reduce asthma exacerbations in people with severe eosinophilic asthma.</u> Further research is needed to clarify which subgroups of patients with asthma could potentially benefit from this treatment. Dosage, ideal dosing regimens and duration of treatment need to be clarified, as the studies included in this review differed in their protocols.
--	---

3. Systematische Reviews

Liu Y et al., 2013 [7]. Efficacy of Anti-Interleukin-5 Therapy with Mepolizumab in Patients with Asthma: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials	1. Fragestellung To provide an overview of the relevant studies, and to evaluate the efficacy of administering mepolizumab on blood and sputum eosinophils, lung function, clinical exacerbations, asthma control, and asthma related quality of life in patients with varied types of asthma.
	2. Methodik Population: patients with asthma Intervention: mepolizumab Komparator: keine Angaben Endpunkt: eosinophil counts in blood or sputum and clinical outcomes Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): search in PubMed, Embase, ISI Web of Science, Cochrane CENTRAL, and Scopus for articles published until January 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 RCTs davon sind für das AWG 3 RCTs relevant (Nair 2009, Haldar 2009, Pavord 2012) Qualitätsbewertung der Studien: Jadad score (randomization, blinding, concealment of allocation, reporting of withdrawals, and generation of random numbers) und eigene Skala: (1) adequate sequence generation; (2) allocation concealment; (3) blinding; (4) incomplete outcome data addressed; (5) free of selective reporting; and (6) free of other bias zur Klassifikation in low/medium/high risk of bias Publikationsbias untersucht: Funnel plot, Beggs Test: no publication bias was detected
	3. Ergebnisdarstellung Im AWG 3 RCTs relevant: Nair 2009, Haldar 2009, Pavord 2012 (siehe auch Powell C et al., 2015 [8] Cochrane Review) Relevanten Studien (Nair 2009, Haldar 2009, Pavord 2012): low risk of bias: Jadad Score: 4-5 Punkte (siehe Anhang, Abb. 3: Studiencharakteristika)

Pavord	Nair	Leckie	Haldar	Flood-Page PT	Flood-Page P	Büthner	
+	+	+	+	+	+	+	Adequate sequence generation?
+	+	-	?	?	?	-	Allocation concealment?
+	+	+	+	+	+	+	Blinding?
+	+	+	+	+	+	-	Incomplete outcome data addressed?
+	+	+	+	-	-	-	Free of selective reporting?
-	-	?	?	?	?	?	Free of other bias?

Wirksamkeit und Lebensqualität (alle Vergleiche Mepolizomab vs. Placebo)

blood eosinophils (mean difference)

- Nair 2009: -0,56 (-0,90; -0,22)
- Haldar 2009: n.s.
- Pavord 2012: -0,71 (-1,02; -0,39)

Sputum eosinophils:

- Nair 2009: n.s.
- Haldar 2009: -5,86 (-9,32; -2,40)

FEV1 (mean difference)

- Nair 2009: n.s.
- Pavord 2012: n.s.

Exazerbation (OR und 95% CI)

- Nair 2009: OR=0,20 (0,01-4,75)
- Haldar 2009: OR=0,41 (0,12-1,42)
- Pavord 2012: OR=0,16 (0,09-0,26)

Juniper Asthma Control Questionnaire (JACQ)

- Nair 2009/Pavord 2012: n.s.
- Overall effect: n.s.

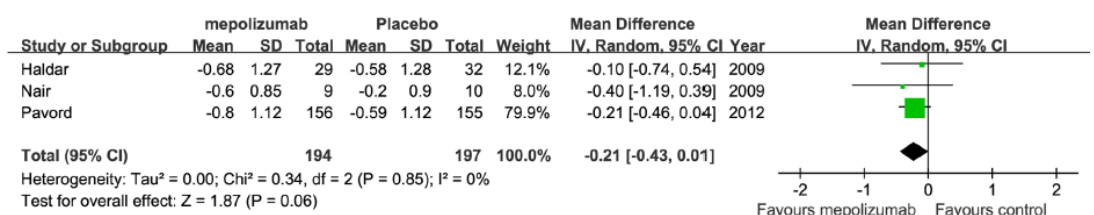


Figure 9. The effects of mepolizumab on Juniper Asthma Control Questionnaire (JACQ).

Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ).

