

Tragende Gründe
zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4:

Therapiehinweis zu Omalizumab

Vom 20. Dezember 2007

Inhaltsverzeichnis

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Verfahrensablauf	3
4.	Würdigung der Stellungnahmen	4
5.	Literatur zur Erstellung des Therapiehinweises	18
6.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	22
6.1	Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V	22
6.2	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens (Frist: 19.09.2007)	23

1. Rechtsgrundlagen

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat sich in seinen Beratungen einen Überblick über die zugelassenen Indikationen im Markt befindlicher Präparate verschafft und die vorliegende Literatur bewertet.

Bei Omalizumab handelt es sich um einen humanisierten monoklonalen Antikörper zur Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei schwerem, persistierendem, allergischem Asthma bei Erwachsenen und Jugendlichen ab zwölf Jahren, die einen positiven Hauttest oder eine In-vitro-Reaktion auf ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden Beta-2-Agonisten schwere Anfälle haben.

Der generelle Nutzen des Arzneimittels ist zu hinterfragen. Die einzige doppelblind randomisierte Studie für die zugelassene Indikation ergab keine statistisch signifikante Überlegenheit für den primären Endpunkt der Asthmaexazerbationsrate. Nicht alle Patienten erhielten einen zusätzlichen Controller, wie es nach aktuellen Versorgungsleitlinien gefordert wird. Die Ergebnisse der Studien, die auch Patienten mit mittelschwerem Asthma aufnahmen, sind widersprüchlich in Hinblick auf die Rate der Asthmaexazerbationen. Außerdem ist die Inzidenz von Malignomen erhöht, sodass behördlicherseits Vigilanzuntersuchungen etabliert wurden.

3. **Verfahrensablauf**

In der Sitzung des Unterausschusses am 08.02.2007 wurde die Erstellung des Therapiehinweises zu Omalizumab vereinbart und ein Mitglied des Unterausschusses mit der Erstellung eines Entwurfs des Therapiehinweises beauftragt.

Der Entwurf des Therapiehinweises zu Omalizumab wurde im Unterausschuss „Arzneimittel“ am 12. Juli 2007 abschließend beraten und die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens konsentiert.

Der UA „Arzneimittel“ empfiehlt dem G-BA die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4:

- I. Die Anlage 4 nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinie wird um den Therapiehinweis zu Omalizumab gemäß Anlage ergänzt.

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. August 2007 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155), wie in der Anlage 6.2 aufgeführt, beschlossen.

Mit Schreiben vom 17. August 2007 wurde den Stellungnahmeberechtigten nach § 92 Abs. 3a (Anhang 6.1) SGB V bis zum 19. September 2007 Gelegenheit zur Stellungnahme zur Richtlinienänderung gegeben (Anhang 6.2).

Stellungnehmende Organisation:	Datum des Posteingangs
Gesellschaft f. Phytotherapie (keine inhaltliche Stellungnahme)	04.09.2007
VFA	18.09.2007
DAAB (ohne Stellungnahmerecht)	07.09.2007

Nach Auswertung der Stellungnahmen wurde der Entwurf des Therapiehinweises zu Omalizumab im Unterausschuss „Arzneimittel“ am 8. November 2007 abschließend beraten.

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
35. Sitzung UA „Arzneimittel“	08.02.2007	Beauftragung zur Erstellung eines Entwurfs zum Therapiehinweis
40. Sitzung UA „Arzneimittel“	12.07.2007	Beratung und Konsentierung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
41. Sitzung UA „Arzneimittel“	09.08.2007	Kenntnisnahme des Beschlussentwurfs und der Tragenden Gründe zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
43. Sitzung UA „Arzneimittel“	11.10.2007	Beratung und Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen
44. Sitzung UA „Arzneimittel“	08.11.2007	Beauftragung zur Erstellung eines Beschlussentwurfs

4. Würdigung der Stellungnahmen

Auswertung der Stellungnahme des VFA/Firma Novartis vom 18.09.2007

- 1. Einwand:

Schwergradiges Asthma bronchiale geht mit einer erhöhten Mortalität und reduzierten Lebensqualität der Betroffenen einher (GINA 2006). Große publizierte Studien zeigen einen bestehenden Bedarf an effektiven Therapieoptionen (Rabe 2000; Rabe 2004). Dies ist der Grund dafür, dass internationale Leitlinien wie GINA identisch zur nationalen deutschen Leitlinie der Deutschen Asthmaliga (Buhl 2006) Omalizumab als einzige Therapie mit Evidenzgrad A beim schweren allergischen Asthma aufgenommen haben.

Stellungnahme:

Dass schwergradiges Asthma mit einer Reduktion der Lebensqualität des Betroffenen und mit einer erhöhten Mortalität einhergeht, ist unbestritten. Dem wird der Therapiehinweis auch gerecht.

Zitat 10 (Rabe, K.F., Vermeire, P.A., Soriano, J.B. et al.: Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study, in: Eur. Respir. J. 16 (2000), S. 802-807): Es handelt sich um eine Beobachtungsstudie in sieben europäischen Ländern, die randomisiert per Telefon durchgeführt wurde. Circa 5 % aller Patienten erfüllten die Kriterien gemäß GINA für Kontrolle des

Asthmas. Ein Drittel der Kinder und etwa die Hälfte der Erwachsenen berichteten über mindestens einmal wöchentliche Symptome, 28 % der Kinder und 30,5 % der Erwachsenen über Schlafunterbrechungen. In den letzten zwölf Monaten kam es zu notfallmäßigen Behandlungen bei 36 % der Kinder und 27,9 % der Erwachsenen, 7 % der Patienten mussten über Nacht wegen Asthma hospitalisiert werden. 60,5 % der Kinder und 45 % der Erwachsenen wurden niemals einer Lungenfunktionstestung unterzogen, 30,1 % der Kinder und 29 % der Erwachsenen benutzten einen Peak-flow-Meter mindestens einmal in der Woche.