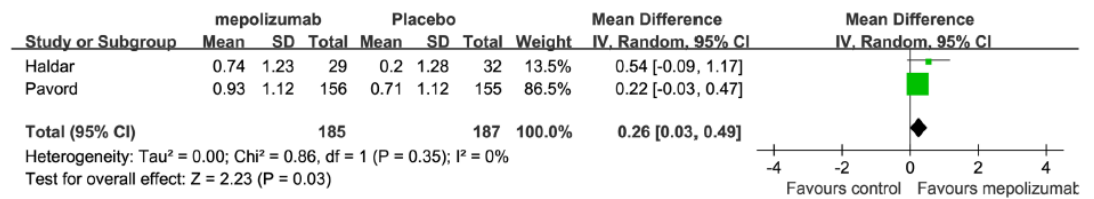


Figure 10. The effects of mepolizumab on Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ).

Subgruppenanalyse zu eosinophilem Asthma:

Table 2. Subgroup analyses for the effect of mepolizumab on blood eosinophil counts and asthma exa

Variables	Blood eosinophil counts			Asthma exacerbation	
	No. of studies	OR (95% CI)	P for Subgroup difference	No. of studies	OR (95% CI)
Subgroup analysis					
No. of subjects			0.25		
<100	5	-0.20 (-0.37, -0.03)		2	0.37 (0.12, 0.98)
≥100	2	-0.46 (-0.88, -0.04)		2	0.28 (0.08, 0.98)
Types of asthma			0.0008		
Eosinophilic asthma	3	-0.62 (-0.84, -0.39)		3	0.18 (0.11, 0.29)
Mild or moderate asthma	4	-0.18 (-0.30, -0.06)		1	0.56 (0.25, 1.22)

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Mepolizumab treatment appears to be useful for control of exacerbations and improve asthma-related quality of life in individuals with persistent airway eosinophilia, but may not associate with significant improvement in functional airways outcomes. The results highlight the importance of selection the subgroup of patients with asthma might derive clinical benefit from mepolizumab treatment

4. Leitlinien

Global Initiative for Asthma (GINA), 2016 [5]. GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION	<i>GINA – Global Initiative for Asthma</i> Methodik Grundlage der Leitlinie: • LL-Committee: members are recognized leaders in asthma research and clinical practice with the scientific expertise • Jährliches Update der LL • Vor jedem Treffen des LL-Committee: PubMed search is performed for the previous year using filters established by the Committee • After initial screening by the Program Director and Chair of the Science Committee, each publication identified by the above search is reviewed for relevance and quality by members of the Science Committee. Each publication is allocated to at least two Committee members, but all members receive a copy of all of the abstracts and have the opportunity to provide comments • During Committee meetings, each publication that was assessed by at least one member to potentially impact on the GINA report is discussed. Decisions to modify the report or its references are made by consensus by the full Committee, or, if necessary, by an open vote of the full Committee • The Committee makes recommendations for therapies that have been approved for asthma by at least one regulatory agency, but decisions are based on the best available peer-reviewed evidence and not on labeling directives from government regulators • GINA conducts an ongoing twice-yearly update of the evidence base for its recommendations. • Levels of evidence are assigned to management recommendations where appropriate. Aktualisierung 2016: The literature searches for 'clinical trial' publication types (see above) identified a total of 246 publications, of which 194 were screened out by two reviewers for relevance and/or quality. The remaining 52 publications were reviewed by at least two members of the Science Committee, and 32 were subsequently discussed at a face-to-face meeting. For meta-analyses, the initial searches identified 71 publications, of which 44 were screened out by two reviewers for relevance and/or quality. The remaining 27 were reviewed by the Science Committee, with 19 being discussed at a face-to-face meeting. GoR: keine Angaben LoE : Siehe Abbildung unten
--	---

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

Sonstige methodische Hinweise

Empfehlungen sind mit Primärquellen verknüpft.

keine Angabe des GoR.

AWG: umfasst Step 4 und Step 5 (siehe Abb. Box 3-5) im Anhang: Abb. 1

STEP 4: Two or more controllers plus as-needed reliever medication

Preferred option (adults/adolescents): combination low dose ICS/formoterol as maintenance and reliever treatment, OR combination medium dose

ICS/LABA plus as-needed SABA

The selection of Step 4 treatment depends on the prior selection at Step 3. Before stepping up, check for common problems such as incorrect inhaler technique, poor adherence, and environmental exposures, and confirm that the symptoms are due to asthma (Box 2-4, p22).

For adult and adolescent patients with ≥ 1 exacerbations in the previous year, combination low dose ICS/formoterol as maintenance and reliever treatment is more effective in reducing exacerbations than the same dose of maintenance ICS/LABA or higher doses of ICS¹⁷¹ (Evidence A). This regimen can be prescribed with low dose budesonide/formoterol or beclometasone/formoterol as in Step 3; the maintenance dose may be increased if necessary. For patients taking low dose maintenance ICS/LABA with as-needed SABA, whose asthma is not adequately controlled, treatment may be increased to medium dose ICS/LABA¹³⁹ (Evidence B); combination ICS/LABA medications are as for Step 3.

Other options:

Tiotropium (long-acting muscarinic antagonist) by mist inhaler may be used as add-on therapy for adult or adolescent patients with a history of exacerbations (Evidence A);¹⁸⁰ it is not indicated in children <12 years.

Combination high-dose ICS/LABA may be considered in adults and adolescents, but the increase in ICS dose generally provides little additional benefit^{104,112,177,181} (Evidence A), and there is an increased risk of side-effects. A high dose is recommended only on a trial basis for 3–6 months when good asthma control cannot be achieved with medium dose ICS plus LABA and/or a third controller (e.g. LTRA or sustained-release theophylline,^{152,161,182} Evidence B). Theophylline should not be used in children.

For medium or high dose budesonide, efficacy may be improved with dosing four times daily^{183,184} (Evidence B), but adherence may be an issue. For other ICS, twice-daily dosing is appropriate (Evidence D). Other options for adults or adolescents that can be added to a medium- or high-dose ICS but that are less efficacious than adding LABA, include LTRA^{182,185-188} (Evidence A), or low dose sustained-release theophylline¹⁶¹ (Evidence B).

STEP 5: Higher level care and/or add-on treatment

Preferred option: referral for specialist investigation and consideration of add-on treatment

Patients with persistent symptoms or exacerbations despite correct inhaler technique and good adherence with Step 4 treatment and in whom other controller options have been considered, should be referred to a specialist with expertise in management of severe asthma¹²⁰ (Evidence D)

Treatment options that may be considered at Step 5 (if not already tried) are described in Box 3-14 (p.70). They include:

- Add-on tiotropium (long-acting muscarinic antagonist) in patients aged ≥ 12 years with a history of exacerbations despite Step 4 treatment. Add-on tiotropium by mist inhaler improves lung function and increases the time to severe

exacerbation (Evidence B).¹⁸⁰

- Add-on omalizumab (anti-immunoglobulin E (anti-IgE) treatment: for patients with moderate or severe allergic asthma that is uncontrolled on Step 4 treatment¹⁸⁹ (Evidence A).
- Add-on mepolizumab (anti-interleukin-5 treatment): for patients aged ≥ 12 yrs with severe eosinophilic asthma that is uncontrolled on Step 4 treatment (Evidence B).^{190,191}
- Sputum-guided treatment: for patients with persisting symptoms and/or exacerbations despite high-dose ICS or ICS/LABA, treatment may be adjusted based on eosinophilia ($>3\%$) in induced sputum. In severe asthma, this strategy leads to reduced exacerbations and/or lower doses of ICS¹⁴¹ (Evidence A).
- Add-on treatment with bronchial thermoplasty: may be considered for some adult patients with severe asthma ¹²⁰ (Evidence B). Evidence is limited and in selected patients (see p.51 and Appendix Chapter 6). The long term effects compared with control patients, including for lung function, are not known.
- Add-on low dose oral corticosteroids (≤ 7.5 mg/day prednisone equivalent): may be effective for some adults with severe asthma¹²⁰ (Evidence D); but are often associated with substantial side effects¹⁹² (Evidence B). They should only be considered for adults with poor symptom control and/or frequent exacerbations despite good inhaler technique and adherence with Step 4 treatment, and after exclusion of other contributory factors. Patients should be counseled about potential side-effects (Evidence D). They should be assessed and monitored for risk of corticosteroid-induced osteoporosis, and those expected to be treated for ≥ 3 months should be provided with relevant lifestyle counselling and prescription of therapy for prevention of osteoporosis (where appropriate).¹⁹³