Zitat 11 (Rabe, K.F.; Adachi, M.; Lai, C.K. et al.: Worldwide severity and control of asthma in children and adults: The global Asthma Insights and Reality surveys, in: J. Allergy Clin. Immunol. 114 (2004), S. 40-47): Diese Untersuchungen wurden in 29 Ländern in Nordamerika, Europa und Asien durchgeführt. 26 % der Patienten in West-Europa – auch Patienten mit schwerem Asthma - erhielten antiinflammatorische Medikation bis hin zu 9 % der Patienten in Japan. Bei über 50 % der Patienten wurde niemals eine Lungenfunktion durchgeführt, der häufigste Gebrauch von Peak-flow-Metern fand sich in Großbritannien mit 40 %. 32 % bis 49 % berichten über schwere Asthmasymptomatik und 39 % bis 70 % über moderate Symptome, obwohl sie glaubten, dass sie ausreichend eingestellt sind.

Die hier berichteten Studien von Rabe zeigen, dass sowohl in diagnostischer als auch in patientenzentrierter Überwachung und Therapie kein leitliniengerechtes Vorgehen sich in der Praxis findet. Darüber hinaus stimmt die Selbsteinschätzung der Patienten nicht überein mit der tatsächlichen Asthmakontrolle. Dies ist eine wesentliche Erschwernis in der Therapie. Es zeigt einen Bedarf auf für Verbesserungen im Management des Asthmas, spricht aber nicht für die Verwendung des Wirkstoffes Omalizumab.

In der GINA-Leitlinie finden sich in der Stufe 5 als Add-on orale Glukokortikoide in der niedrigen Dosierung und als Alternative Anti-IgE (Seite 59). In den weiteren Ausführungen zu Stufe 5 heißt es im Original wie folgt:

„Addition of anti-IgE treatment to other controller medications has been shown to improve control of allergic asthma when control has not been achieved on combinations of other controllers including high-doses of inhaled or oral glucocorticosteroids (Evidence A).“ (Seite 61).

Insofern stellt Omalizumab in der Stufe 5 eine Alternative zu oralen Glukokortikoiden dar. Den Evidenzgrad A erhält es hier allerdings lediglich im Zusammenhang

mit Patienten, die zuvor weder mit inhalativen hochdosierten Kortikosteroiden oder mit oralen Kortikosteroiden ausreichend behandelbar waren.

Die Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga (Buhl, R.; Berdel, D.; Criée, C.-P. et al.: Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma: herausgegeben von der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V., in: Pneumologie 60 (2006), S. 139-183) schreibt, dass Patienten mit schwerem persistierendem Asthma zusätzlich orale Glukokortikosteroide intermittierend oder dauerhaft erforderlich machen und ordnet dies der Evidenzstufe 2 zu. Omalizumab wird der Evidenzstufe 1 zugeordnet.

Die Klassifizierung erfolgt nach Zahlen und nicht nach Buchstaben.

Die nicht zitierte Asthma-Leitlinie aus den USA¹ bewertet Omalizumab wie folgt:

„The Expert Panel recommends that omalizumab may be considered as adjunctive therapy in step 5 or 6 care for patients who have allergies and severe persistent asthma that is inadequately controlled with the combination of high-dose ICS and LABA (Evidence B).“ (Seite 225).

Zusammenfassend stellt sich von daher in allen Leitlinien Omalizumab als letzte Stufe in der Asthmakontrolle als Alternative zu systemisch eingesetzten Glukokortikoiden dar. Keine der hier zitierten oder auch erwähnten Leitlinien bewertet Omalizumab bezüglich der Wirksamkeit gegenüber oralen Glukokortikosteroiden als überlegen.

Beschluss

Keine Änderung.

• 2. Einwand:

Im Therapiehinweis wird ein IgE-Spiegel von mindestens > 76 IU/ml gefordert. In der aktuellen Fachinformation wird bei einem IgE-Spiegel von < 76 IU/ml lediglich ein positiver in-vitro-Test gefordert (RAST-Messung). Novartis kann durch eine

¹ National Heart, Lung, and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma: full report 2007, NIH Publication No. 07-4051, Stand: 28.08.2007

Subgruppenanalyse von gepoolten Daten nachweisen, dass Patienten mit einem IgE-Spiegel kleiner > 76 IU/ml in gleichem Maße profitieren wie Patienten darüber. Dies betrifft insbesondere die Reduktion schwerer Exazerbationen, die in beiden Subgruppen vergleichbar waren -59,7 % mit einem IgE < 76 IU/ml, -55,7 % bei einem IgE > 76 IU/ml (Bousquet 2007).

Stellungnahme:

Die INNOVATE-Studie war die einzige Studie, die an Patienten durchgeführt wurde, für die Omalizumab später zugelassen wurde (so genannte TARGET-Studie). Alle anderen Studien bezogen Patienten ein mit weniger schwerem Asthma. In der vom Einwänder eingebrachten Literatur (Bousquet, J.; Rabe, K.; Humbert, M. et al.: Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma, in: Respir. Med. (2007), doi:10.1016/j.rmed.2007.01.011 bzw. Respir. Med. 101 (2007), S. 1483-1492) findet eine gepoolte Analyse der INNOVATE-Studie und zusätzlich vier randomisierte doppelblind placebokontrollierter Studien statt.

Zitat-Nr. nach Bousquet 2007	Quelle	EMEA-Name	EMEA-Beschreibung
1	Humbert, M.; Beasley, R.; Ayres, J. et al.: Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE, in: Allergy 60 (2005), S. 309-316.	2306	Target
2	Ayres, J.G.; Higgins, B.; Chilvers, E.R. et al.: Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with	IA04	Supportive Kontrollierte offene Studie

	poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma, in: <i>Allergy</i> 59 (2004), S. 701-708.		
4	Busse, W.; Corren, J.; Lanier, B.Q. et al.: Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma, in: <i>J. Allergy Clin. Immunol.</i> 108 (2001), S. 184-190.	008	placebo early
5	Lanier, B.Q.; Corren, J.; Lumry, W. et al.: Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma, in: <i>Ann. Allergy Asthma Immunol.</i> 91 (2003), S. 154-159.	008	placebo early/extension
6	Solèr, M.; Matz, J.; Townley, R. et al.: The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics, in: <i>Eur. Respir. J.</i> 18 (2001), S. 254-261.	009	placebo early
7	Buhl, R.; Solèr, M.; Matz, J. et al.: Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma, in: <i>Eur. Respir. J.</i> 20 (2002), S. 73-78.	009	placebo early/extension
8	Holgate, S.T.; Chuchalin, A.G.; Hébert, J. et al.: Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma, in: <i>Clin. Exp. Allergy</i> 34 (2004), S. 632-638.	011	placebo early

Die Ergebnisse der gepoolten Analyse sind also unter dem Vorbehalt zu bewerten, dass überwiegend nicht die TARGET-Population/die zugelassene Population eingeschlossen waren. Die Ergebnisse sehen wie folgt aus in der Originalpublikation:

Table 3 Efficacy outcomes in subgroups of patients divided in quartiles according to baseline IgE in the pooled population.

Outcome measure	Baseline IgE subgroup							
	0-75 IU/mL		76-147 IU/mL		148-273 IU/mL		≥274 IU/mL	
	Omal. (n = 602)	Control (n = 453)	Omal. (n = 659)	Control (n = 421)	Omal. (n = 634)	Control (n = 444)	Omal. (n = 616)	Control (n = 465)
Annualized asthma exacerbation rate Δ* P-value	1.28 Δ-13.8% 0.227	1.48	0.85 Δ-41.9% < 0.001	1.47	0.80 Δ-45.4% < 0.001	1.47	0.76 Δ-46.5% < 0.001	1.43
Annualized severe exacerbation rate Δ* P-value	0.09 Δ-59.7% < 0.05	0.22	0.07 Δ-38.0% 0.218	0.11	0.07 Δ-66.4% < 0.001	0.20	0.05 Δ-68.8% < 0.001	0.17
Annualized total emergency visit rate Δ* P-value	0.44 Δ-31.0% 0.141	0.64	0.32 Δ-46.3% < 0.05	0.60	0.35 Δ-60.9% < 0.01	0.89	0.33 Δ-40.8% < 0.05	0.55
FEV ₁ net benefit [†] , % P-value	4.1 0.289	-0.5	11.7 0.057	3.4	7.9 0.099	0.5	22.3 < 0.001	2.9
AQLQ improvement ≥ 0.5 points, % P-value	58.7 0.298	54.2	67.5 < 0.001	54.0	68.7 < 0.001	50.0	68.9 < 0.001	52.5
Physician's overall assessment [‡] , % P-value	49.3 < 0.05	40.2	59.3 < 0.001	42.9	66.6 < 0.001	36.1	67.1 < 0.001	36.2

*Δ denotes the reduction in rate for omalizumab vs. placebo.
[†]Patients with improvement in FEV₁ ≥ 200 mL minus those with worsening ≥ 200 mL, statistical testing was performed using proportions of patients with an improvement, a worsening, or no meaningful change.
[‡]Complete control or marked improvement, P-value for the overall distribution of physician's overall assessment. Not all endpoints were assessed in each study.

Hierbei wird erkennbar, dass bei niedrigem IgE-Spiegel klinisch signifikant sich unterschieden die jährliche schwere Asthmaexazerbationsrate und dass Assessment durch die Ärzte, aber nicht signifikant war dagegen die jährliche Asthmaexazerbationsrate, die jährliche Notfallrate, FEV1 und die Lebensqualität. Dagegen zeigt sich bei einem IgE-Ausgangswert > 76 IU/ml, dass lediglich FEV1 statistisch nicht signifikant war und insbesondere die Notfallaufnahmen klinisch signifikante Unterschiede aufwiesen. Insofern stützt auch die gepoolte Auswertung nachdrücklich die Beschränkung auf Patienten mit einem höheren IgE-Spiegel.

Beschluss

Keine Änderung.

- 3. Einwand:

Rauchern sollte die Therapie analog COPD, koronarer Herzerkrankung und Bronchialkarzinom nicht vorenthalten werden, analog der Leitlinie zur Langzeitsauerstofftherapie.

Stellungnahme:

Die hier eingereichte Leitlinie zur Langzeitsauerstofftherapie ist nicht zielführend, da sie sich primär nicht mit der Indikationsstellung von Omalizumab beziehungsweise mit der Behandlung des Asthmas befasst.

In der INNOVATE-Studie waren Raucher ausgeschlossen. Darüber hinaus muss bedacht werden, dass bei Rauchern das Ansprechen auf die Standardtherapie beim Asthma verschlechtert ist.

Beschluss

Keine Änderung.

- 4. Einwand:

Asthma ist eine variable Erkrankung, deshalb kann nicht allein das letzte Jahr vor potenzieller Einleitung einer IgE-Therapie als Kriterium für den Nachweis gehäuft auftretender Exazerbationen herangezogen werden. Eine zeitliche Fixierung für das Auftreten ist nicht zielführend.

Stellungnahme:

Dies entspricht den Einschlusskriterien der INNOVATE-Studie.² Außerdem handelt es sich um ein Missverständnis. Im Therapiehinweis heißt es, dass innerhalb der letzten zwölf Monate mindestens zwei unabhängige schwere Asthmaexazerbationen aufgetreten sein müssen mit weiteren Bedingungen, treten diese kürzer hintereinander auf, ist das Kriterium erfüllt. Insofern ist die zeitliche Schiene sachgerecht.

² "Despite high-dose ICS and LABA use at least two asthma exacerbations requiring systemic corticosteroids, or one severe exacerbation [peak expiratory flow (PEF)/FEV1 <60% of personal best, requiring systemic corticosteroids] resulting in hospitalization or emergency room treatment, in the past 12 months."

Beschluss

Keine Änderung.

- 5. Einwand:

Die INNOVATE-Studie hat gezeigt, dass Omalizumab die Anzahl schwerer Exazerbationen um 50 % senkt und die Lebensqualität signifikant steigert. Es erfolgte eine Post-hoc-Adjustierung der Patientenpopulation, in der die Patienten der Xo-lair®-Gruppe schwerer erkrankt waren als die Placebogruppe. Die Adjustierung ist ein zulässiges statistisches Verfahren, wenn es trotz Randomisierung zu einer Ungleichverteilung kommt und ist von der EMEA anerkannt.

Stellungnahme:

Die Darstellung stimmt mit dem ersten Absatz im Therapiehinweis unter „Wirksamkeit“ überein.