Stepping up asthma treatment

- Asthma is a variable condition, and periodic treatment adjustments by the clinician and/or the patient may be needed.¹⁹⁸
- *Sustained step up (for at least 2–3 months)*: some patients may fail to respond adequately to initial treatment. A step up in treatment may be recommended (Box 3-5, p31) if the symptoms are confirmed to be due to asthma; inhaler technique and adherence are satisfactory; and modifiable risk factors such as smoking have been addressed (Box 3-8, p38). Any step-up should be regarded as a therapeutic trial, and the response reviewed after 2–3 months. If there is no response, treatment should be reduced to the previous level, and alternative treatment options or referral considered.
- *Short-term step up (for 1–2 weeks)*: an occasional short-term increase in maintenance ICS dose for 1–2 weeks may be necessary; for example, during viral infections or seasonal allergen exposure. This may be initiated by the patient according to their written asthma action plan (Box 4-2, p61), or by the health care provider.
- *Day-to-day adjustment*: for patients prescribed combination budesonide/formoterol or beclometasone/formoterol as maintenance and reliever treatment, the patient adjusts the number of as-needed doses of ICS/formoterol from day to day according to their symptoms, while continuing the maintenance dosage.

Anmerkung FB-Med: Es gibt keine speziellen Empfehlungen zu eosinophilem Asthma. Dargestellt sind hier die Therapieempfehlungen zu Asthma.

SIGN, 2014 [9]. British guideline on the management of asthma	SIGN = Scottish Intercollegiate Guidelines Network in Kooperation mit British Thoracic Society	
	Methodik	
	Grundlage der Leitlinie: This guideline was issued in 2014 and sections of the guideline will be updated on a biennial basis. The evidence base for this guideline was synthesised in accordance with SIGN methodology. A systematic review of the literature was carried out using an explicit search strategy devised by a SIGN Evidence and Information Scientist. Databases searched include Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO and the Cochrane Library. Internet searches were carried out on various websites including the US National Guidelines Clearinghouse. The main searches were supplemented by material identified by individual members of the development group. Each of the selected papers was evaluated by two members of the group using standard SIGN methodological checklists before conclusions were considered as evidence.	
	Systematische Literaturrecherche in 2013 (erste Version aus 2003, seit 2008 jährliche Updates)	
	LoE	
	1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
	1+	well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
	1 -	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
	2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies, high quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
	2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
	2 -	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
	3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
	4	Expert opinion
	GoR	
	A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++,and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
	B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or

	Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+
GOOD PRACTICE POINTS	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

Empfehlungen sind mit Literaturquellen versehen.

Pharmacological treatment
Siehe auch Abb. 2 im Anhang!

STEP 4: POOR CONTROL ON MODERATE DOSE OF INHALED STEROID + ADD-ON THERAPY: addition of fourth drug

If control remains inadequate on 800 micrograms BDP daily (adults) of an inhaled steroid plus a long-acting β_2 agonist, consider the following interventions:

- increasing inhaled corticosteroids to 2,000 micrograms BDP/day (adults)
- leukotriene receptor antagonists
- theophyllines
- slow release β_2 agonist tablets, though caution needs to be used in patients already on long-acting β_2 agonists.

(Empfehlungsgrad D, keine Angabe zu LoE).

In a small proportion of patients asthma is not adequately controlled on a combination of shortacting β_2 agonist as required, inhaled steroid (800 micrograms BDP daily), and an additional drug, usually a long-acting β_2 agonist. There are very few clinical trials in this specific patient group to guide management. The following recommendations are largely based on extrapolation from trials of add-on therapy to inhaled steroids alone.

Long-acting muscarinic antagonists appear to be as effective as salmeterol in the short term and may be superior to doubling the dose of ICS in fixed airways obstruction.

Longer term studies are required to confirm this evidence. There would also appear to be benefit in adding tiotropium to ICS and salmeterol in patients who remain symptomatic despite these medications.

If a trial of an add-on treatment is ineffective, stop the drug (or in the case of increased dose of inhaled corticosteroid, reduce to the original dose). (Empfehlungsgrad: Good Practice Points)

Before proceeding to step 5, refer patients with inadequately controlled asthma, especially children, to specialist care. (Empfehlungsgrad: Good Practice Points)

There are no controlled trials indicating which of these is the best option, although the potential for side effects is greater with theophyllines and β_2 agonist tablets.

STEP 5: continuous or frequent use of oral steroids

For the small number of patients not controlled at step 4, use daily steroid tablets in the lowest dose providing adequate control. (Empfehlungsgrad: Good Practice Points)

The aim of treatment is to control asthma using the lowest possible doses of medication.