Beschluss

Keine Änderung.

- 6. Einwand:

Die Wirksamkeitsdaten der INNOVATE-Studie wurden durch eine Metaanalyse von insgesamt 4308 Studienpatienten bestätigt, die Bousquet in Allergy 2005 publiziert hat. Der Anteil der Patienten mit schwerem allergischem Asthma war in allen Studien sehr hoch und lag im Mittel bei 87 %.

Stellungnahme:

Die Zielpopulation, die letztlich auch zur Zulassung führte, wurde nur in der INNOVATE-Studie untersucht. Insofern ist dieses die einzige Studie, die aussagekräftig ist. Allerdings unterstützen die Daten der anderen klinischen Prüfungen eine Wirksamkeit von Omalizumab, jedoch nicht eine Überlegenheit gegenüber Standardtherapien.

Beschluss

Keine Änderung.

• 7. Einwand:

Durch Einstufung von Omalizumab durch internationale Asthma-Leitlinien (GINA 2006) und der Deutschen Atemwegsliga (Buhl 2006) ist Omalizumab als einziges Präparat mit einer Evidenzklasse A für schweres allergisches Asthma aufgeführt.

Stellungnahme:

Siehe oben.

Beschluss

Keine Änderung.

• 8. Einwand:

Der Therapiehinweis diskutiert ein mögliches Absetzen von Omalizumab. Bei Patienten der INNOVATE-Studie wurde nach Absetzen der Studienmedikation am Ende der 28-wöchigen Therapiephase eine 16-wöchige Nachbeobachtung durchgeführt. Aufgrund der gewonnenen Tagebuchdaten mit Informationen zu Symptomscore, Peak-flow, Verbrauch Rescue-Medikation kann ein Absetzen der Omalizumab-Therapie nicht empfohlen werden. Bei allen Patienten kam es nach Beendigung der Behandlungsphase zu einer deutlichen und raschen Zunahme der Symptome, welche mit einer Zunahme des freien IgE über 50 ng/mL assoziiert waren.

Der Einwänder führt hier Slavin et al. AAAAI 2007, Slavin et al. ATS 2007 sowie Humbert et al. ERS 2007 als Zitat auf.

Stellungnahme:

Zitat 5 (Humbert et al. ERS 2007) ist ein Abstract. Untersucht wurde die Beziehung zwischen OMA-freien IgG-Konzentrationen und „clinical outcome“ über 16 Wochen nach 28-wöchiger Omalizumab-Behandlung.

Es handelt sich nicht um klinisch relevante Outcome-Parameter.

Zitat 8 (Slavin et al. AAAAI 2007) ist ohne eigene Fundquelle und ebenfalls ein Abstract. Hier wurden „clinical outcomes“ in einer 16-wöchigen Follow-up-Periode nach Absetzen von Omalizumab untersucht. Beschrieben wird, dass Asthmasymptome, Morgen-PEF und Rescue-Medikation allmählich wieder zurückkehrten zu den Werten vor der Behandlung. Mitgeteilt wird, dass freie IgE-Spiegel nicht korrelierten mit klinischem Outcome und dem Absetzen von Omalizumab.

Leider handelt es sich nur um einen Abstract, Angaben zur weiteren Asthmatherapie sind darin nicht enthalten, sie wären aber zur Interpretation wichtig.

Zitat 9 (Slavin et al. ATS 2007) ist ein Powerpoint-Vortrag, bei dem Angaben fehlen, wann und wo er gehalten wurde.

Insgesamt ist die hier vorgelegte Datenlage als unzureichend für diese Fragestellung zu betrachten.

In der Studie von Holgate³ haben 21,4 % der Patienten unter Omalizumab und 15,0 % unter Placebo Fluticason abgesetzt. In der Studie von Buhl⁴ erhielten inhalative Kortikosteroide 65 % der Patienten im Vergleich zu 85 % unter Placebo. Busse⁵ konnte zeigen, dass unter Omalizumab 39,6 % der Patienten vollständig ICS-Inhalationen einstellten gegenüber 19,1 % unter Placebo.

In diesen publizierten Studien, die der Hersteller selbst initiiert und durchgeführt hat, zeigt sich bereits, dass ICS bei einem nicht unbeträchtlichen Anteil der Patienten abgesetzt wurde. Solide Daten, ob und wie lange behandelt werden sollte, gibt der Hersteller nicht an, siehe Strunk⁶.

3 Holgate, S.T.; Chuchalin, A.G.; Hébert, J. et al.: Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma, in: Clin. Exp. Allergy 34 (2004), S. 632-638.

4 Buhl, R.; Solèr, M.; Matz, J. et al.: Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma, in: Eur. Respir. J. 20 (2002), S. 73-78.

5 Busse, W.; Corren, J.; Lanier, B.Q. et al.: Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma, in: J. Allergy Clin. Immunol. 108 (2001), S. 184-190.

6 Strunk, R.C.; Bloomberg, G.R.: Omalizumab for asthma, in: N. Engl. J. Med. 354 (2006), S. 2689-2695.

Beschluss

Keine Änderung.

• 9. Einwand:

Die Inzidenz von malignen Erkrankungen ist unter Omalizumab vergleichbar mit der Normalbevölkerung. In klinischen Studien trat ein numerisches Ungleichgewicht an Krebsfällen in der mit Omalizumab behandelten Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe auf. Novartis hat nach Zulassung von Omalizumab in den USA nach Rücksprache mit der FDA eine offene Real-Life-Studie initiiert. Ziel dieser Studie ist die prospektive Untersuchung der Sicherheit von Omalizumab. Aus dem letzten Zwischenbericht geht hervor, dass bei derzeit 7.913 behandelten Patienten kein erhöhtes Tumorrisiko unter Therapie mit Xolair® beobachtet wurde, die Tumorzinidenzen waren in beiden Gruppen vergleichbar.

Stellungnahme:

Der Einwänder widerspricht nicht der Darstellung im Therapiehinweis unter „Risiken, ggf. Vorsichtsmaßnahmen“. Die dortigen Angaben sind aus der Fachinformation entnommen worden.

Beschluss

Keine Änderung.

Auswertung der Stellungnahme der DAAB vom 07-09.2007

• 1. Einwand:

Angesichts der präzisen Formulierung in der Fachinformation stellt sich die Frage der Notwendigkeit eines Therapiehinweises, zumal die Krankenkassen einen Off-Label-Use genehmigen müssen und somit eine Sperre für einen nicht bestimmungsgemäßen Einsatz vorhanden ist.

Stellungnahme:

Nach der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts kann der Arzt im Falle eines Off-Label-Use einen Antrag bei der Krankenkasse stellen, er muss es jedoch nicht. Insofern entfaltet sich keine stringente Sperrwirkung.

In den Medizinischen Diensten sind einzelne Fälle von auch nicht berechtigtem Off-Label-Gebrauch geprüft worden. Zudem stellt sich die Frage, ob alle Patienten, die das Medikament benötigen, es auch bekommen, hierzu werden keine Daten vorgelegt.

Beschluss

Keine Änderung.

• 2. Einwand:

Die Wirksamkeit ist in der kleinen Gruppe der Asthmapatienten, für die Omalizumab zugelassen ist, durch die INNOVATE-Studie belegt, ebenso wie durch mehrjährige Anwendungen.

Stellungnahme:

Die INNOVATE-Studie zeigte in ihrer primären und geplanten Auswertung keine Überlegenheit, diese konnte erst nach Adjustierung festgestellt werden.

Außerdem fehlt ein Vergleich zu zugelassenen Therapieoptionen, sodass insgesamt der Stellenwert des Arzneimittels nicht klar ist.

Beschluss

Keine Änderung.

- 3. Einwand:

In vielen Fällen konnte eine Steigerung der Lebensqualität der Patienten beobachtet werden.

Stellungnahme:

Literatur diesbezüglich wird nicht vorgelegt. Die Wirksamkeit von Omalizumab generell ist aber im Therapiehinweis nicht bestritten.

Beschluss

Keine Änderung.

- 4. Einwand:

Die in der Fachinformation genannten IgE-Basisspiegel von 30 IE/ml sollten beibehalten werden, zumal bei nicht vorhandenem Therapieerfolg nach 16 Wochen abgebrochen werden kann.

Stellungnahme:

Siehe VFA.

Beschluss

Keine Änderung.

- 5. Einwand:

Als Patientenorganisation stützen wir eine Verpflichtung zur Verbesserung des Krankheitszustandes beizutragen durch Einstellen des Rauchens. Es handelt sich jedoch hierbei um eine Suchterkrankung, sodass eine differenzierte Lösung angestrebt werden soll, die den Ausstieg erleichtert, zum Beispiel, dass der Raucher die Therapie erhält, wenn er aufhört zu rauchen.

Stellungnahme:

Ein Patient, der aufhört zu rauchen, ist als Nichtraucher aufzufassen und ihm ist die Therapie zugänglich gemäß der jetzigen Formulierung des Therapiehinweises.

Ansonsten siehe VFA.

Beschluss

Keine Änderung.

• 6. Einwand:

Die Begrenzung auf zwölf Monate ist für die zwei unabhängig zu dokumentierenden Asthmaexazerbationen bei einer anfallsweise auftretenden Erkrankung schwierig, die Abstellung auf zwölf Monate sollte gestrichen werden.

Stellungnahme:

Siehe VFA.

Es handelt sich um die Einschlusskriterien der INNOVATE-Studie.

Treten mehr als zwei Exazerbationen in kürzerer Zeit als zwölf Monate auf, ist dieses Tatbestandsmerkmal ja bereits erfüllt und es kann eine Behandlung eingeleitet werden. Es ist allerdings bei einer lebenslangen Erkrankung nicht verständlich, dass zwei schwere Exazerbationen während eines langen Lebens ausreichend sind.

Beschluss

Keine Änderung.

• 7. Einwand:

Der Nutzen von Omalizumab ist nicht infrage zu stellen angesichts der bisherigen Studienlage. Auch haben Auslassversuche ergeben, dass sich der alte Asthmaschweregrad schnell einstellt.

Stellungnahme:

Zu beiden Argumenten siehe VFA.

Beschluss

Keine Änderung.

5. Literatur zur Erstellung des Therapiehinweises

1. Ayres, J.G.; Higgins, B.; Chilvers, E.R. et al.: Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma, in: *Allergy* 59 (2004), S. 701-708.
2. Bousquet, J.; Cabrera, P.; Berkman, N. et al.: The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma, in: *Allergy* 60 (2005), S. 302-308.
3. Bousquet, J.; Wenzel, S.; Holgate, S. et al.: Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma, in: *Chest* 125 (2004), S. 1378-1386.
4. Buhl, R.; Berdel, D.; Criée, C.-P. et al.: Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma: herausgegeben von der Deutschen Atemwegliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V., in: *Pneumologie* 60 (2006), S: 139-183.
5. Buhl, R.; Solèr, M.; Matz, J. et al.: Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma, in: *Eur. Respir. J.* 20 (2002), S. 73-78.
6. Buhl, R.; Hanf, G.; Solèr, M. et al.: The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma, in: *Eur. Respir. J.* 20 (2002), S. 1088-1094.
7. Busse, W.; Corren, J.; Lanier, B.Q. et al.: Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma, in: *J. Allergy Clin. Immunol.* 108 (2001), S. 184-190.

8. Chipps, B.; Buhl, R.; Beeh, K.-M. et al.: Improvement in quality of life with omalizumab in patients with severe allergic asthma, in: *Curr. Med. Res. Opin.* 22 (2006), S. 2201-2208.
9. Djukanović, R.; Wilson, S.J.; Kraft, M. et al.: Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma, in: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 170 (2004), S. 583-593.
10. Dolan, C.M.; Fraher, K.E.; Bleecker, E.R. et al.: Design and baseline characteristics of The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma, in: *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 92 (2004), S. 32-39.
11. European Medicines Agency (EMA), Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP): Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR): Xolair; internationaler Freiname (INN): Omalizumab, EMEA/H/C/606, Rev. 1, published 25/08/06, <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/xolair/xolair.htm> [20.03.2007].
12. Finn, A.; Gross, G.; van Bavel, J. et al.: Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma, in: *J. Allergy Clin. Immunol.* 111 (2003), S. 278-284.
13. Food and Drug Administration (FDA): Information for Healthcare Professionals: Omalizumab (for subcutaneous use) (marketed as Xolair), <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/omalizumabHCP.pdf> [22.02.2007].
14. Food and Drug Administration (FDA): Information for Healthcare Professionals: Omalizumab (marketed as Xolair), Date created : February 21, 2007; updated July 2, 2007, <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/omalizumabHCP.htm> [03.07.2007].
15. Holgate, S.T.; Chuchalin, A.G.; Hébert, J. et al.: Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma, in: *Clin. Exp. Allergy* 34 (2004), S. 632-638.