Some patients with very severe asthma not controlled at step 4 with high dose inhaled corticosteroids, and who have also been tried on or are still taking Long-acting β -agonists, leukotriene antagonists or theophyllines, require regular long term steroid tablets

Anti IgE monoclonal antibody

Omaliuzumab treatment should only be initiated in specialist centres with experience of evaluation and management of patients with severe and difficult asthma. (Empfehlungsgrad: Good Practice Points)

Omaliuzumab is a humanised monoclonal antibody which binds to circulating IgE, markedly reducing levels of free serum IgE. In adults and children over 6 years of age, it is licensed in the UK with the following indication; patients on high-dose inhaled steroids and long-acting β_2 agonists who have impaired lung function are symptomatic with frequent exacerbations, and have allergy as an important cause of their asthma. Omaliuzumab is given as a subcutaneous injection every two to four weeks depending on dose. The total IgE must be $<1,300$ international units (IU)/ml for children over six years of age. In adults and children >12 years, the licensed indication is a IgE up to 1,500 IU/ml but there is no published data to support its efficacy and safety above 700 IU/ml.

In a study in adults and children >12 years, there was a 19% reduction in asthma attacks requiring oral steroids which was non-significant. When corrected for imbalance in the asthma attack history at baseline, there was a 26% reduction in severe asthma attacks (0.91 on placebo v 0.68 on omaliuzumab over a 28 week period, $p=0.042$). This was associated with a significant 2.8% increase in FEV1 ($p=0.043$), a non-significant 0.5 puffs/day decrease in β_2 agonist use and 13% more patients having clinically meaningful improvement in health related quality of life compared with those taking placebo (60.8% v 47.8%, $p=0.008$). At IgE levels below 76 IU/ml the beneficial effect is reduced.⁴³⁸ (LoE: 1-)

Local skin reactions may occur. Anaphylaxis, presenting as bronchospasm, hypo-

tension, syncope, urticaria, and/or angioedema of the throat or tongue has been reported to occur after administration of omalizumab. Anaphylaxis has occurred as early as the first dose, but has also occurred after one year. Due to risk of anaphylaxis, omalizumab should only be administered to patients in a healthcare setting under direct medical supervision.

Patients on oral steroids not previously tried on inhaled therapy

In adults, the recommended method of eliminating or reducing the dose of steroid tablets is inhaled steroids, at doses of up to 2,000 micrograms/day, if required. (Empfehlungsgrad A, LoE 1++)

There is a role for a trial of treatment with long-acting β_2 agonists, leukotriene receptor antagonists, and theophyllines for about six weeks. They should be stopped if no improvement in steroid dose, symptoms or lung function is detected. (Empfehlungsgrad D, keine Angabe zu LoE)

For patients who are on long term steroid tablets and have not been tried on adequate doses of inhaled medication an aim is to control the asthma using the lowest possible dose of oral steroid or, if possible, to stop long term steroid tablets completely.

Inhaled steroids are the most effective drug for decreasing requirement for long term steroid tablets.

There is limited evidence for the ability of long-acting β_2 agonists, theophyllines, or leukotriene receptor antagonists to decrease requirement for steroid tablets, but they may improve symptoms and pulmonary function

Difficult asthma

MONITORING AIRWAY RESPONSE

In patients with difficult asthma, consider monitoring induced sputum eosinophil counts to guide steroid treatment. (Empfehlungsgrad B, LoE: 1+, 1-, 3)

Two randomised blinded controlled trials and one open randomised study have supported the use of titrating steroid treatment against sputum eosinophilia in adults with moderate to severe asthma, with greatest benefit seen in patients receiving higher doses of ICS therapy.(88, 90, 653)

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 12.04.2016**

Suchschritt	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees
#2	asthma*:ti (Word variations have been searched)
#3	#1 or #2
#4	#3 Publication Year from 2011 to 2016, in Other Reviews and Technology Assessments

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 12.04.2016

Suchschritt	Suchfrage
#1	Search "asthma/therapy"[MeSH Major Topic]
#2	Search asthma*[Title]
#3	Search (((((((((((treatment*[Title/Abstract] OR therapy[Title/Abstract] OR therapies[Title/Abstract] OR therapeutic[Title/Abstract] OR monotherapy*[Title/Abstract] OR polytherap*[Title/Abstract] OR pharmacotherapy*[Title/Abstract] OR effect*[Title/Abstract] OR efficacy[Title/Abstract] OR treating[Title/Abstract] OR treated[Title/Abstract] OR management[Title/Abstract] OR treat*[Title/Abstract] OR drug*[Title/Abstract])
#4	Search (#2 AND #3)
#5	Search (#1 OR #4)
#6	Search (#5 AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]))
#7	Search (#5 AND ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract]) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract])))))

#8	Search (#6 OR #7)
#9	Search (#6 OR #7) Filters: published in the last 5 years
#10	Search (#6 OR #7) Filters: Publication date from 2011/04/01 to 2016/04/12
#17	Search (#10 NOT #16)
#18	Search (#15 NOT #17)
#19	Search (#17 NOT #15)

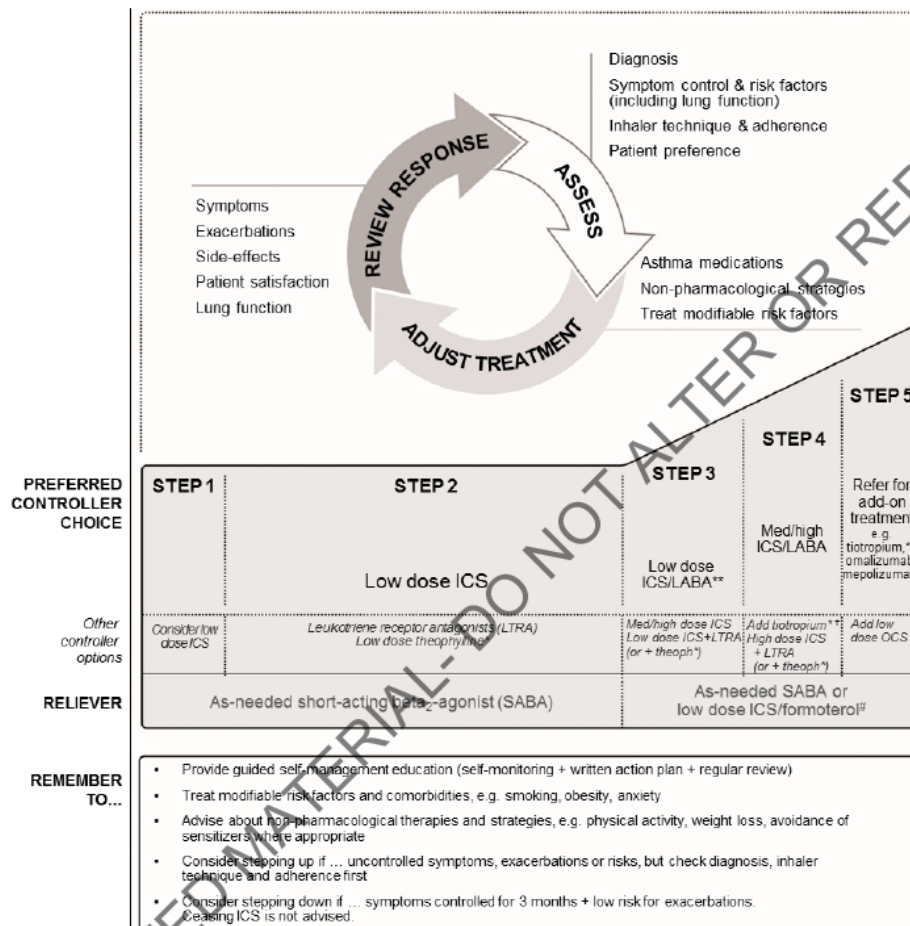
Leitlinien in Medline (PubMed) am 12.04.2016

Suchschritt	Suchfrage
#1	Search asthma[MeSH Major Topic]
#2	Search asthma*[Title]
#3	Search (#1 OR #2)
#4	Search ((((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR ((guide-line*[Title] OR recommendation*[Title]) NOT medline[sb])))
#5	Search (#3 AND #4)
#6	Search (#3 AND #4) Filters: Publication date from 2011/04/01 to 2016/04/12

Anhang:

Abbildung 1: Stepwise approach to control symptoms and minimize future risk, aus GINA 2016 [5]

Box 3-5. Stepwise approach to control symptoms and minimize future risk



ICS: inhaled corticosteroids; LABA: long-acting beta₂-agonist; med: medium dose; OCS: oral corticosteroids. See Box 3-6 (p.44) for low, medium and high doses of ICS for adults, adolescents and children 6–11 years. See Chapter 3 Part D (p.65) for management of exercise-induced bronchoconstriction.

* Not for children <12 years.

** For children 6–11 years, the preferred Step 3 treatment is medium dose ICS.

‡ Low dose ICS/formoterol is the reliever medication for patients prescribed low dose budesonide/formoterol or low dose beclomethasone/formoterol maintenance and reliever therapy.

†† Tiotropium by mist inhaler is an add-on treatment for patients with a history of exacerbations; it is not indicated in children <12 years.

Abbildung 2: Stufenschema aus SIGN 2014 [9]

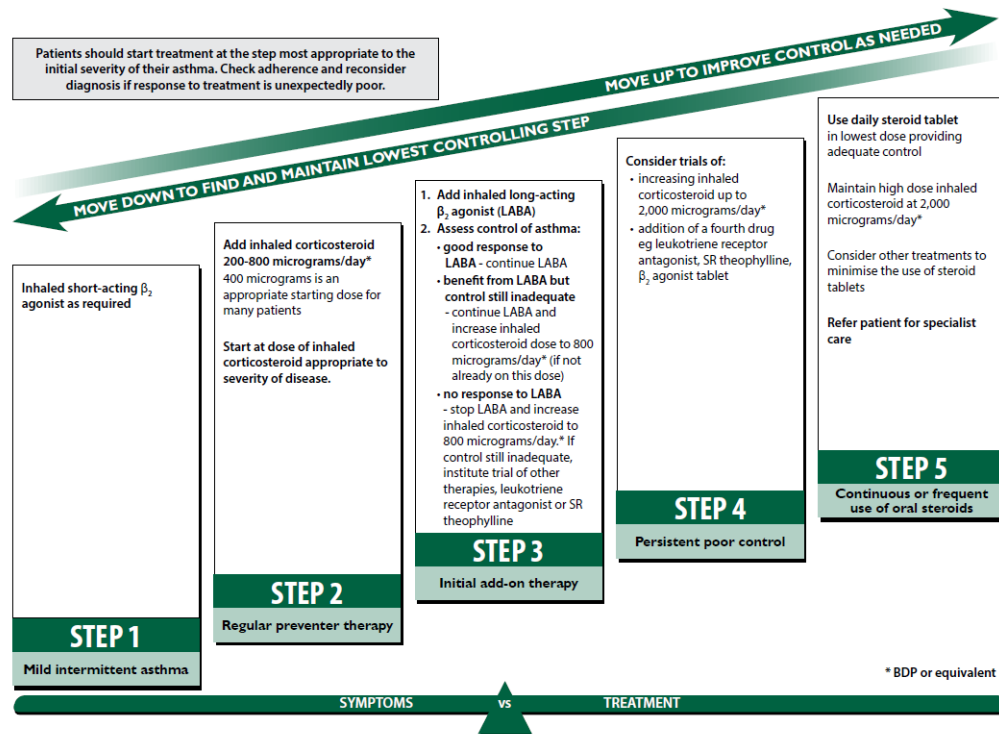


Figure 4: Summary of stepwise management in adults

Abbildung 3: Studiencharakteristika aus Liu Y et al., 2013 [7].

Author	Year	Study Design	No. of Subjects (M/F)	Population	Mean age	Description of intervention and control arms	Outcomes	Treatment duration	Follow-up	Jadad's score
Leckie et al. ¹⁰	2000	Multi-center, double-blind	24 (24/0)	Mild atopic asthma	28	One dose of mepolizumab 2.5 mg/kg or 10 mg/kg or placebo on day 1	Blood and sputum eosinophils; FEV ₁ %; histamine PC ₂₀ ⁶	One day	16-wk	3
Bütner, ¹¹	2003	Multi-centre double-blind	19 (7/12)	Mild or moderate asthma	41	Mepolizumab 250 mg or 750 mg or placebo at intervals of 4 wk	Blood eosinophils;	3-mo	6-mo	2
Flood-Page PT et al. ¹²	2003	Two-center, double-blind, parallel	24 (17/7)	Mild atopic asthma	30	Three doses of mepolizumab 750 mg or placebo at intervals of 4 wks	Blood and bronchial eosinophils; FEV ₁ %; PEF; histamine PC ₂₀ ⁶	8-wk	20-wk	3
Flood-Page P et al. ¹³	2007	Multi-center, double-blind	362 (140/202)	Moderate persistent asthma	38	Three doses of mepolizumab 250 or 750 mg, or placebo at intervals of 1 mo	Blood and sputum eosinophils; FEV ₁ ; PEF; symptom scores; and asthma exacerbation ¹	12-wk	20-wk	4
Nair et al. ¹⁴	2009	Single-centre, double-blind, pilot study	20 (12/8)	Eosinophilic asthma	57	Five doses of mepolizumab 750 mg or placebo at intervals of 1 mo	Blood and sputum eosinophils; asthma exacerbations ¹ ; FEV ₁	16-wk	24-wk	5
Halder et al. ¹⁵	2009	Single-center double-blind, parallel	61 (32/29)	Eosinophilic asthma with recurrent exacerbations	49	Twelve doses of mepolizumab 750 mg or placebo at intervals of 1 mo	Blood and sputum eosinophils; JACQ; AQLQ; FEV ₁ ; histamine PC ₂₀ ⁶ ; asthma exacerbations ¹	50-wk	50-wk	4
Pavord et al. ¹⁶	2012	Multi-center, double-blind	621 (NR)	Eosinophilic asthma with recurrent exacerbation	49	Thirteen doses of mepolizumab 75 mg, 250 mg, or 750 mg placebo at intervals of 4 wks	Blood and sputum eosinophils; asthma exacerbations ¹ ; FEV ₁ ; JACQ scores; AQLQ	52-wk	52-wk	5