16. Humbert, M.; Beasley, R.; Ayres, J. et al.: Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE, in: *Allergy* 60 (2005), S. 309-316.
17. Lanier, B.; Marshall, G.D.: Unanswered questions on omalizumab (Xolair) patient selection and follow-up, in: *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 92 (2004), S. 198-200.
18. Lanier, B.Q.; Corren, J.; Lumry, W. et al.: Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma, in: *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 91 (2003), S. 154-159.
19. Luskin, A.T.; Kosinski, M.; Bresnahan, B.W. et al.: Symptom control and improved functioning: the effect of omalizumab on Asthma-Related Quality of Life (ARQL), in: *J. Asthma* 42 (2005), S. 823-827.
20. Milgrom, H.; Berger, W.; Nayak, A. et al.: Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab), in: *Pediatrics* 108 (2001), e36, <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/108/2/e36> [17.04.2007].
21. Oga, T.; Nishimura, K.; Tsukino, M. et al.: Comparison of the responsiveness of different disease-specific health status measures in patients with asthma, in: *Chest* 122 (2002), S. 1228-1233.
22. Omalizumab (Xolair) bei allergischem Asthma, in: *Arznei-Telegramm* 37 (2006), S. 3-13.
23. Osborne, M.; Deffebach, M.: The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study, in: *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 92 (2004), S. 3-4.
24. Scottish Medicines Consortium: Omalizumab 150 mg powder and solvent for injection (Xolair®), No. 259/06, Stand: 08.12.2006.
25. Solèr, M.; Matz, J.; Townley, R. et al.: The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics, in: *Eur. Respir. J.* 18 (2001), S. 254-261.

26. Strunk, R.C.; Bloomberg, G.R.: Omalizumab for asthma, in: N. Engl. J. Med. 354 (2006), S. 2689-2695.
27. Tahar, A.J.: Omalizumab as add-on therapy to inhaled steroids for asthma, in: Issues Emerg. Health Technol. (2004) 58, S. 1-4.
28. UK Medicines Information Service: New Medicines Profile: Omalizumab, January 2006, Issue No. 06/01, <http://www.ukmi.nhs.uk/NewMaterial/html/docs/OmalizumabNMP0601.pdf> [23.04.2007].
29. Vignola, A.M.; Humbert, M.; Bousquet, J. et al.: Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR, in: Allergy 59 (2004), S. 709-717.
30. Walker, S.; Monteil, M.; Phelan, K. et al.: Anti-IgE for chronic asthma in adults and children (Cochrane Review), in: The Cochrane Library 2007, Issue 1.
31. Xolair® (omalizumab) for subcutaneous use, US-amerikanische Fachinformation der Firma Genentech, Code Revision Date: April 2006, http://www.xolair.com/patient/prescribing_info.jsp [19.04.2007].
32. Xolair®, Fachinformation der Firma Novartis Pharma, Stand: März 2006.

6. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

6.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V

Firma	Strasse	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Robert-Koch-Platz 4	10115 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Postfach 10 03 36	70003 Stuttgart
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 – 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH)	Ubierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V. Haus der Verbände	Littenstraße 10	10179 Berlin
Deutscher Apothekerverband e.V. (DAV)	Carl-Mannich-Straße 26	65760 Esborn/Ts
Gesellschaft für Phytotherapie e.V. Geschäftsstelle	Siebengebirgsallee 24	50939 Köln
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 21	10117 Berlin

6.2 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens (Frist: 19.09.2007)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

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

gemäß § 91 Abs. 5 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Ihr Ansprechpartner:
Petra Nies

Telefon:
02241 938843

Telefax:
02241 938836

E-Mail:
petra.nies@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
PN

Datum:
17. August 2007

Stellungnahmeverfahren zur Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AMR) hier: Therapiehinweise nach Nr. 14 AMR zu „Omalizumab“

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. August 2007 beschlossen, das Stellungnahmeverfahren zu den Therapiehinweisen nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinie für den Wirkstoff

„Omalizumab“

einzuweisen.

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

19. September 2007

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

Sollten Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch wissenschaftliche Literatur ergänzen, ist diese im Volltext Ihrer Stellungnahme beizufügen und die Stellungnahme obligat durch standardisierte und vollständige Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisse zu ergänzen.

Wir möchten darauf hinweisen, dass nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, bei der Auswertung Ihrer Stellungnahme berücksichtigt werden kann.



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur richten Sie bitte in elektronischer Form (per E-Mail oder per CD-Rom) als Word-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss „Arzneimittel“
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg
therapiehinweise@g-ba.de**

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

Mit freundlichen Grüßen

i. A. Petra Nies
Referentin

Anlagen

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

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

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

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

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

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

Literaturliste [Institution/Firma]

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

Stellungnahmeverfahren zum Thema Therapiehinweise

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

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

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

Vom 16. August 2007

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

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

Beschlüsse zur Arzneimittel-Richtlinie / Anlage 4

Therapiehinweise nach Ziffer 14 AMR

Wirkstoff: Omalizumab (z. B. Xolair®)

Beschluss vom:

In Kraft getreten am:

BAnz. jxxx, Nr. xxx vom tt.mm.jxxx, S. xx xxx

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Die Verordnung von Omalizumab ist nur bei Patienten wirtschaftlich, die kumulativ folgende Voraussetzungen erfüllen

- schweres persistierendes allergisches Asthma
- reduzierte Lungenfunktion (FEV1 < 80 %)
- positiver Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes und vom Patienten nicht vermeidbares Aeroallergen
- das Asthma ist IgE-vermittelt mit IgE-Werten zwischen ≥ 76 und ≤ 700 I.E./ml vor Beginn der Behandlung
- häufige dokumentierte Symptome während des Tages oder nächtliches Erwachen
- trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden (entsprechend > 1000 µg pro Tag Beclometason oder Äquivalent) und mindestens einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten als Kontroller traten
 - in den letzten 12 Monaten mindest zwei unabhängige, dokumentierte schwere Asthmaexazerbationen, die mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wurden, oder

- eine Exazerbation, die systemische Kortikosteroidgabe notwendig machte und zur Krankenhausaufnahme bzw. Notfallbehandlung führte, auf.
- Alter \geq 12 Jahre
- Das Körpergewicht liegt innerhalb der Grenzen der Dosierungstabelle also \geq 20 kg und \leq 150 kg
- Nichtraucher.

Die Dosierung erfolgt in Abhängigkeit vom Körpergewicht und dem Basis IgE-Spiegel. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 375 mg Omalizumab alle zwei Wochen und 300 mg alle vier Wochen, eine Überschreitung ist unwirtschaftlich.

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

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

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

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

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

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

Nahrungsmittelallergien ausgelöster Anaphylaxien.

Ein im Juni 2000 gestellter Antrag auf Zulassung für die Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis und des Asthmas bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren ist aufgrund der negativen Bewertung durch die europäische Zulassungsbehörde vom Hersteller zurückgezogen worden. In diesen Anwendungsgebieten ist ein Off-Label-Use grundsätzlich durch die Rechtsprechung des Bundessozialgerichts ausgeschlossen.

Der generelle Nutzen des Arzneimittels ist zu hinterfragen. Die einzige doppelblind randomisierte Studie für die jetzt zugelassene Indikation ergab keine statistisch signifikante Überlegenheit für den primären Endpunkt der Asthmaexazerbationsrate. Nicht alle Patienten erhielten einen zusätzlichen Controller, wie es nach aktuellen Versorgungsleitlinien gefordert wird. Die Ergebnisse der Studien, die auch Patienten mit mittelschwerem Asthma aufnahmen, sind widersprüchlich in Hinsicht auf die Rate der Asthmaexazerbationen. Außerdem ist die Inzidenz von Malignomen erhöht, sodass Vigilanzuntersuchungen behördlicherseits etabliert wurden.

☒ Kosten

Die geeignete Dosierung und Behandlungsfrequenz von Omalizumab wird anhand des vor Behandlungsbeginn gemessenen IgE-Basiswertes (I.E./ml) und des Körpergewichts (kg) bestimmt. Zur Dosisfestlegung ist es erforderlich, vor der ersten Anwendung den IgE-Wert des Patienten mit einem handelsüblichen Gesamt-Serum-IgE-Test zu bestimmen. Ausgehend von diesen Messungen können pro Verabreichung 75 bis 375 mg Omalizumab benötigt werden.

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

Damit entstehen im Regelfall je nach Dosierintervall (alle zwei beziehungsweise vier Wochen) Jahrestherapiekosten zwischen rund 12.000 € und 24.000 €.

Injektion alle 4 Wochen (13 Injektionen pro Jahr)

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

* Berechnungsgrundlage N2 10 Durchstechflaschen

Injektion alle 2 Wochen (26 Injektionen pro Jahr)

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

Berechnungsgrundlage N2 10 Durchstechflaschen

Stand Lauer-Taxe 01.05.2007

Indikation

Omalizumab ist zugelassen als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren)

- mit schwerem persistierendem allergischem Asthma,
- die einen positiven Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen
- und sowohl eine reduzierte Lungenfunktion (FEV1 < 80 %) haben
- als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und
- trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthmaexazerbationen hatten.

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

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

Fachpersonal vorgesehen.

☒ Wirkungen

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

☒ Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Omalizumab wurde in nur einer doppelblinden placebokontrollierten Studie über 28 Wochen (Humbert 2005) in der Zielpopulation für die Zulassung geprüft. Eingeschlossen wurden 419 Patienten mit allergischem Asthma im Alter von 12 bis 79 Jahren. Die Patienten hatten eine reduzierte Lungenfunktion (FEV1 40 bis 80 % des Referenzwertes) und wiesen trotz einer Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten eine schlechte Kontrolle der Asthma-Symptome auf. Die Patienten hatten im letzten Jahr trotz

einer kontinuierlichen Behandlung mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden (> 1.000 Mikrogramm Beclometasondipropionat oder Äquivalent) und einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten mehrere Asthmaexazerbationen erfahren, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden nötig machten, oder wurden wegen einer schweren Asthmaexazerbation hospitalisiert oder waren in einer Notfallambulanz. Zusätzliche Therapie mit oralen Kortikoiden, Theophyllin und Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten waren erlaubt (je 22 %, 27 % und 35 % der Patienten).

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

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

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

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

Tabelle 1

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

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

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

☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

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

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

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

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

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

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

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

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

Vorsicht geboten sein, insbesondere bei Reisen in Gebiete mit endemischen Wurminfektionen. Wenn Patienten nicht auf die empfohlene Antiwurmbehandlung ansprechen, sollte ein Absetzen der Behandlung mit Omalizumab erwogen werden.

In den klinischen Studien trat ein numerisches Ungleichgewicht an Krebsfällen in der mit Omalizumab behandelten Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe auf. Die Häufigkeit der beobachteten Fälle war sowohl in der Verum- als auch in der Kontrollgruppe gelegentlich ($< 1/100$), d. h. 25 Krebsfälle unter 5.015 mit

Omalizumab behandelten Patienten (0,5 %) und 5 Krebsfälle in der Placebogruppe (0,18 %). Die Verschiedenheit der beobachteten Krebsarten, die relativ kurze Expositionsdauer und die klinischen Ausprägungen der einzelnen Fälle machen einen kausalen Zusammenhang gemäß Fachinformation des Herstellers unwahrscheinlich.

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

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

- II. Die Änderungen treten am Tage nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Siegburg, den 16. August 2007

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess

Erläuterung
zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der
Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4:

Therapiehinweis zu Omalizumab

vom 16. August 2007

Inhaltsverzeichnis

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Literatur zur Erstellung des Therapiehinweises	3

1. Rechtsgrundlagen

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

In der Sitzung des Unterausschusses am 08.02.2007 wurde die Erstellung des Therapiehinweises zu Omalizumab vereinbart und ein Mitglied des Unterausschusses mit der Erstellung eines Entwurfs des Therapiehinweises beauftragt.