⁶FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; PEF, peak expiratory flow; histamine PC₂₀, provocative concentration of histamine required to cause a 20% fall in FEV₁; asthma exacerbation rates; JACQ, Juniper Asthma Control Questionnaire; AQLQ, the Asthma Quality of Life Questionnaire; NR, not reported;

¹An asthma exacerbation was defined as an acute worsening of asthma requiring additional treatment in excess of an increase in short-acting β₂-agonist.

²Exacerbations were defined as increase in the daily dose of albuterol to control symptoms of chest tightness or as any one of the following: nocturnal or waking respiratory symptoms on two consecutive days, a decrease of more than 15% in the FEV₁, or a 2-point worsening in the Likert score.

³Exacerbations were defined as periods of deterioration in asthma control in subjects who had been treated with high-dose oral prednisolone for at least 5 days.

⁴Exacerbations defined as worsening of asthma requiring use of oral corticosteroids for 3 or more days, admission, or a visit to the emergency department—were corroborated by another measurement: decreased peak flow, 50% increase in rescue medication, increased frequency of nocturnal awakening due to asthma, or overall asthma symptom score of five for at least 2 of 3 successive days.

doi:10.1371/journal.pone.0059872.t001

Literatur:

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung: Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln, letzte Änderung in Kraft getreten am 05.03.2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 10.05.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-401/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2016-03-05.pdf.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis Omalizumab vom 11. November 2010 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2010. [Zugriff: 02.05.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1231/2010-11-11_AMRL4_Omalizumab_BAnz.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V und Anlage IX -Festbetragsgruppenbildung Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35a Absatz 3 in Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V vom 20. März 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 02.05.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1947/2014-03-20_AM-RL-XII-IX_KombiGlucolwBeta2_Sympathomimetika_G1S3_BAnz.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von Strukturierten Behandlungsprogrammen nach §137f Abs. 2 SGB V (DMP-Richtlinie/DMP-RL): in der Fassung vom 16. Februar 2012 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 18. Juli 2012 B3) in Kraft getreten am 19. Juli 2012; zuletzt geändert am 20. November 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 6. Januar 2015 B1) in Kraft getreten am 7. Januar 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 02.05.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-963/DMP-RL_2014-11-20_iK-2015-01-07.pdf.
5. **Global Initiative for Asthma (GINA).** Global strategy for asthma management and prevention (2016 update) [online]. Vancouver (USA): GINA; 2016. [Zugriff: 10.05.2016]. URL: <http://ginasthma.org/2016-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>.
6. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für das DMP Asthma bronchiale. Abschlussbericht; Auftrag: V12-03. Version 1.0 [online]. 26.11.2013. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 13.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 196). URL: https://www.iqwig.de/download/V12-03_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-das-DMP-Asthma.pdf.
7. **Liu Y, Zhang S, Li DW, Jiang SJ.** Efficacy of anti-interleukin-5 therapy with mepolizumab in patients with asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. PLoS One 2013;8(3):e59872.
8. **Powell C, Milan SJ, Dwan K, Bax L, Walters N.** Mepolizumab versus placebo for asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2015; (7):Cd010834. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010834.pub2/abstract>.

9. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), British Thoracic Society.** British guideline on the management of asthma [online]. Oktober 2014. Edinburgh (GBR): SIGN; 2014. [Zugriff: 14.04.2016]. (SIGN; Band 141). URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN141.pdf>.