Der UA „Arzneimittel“ empfiehlt dem G-BA die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4:

- I. Die Anlage 4 nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinie wird um den Therapiehinweis zu Omalizumab gemäß Anlage ergänzt.

3. **Literatur zur Erstellung des Therapiehinweises**

1. Ayres, J.G.; Higgins, B.; Chilvers, E.R. et al.: Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma, in: *Allergy* 59 (2004), S. 701-708.
2. Bousquet, J.; Cabrera, P.; Berkman, N. et al.: The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma, in: *Allergy* 60 (2005), S. 302-308.
3. Bousquet, J.; Wenzel, S.; Holgate, S. et al.: Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma, in: *Chest* 125 (2004), S. 1378-1386.
4. Buhl, R.; Berdel, D.; Criée, C.-P. et al.: Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma: herausgegeben von der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V., in: *Pneumologie* 60 (2006), S: 139-183.
5. Buhl, R.; Solèr, M.; Matz, J. et al.: Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma, in: *Eur. Respir. J.* 20 (2002), S. 73-78.
6. Buhl, R.; Hanf, G.; Solèr, M. et al.: The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma, in: *Eur. Respir. J.* 20 (2002), S. 1088-1094.
7. Busse, W.; Corren, J.; Lanier, B.Q. et al.: Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma, in: *J. Allergy Clin. Immunol.* 108 (2001), S. 184-190.
8. Chipps, B.; Buhl, R.; Beeh, K.-M. et al.: Improvement in quality of life with omalizumab in patients with severe allergic asthma, in: *Curr. Med. Res. Opin.* 22 (2006), S. 2201-2208.
9. Djukanović, R.; Wilson, S.J.; Kraft, M. et al.: Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma, in: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 170 (2004), S. 583-593.
10. Dolan, C.M.; Fraher, K.E.; Bleecker, E.R. et al.: Design and baseline characteristics of The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment

- Regimens (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma, in: *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 92 (2004), S. 32-39.
11. European Medicines Agency (EMA), Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP): Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR): Xolair; internationaler Freiname (INN): Omalizumab, EMA/H/C/606, Rev. 1, published 25/08/06, <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/xolair/xolair.htm> [20.03.2007].
 12. Finn, A.; Gross, G.; van Bavel, J. et al.: Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma, in: *J. Allergy Clin. Immunol.* 111 (2003), S. 278-284.
 13. Food and Drug Administration (FDA): Information for Healthcare Professionals: Omalizumab (for subcutaneous use) (marketed as Xolair), <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/omalizumabHCP.pdf> [22.02.2007].
 14. Food and Drug Administration (FDA): Information for Healthcare Professionals: Omalizumab (marketed as Xolair), Date created : February 21, 2007; updated July 2, 2007, <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/omalizumabHCP.htm> [03.07.2007].
 15. Holgate, S.T.; Chuchalin, A.G.; Hébert, J. et al.: Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma, in: *Clin. Exp. Allergy* 34 (2004), S. 632-638.
 16. Humbert, M.; Beasley, R.; Ayres, J. et al.: Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE, in: *Allergy* 60 (2005), S. 309-316.
 17. Lanier, B.; Marshall, G.D.: Unanswered questions on omalizumab (Xolair) patient selection and follow-up, in: *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 92 (2004), S. 198-200.
 18. Lanier, B.Q.; Corren, J.; Lumry, W. et al.: Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma, in: *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 91 (2003), S. 154-159.
 19. Luskin, A.T.; Kosinski, M.; Bresnahan, B.W. et al.: Symptom control and improved functioning: the effect of omalizumab on Asthma-Related Quality of Life (ARQL), in: *J. Asthma* 42 (2005), S. 823-827.

20. Milgrom, H.; Berger, W.; Nayak, A. et al.: Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab), in: *Pediatrics* 108 (2001), e36, <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/108/2/e36> [17.04.2007].
21. Oga, T.; Nishimura, K.; Tsukino, M. et al.: Comparison of the responsiveness of different disease-specific health status measures in patients with asthma, in: *Chest* 122 (2002), S. 1228-1233.
22. Omalizumab (Xolair) bei allergischem Asthma, in: *Arznei-Telegramm* 37 (2006), S. 3-13.
23. Osborne, M.; Deffebach, M.: The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study, in: *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 92 (2004), S. 3-4.
24. Scottish Medicines Consortium: Omalizumab 150 mg powder and solvent for injection (Xolair®), No. 259/06, Stand: 08.12.2006.
25. Solèr, M.; Matz, J.; Townley, R. et al.: The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics, in: *Eur. Respir. J.* 18 (2001), S. 254-261.
26. Strunk, R.C.; Bloomberg, G.R.: Omalizumab for asthma, in: *N. Engl. J. Med.* 354 (2006), S. 2689-2695.
27. Tahar, A.J.: Omalizumab as add-on therapy to inhaled steroids for asthma, in: *Issues Emerg. Health Technol.* (2004) 58, S. 1-4.
28. UK Medicines Information Service: New Medicines Profile: Omalizumab, January 2006, Issue No. 06/01, <http://www.ukmi.nhs.uk/NewMaterial/html/docs/OmalizumabNMP0601.pdf> [23.04.2007].
29. Vignola, A.M.; Humbert, M.; Bousquet, J. et al.: Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR, in: *Allergy* 59 (2004), S. 709-717.
30. Walker, S.; Monteil, M.; Phelan, K. et al.: Anti-IgE for chronic asthma in adults and children (Cochrane Review), in: *The Cochrane Library* 2007, Issue 1.

31. Xolair® (omalizumab) for subcutaneous use, US-amerikanische Fachinformation der Firma Genentech, Code Revision Date: April 2006, http://www.xolair.com/patient/prescribing_info.jsp [19.04.2007].
32. Xolair®, Fachinformation der Firma Novartis Pharma, Stand: März 2006.

Siegburg, den 20. Dezember 2007

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess