

Zusammenfassende Dokumentation

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

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

Dupilumab (D-804)

Vom 6. Oktober 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	17
4.	Verfahrensablauf.....	17
5.	Beschluss	20
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	25
B.	Bewertungsverfahren	29
1.	Bewertungsgrundlagen	29
2.	Bewertungsentscheidung.....	29
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	29
2.2	Nutzenbewertung	29
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	30
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	31
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	36
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	37
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	37

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	39
5.1	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	39
5.2	Stellungnahme der LEO Pharma GmbH	58
5.3	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH.....	62
5.4	Stellungnahme der Deutsche Atemwegsliga e.V	68
5.5	Stellungnahme der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP).....	77
5.6	Stellungnahme der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e.V. (GPA)	87
5.7	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) e.V.	98
5.8	Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	104
D.	Anlagen	109
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	109
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	127

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Dupilumab (Dupixent) wurde am 1. Dezember 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 4. April 2022 hat Dupilumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 14. April 2022, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3

Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Dupilumab mit dem neuen Anwendungsgebiet (Asthma bronchiale, ≥ 6 bis ≤ 11 Jahre) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juli 2022 auf den Internetseiten des G-BA (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 Dupilumab (D-804) 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 getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Dupilumab (D-804) 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 Dupilumab (D-804) (Dupixent) gemäß Fachinformation

Erwachsene und Jugendliche

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

Kinder von 6 bis 11 Jahre

Dupixent ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), siehe Abschnitt 5.1, das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 06.10.2022):

Kinder von 6 bis 11 Jahre

Dupixent ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der

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

Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), siehe Abschnitt 5.1, das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Kinder von 6 bis 11 Jahre mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dupilumab:

eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vorthherapie unter Auswahl von:

- hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA

oder

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

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

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

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

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

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

zu 1. Für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren mit schwerem Asthma sind folgende Wirkstoffklassen und Wirkstoffe zugelassen:

- Inhalative Corticosteroide: Beclometason, Budesonid, Fluticason
- Systemische Corticosteroide: Prednisolon, Prednison
- Beta-2-Sympathomimetika (kurz-, langwirkend): Salbutamol, Fenoterol, Reproterol, Salmeterol, Formoterol, Terbutalin, Bambuterol, Clenbuterol/ Ambroxol
- Anticholinergika: Tiotropiumbromid
- weitere Wirkstoffe: Theophyllin, Omalizumab, Mepolizumab

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung zu Lasten der GKV ist nicht angezeigt.

zu 3. Für das Anwendungsgebiet Asthma bronchiale liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

- Mepolizumab (Anlage XII – Nutzenbewertung nach §35a SGB V, Beschluss vom 21. Juli 2016) (*Erwachsene Patienten mit Asthma*)
- Reslizumab (Anlage XII – Nutzenbewertung nach §35a SGB V, Beschluss vom 6. Juli 2017) (*Erwachsene Patienten mit Asthma*)
- Benralizumab (Anlage XII – Nutzenbewertung nach §35a SGB V, Beschluss vom 2. August 2018) (*Erwachsene Patienten mit Asthma*)
- Mepolizumab (Anlage XII- Nutzenbewertung nach §35a SGB V, Beschluss vom 22. März 2019)
- Dupilumab (Anlage XII – Nutzenbewertung nach §35a SGB V, Beschluss vom 20. Februar 2020) (*Asthma-Patienten ≥ 12 Jahre*)
- Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) - Anlage IV: Therapiehinweis zu Omalizumab (Beschluss vom 17. Dezember 2015)
- DMP-Richtlinie (DMP-RL): Asthma

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

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Eine Stellungnahme wurde von der AkdÄ übermittelt.

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

Vor dem Hintergrund des Wortlautes des Anwendungsgebietes (schweres Asthma) wird davon ausgegangen, dass die Therapie mit Dupilumab für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren nur zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Corticosteroiden und mindestens einem weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie oder zusätzlich zu mitteldosiertem ICS und Montelukast und LABA und LAMA indiziert ist.

In der Stufe 5 der NVL Asthma wird neben einer Behandlung mit hochdosiertem ICS und einem weiteren Controller auch eine Kombination aus hochdosiertem ICS, LABA und LAMA empfohlen. In Stufe 6 der NVL Asthma wird zusätzlich zur medikamentösen Behandlung der Stufe 5 die Gabe eines Anti-IgE-Antikörpers (Omalizumab) oder, nachrangig zur Therapie mit

Omalizumab, die Gabe eines Anti-IL-5-Antikörpers empfohlen. Die AkdÄ bezieht sich in Ihrer Stellungnahme ebenfalls auf die Vorgaben der NVL Asthma, welche die Ausschöpfung aller in Therapiestufe IV und V vorgesehenen Möglichkeiten, einschließlich einer Kombination dieser Wirkstoffe, vorsehe. Bei der Erwägung des Einsatzes eines Biologikums (Stufe 6) bestehe die meiste Erfahrung in der vorliegenden Altersgruppe mit dem monoklonalen Anti-IgE-Antikörper Omalizumab, die Datengrundlage für den Anti-IL-5 Antikörper Mepolizumab sei im Kindes- und Jugendalter bislang noch beschränkt.

Auf Basis der verfügbaren Evidenz hat der G-BA für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist, eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA oder hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind, als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Omalizumab kann als eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie nur bei Patienten herangezogen werden, die die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zu Omalizumab vollständig erfüllen. Laut Fachinformation sollte die Behandlung mit Omalizumab "nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-(Immunglobulin E-) vermittelten Asthma ausgegangen werden kann (siehe Abschnitt 4.2)." Omalizumab wird bei Kindern zwischen 6 bis < 12 Jahren "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 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." (Fachinformation Xolair®, Juli 2020).

Montelukast ist nur zugelassen als Zusatzbehandlung bei Patienten, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden. Dennoch können Patienten mit schwerem Asthma, die im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß der Empfehlung der NVL Asthma 2020 Montelukast erhalten, in die für die Nutzenbewertung relevante Population mit einbezogen werden.

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

Die Langzeittherapie mit oralen Corticosteroiden (OCS) stellt für die Behandlung des schweren Asthmas bei Kindern und Jugendlichen und Erwachsenen eine nachrangige Therapiealternative dar. In begründeten Fällen ist die Gabe von OCS zur Behandlung von schwerem Asthma zusätzlich möglich. Dabei sollten diese nur kurzzeitig und in der niedrigst-wirksamen Dosis eingesetzt werden. Bei der Behandlung des Asthmas mit OCS ist darauf zu achten, dass die Dosierung von OCS die Cushing-Schwelle möglichst nicht dauerhaft überschreitet. Eine Behandlung von Exazerbationen ist davon abzugrenzen.

Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des schweren Asthmas, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, entspricht bei schwerem unkontrolliertem Asthma nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Falls vom Anwendungsgebiet auch Patienten umfasst sind, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden unzureichenden Therapie infrage kommt, ist für diese Patientenpopulation im Dossier darzustellen, dass eine weitere Therapieeskalation nicht möglich ist. Es sollte begründet werden, warum Patienten für die als zweckmäßig bestimmten Therapieeskalationen (z.B. Omalizumab, Tiotropium) nicht in Frage kommen.

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

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

Die 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 Dupilumab (D-804) wie folgt bewertet:

Für die Behandlung von Kindern von 6 bis 11 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, doppelblinde Studie VOYAGE vor, in der 408 Kinder zwischen 6 und 11 Jahren mit unkontrolliertem moderaten bis schweren Asthma im Verhältnis 2:1 entweder mit Dupilumab (N = 273) oder Placebo (N = 135) behandelt wurden. Die Studie umfasst eine Screeningphase von 4 Wochen, eine Behandlungsphase von 52 Wochen und eine Nachbeobachtungsphase von weiteren 12 Wochen, sofern die Patientinnen und Patienten nicht an der anschließenden offenen 1-jährigen Extensionsstudie teilnahmen. Alle Patientinnen und Patienten hatten gemäß Einschlusskriterium eine seit ≥ 3 Monaten bestehende Erhaltungstherapie mit einer stabilen Dosis seit ≥ 1 Monat vor Screening mit einem mittel- oder hoch dosierten inhalativen Kortikosteroid (ICS) plus einer 2. Kontrollmedikation (lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum [LABA], Leukotrienrezeptorantagonist [LTRA], lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist [LAMA] oder Methylxanthin) oder einer Monotherapie mit einem hoch dosierten ICS. Für die fehlende Asthmakontrolle musste während des 4-wöchigen Screening eines der folgenden Kriterien erfüllt sein: Asthma Control Questionnaire (ACQ)-5-IA-Score $\geq 1,5$ an mindestens 1 Tag oder Anwendung von Bedarfsmedikation an ≥ 3 Tagen/Woche in mindestens 1 Woche oder mindestens 1 nächtliches Erwachen aufgrund von Asthma mit Notwendigkeit der Anwendung einer Bedarfsmedikation oder Asthmasymptomatik an ≥ 3 Tagen/Woche in mindestens 1

Woche. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten darüber hinaus eine Verschlechterung des Asthmas innerhalb des letzten Jahres mit mindestens 1 Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden oder einer Hospitalisierung bzw. einem Besuch einer Notaufnahme.

Primärer Endpunkt der Studie war die jährliche Rate schwerer Exazerbationen. Sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben. Die Studie wurde im Zeitraum April 2017 und August 2020 in Argentinien, Australien, Brasilien, Kanada, Chile, Kolumbien, Ungarn, Italien, Litauen, Mexiko, Polen, Russland, Südafrika, Spanien, Türkei, Ukraine und der USA durchgeführt.

Der pharmazeutische Unternehmer schränkt in seinem Dossier die Gesamtpopulation der Studie VOYAGE entsprechend der Zulassung auf 350 Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Inflammation, definiert als Eosinophilenzahl $\geq 150/\mu\text{l}$ und / oder einem exhalierten Stickstoffmonoxid-Fraktions (FeNO)-Wert ≥ 20 ppb zu Studienbeginn, ein.

In der vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellten Teilpopulation der Studie VOYAGE wurde kein Kind bei Studieneinschluss mit einem LAMA oder einem monoklonalen Antikörper behandelt. Gemäß Definition der NVL Asthma 2020 liegt daher in dieser Population zu Studienbeginn nur bei Kindern mit einer hohen ICS-Dosis ein schweres Asthma vor. Da Dupilumab nur zusätzlich zu einem ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel indiziert ist, ergibt sich eine Teilpopulation von 286 Patientinnen und Patienten, welche der Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung entspricht. Dies entspricht 81,7 % (286/350) der vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewerteten Teilpopulation. Bei mindestens 80 % der Patientinnen und Patienten der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Teilpopulation der Studie VOYAGE ist das Einschlusskriterium bezüglich der Population für die vorliegende Nutzenbewertung gemäß Anwendungsgebiet von Dupilumab entsprechend erfüllt.

Eignung der Studie für die Nutzenbewertung

Bei den Patientinnen und Patienten der Studie VOYAGE bestand gemäß Einschlusskriterien ein unkontrolliertes Asthma: In der vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewerteten Teilpopulation hatten die Patientinnen und Patienten 2,5 schwere Asthmaexazerbationen im Vorjahr, einen ACQ-5-IA-Wert von 2,2 zu Studienbeginn und 2,5 Inhalationen an Bedarfsmedikation innerhalb von 24 h zu Studienbeginn (jeweils im Mittel über beide Studienarme)

Im Kontrollarm war zu Studienbeginn jedoch keine Eskalation der Erhaltungstherapie geplant, während die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm Dupilumab als Zusatztherapie erhielten. Auch im Studienverlauf war gemäß Protokoll keine Therapieeskalation der Erhaltungstherapie vorgesehen. Vielmehr sollten die Patientinnen und Patienten während des Studienverlaufs ihre bestehende Erhaltungstherapie mit einer stabilen Dosis unverändert fortführen. Erst nach mindestens 2 schweren Asthmaexazerbationen konnten Patientinnen und Patienten mit einer hoch dosierten ICS-Monotherapie eine 2. Kontrollmedikation erhalten und Patientinnen und Patienten mit einer Kombination aus mitteldosierten ICS und einer weiteren Kontrollmedikation auf eine Kombination aus hoch dosierten ICS und einer weiteren

Kontrollmedikation umgestellt werden. Eine Erhaltungstherapie aus > 2 Kontrollmedikationen war zu keinem Zeitpunkt in der Studie erlaubt.

Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des schweren Asthmas, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, entspricht bei schwerem unkontrolliertem Asthma jedoch nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Entsprechend sollten die Optionen für eine patientenindividuelle Therapieeskalation gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA innerhalb des Kontrollarms der Studie ausgeschöpft worden sein, um einerseits die Symptome der Patientinnen und Patienten adäquat zu behandeln und um andererseits einen geeigneten Vergleich zwischen Dupilumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorzulegen.

In der vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellten Teilpopulation der Studie VOYAGE wurde kein Kind bei Studieneinschluss mit einem LAMA behandelt. Die Eskalationsoption mit einem LAMA (Tiotropium) ist jedoch Teil der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie und des medikamentösen Stufenschemas für Kinder und Jugendliche der NVL Asthma bei unzureichender Asthmakontrolle bei einer bereits bestehenden Therapie mit hoch dosiertem ICS und einem weiteren Arzneimittel. Für Kinder, die mit einer Kombination aus mitteldosiertem ICS und einem weiteren Arzneimittel eine unzureichende Asthmakontrolle aufweisen, stellt zudem die Eskalation auf die Kombination hochdosiertes ICS und ein weiteres Arzneimittel eine zweckmäßige Vergleichstherapieoption dar.

Eine weitere Möglichkeit der Therapieeskalation stellt bei Immunglobulin E(IgE)-vermitteltem Asthma gemäß der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie die Gabe von Omalizumab dar, wenn die Kriterien der Zulassung und die Therapiehinweise vollständig erfüllt werden. Omalizumab war in der Studie VOYAGE innerhalb von 130 Tagen vor Screening und im kompletten Studienverlauf nicht erlaubt. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, ob die Patientinnen und Patienten der Studie VOYAGE jemals vor Studienbeginn Omalizumab erhalten haben. Der pharmazeutische Unternehmer ermittelt den Anteil der Patientinnen und Patienten, die für Omalizumab infrage kommen mit 28,9 % im Kontrollarm der von ihm herangezogenen Teilpopulation.

Im schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren haben sich die klinischen Expertinnen und Experten dahingehend geäußert, dass die Studie VOYAGE ihrer Ansicht nach berücksichtigt werden sollte. Aus klinischer Sicht sei nur bei ca. 20% der Kinder im Anwendungsgebiet zu erwarten, dass die zusätzliche Gabe von Tiotropium zu einer Verbesserung der Lungenfunktion führt. Die Erhöhung der Dosis eines mitteldosiertem ICS auf ein hochdosiertes ICS würde auch nur bei einem geringen Anteil der Kinder zu einer Verbesserung führen, aber die Nebenwirkungsrate erhöhen. Gleichfalls wären nur ca. 14 % bzw. 28,7 % (je nach Version der Leitlinie) der Kinder in der Studie für eine Omalizumab-Therapie geeignet gewesen.

In der Studie VOYAGE wurde jedoch im Kontrollarm die unzureichende Therapie zu Studienbeginn und im Studienverlauf bei allen Kindern unverändert fortgeführt, obwohl gemäß der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie weitere Optionen zur Therapieeskalation bestanden. Eine Eskalation der bestehenden Erhaltungstherapie war zu Studienbeginn nicht erlaubt bzw. im Studienverlauf erst nach mindestens 2 schweren Asthmaexazerbationen für einen kleinen Teil der Studienpopulation möglich. Entsprechend

wurde in der gesamten Studienpopulation der Studie VOYAGE bei keiner Patientin bzw. keinem Patienten eine Eskalation der bestehenden Erhaltungstherapie durchgeführt.

Es bleibt daher unklar, für wie viele Patientinnen und Patienten in der Studie ein Therapieversuch mit LAMA, eine Erhöhung der ICS-Dosis oder ein Therapieversuch mit Omalizumab geeignet gewesen wäre.

Die in der Studie eingesetzte Therapie im Kontrollarm entspricht somit nicht den aktuellen Empfehlungen einer Therapieeskalation in den Behandlungsleitlinien für Asthma und auch nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. In der Studie VOYAGE ist die zweckmäßige Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapieeskalation somit nicht umgesetzt.

Die Ergebnisse der Studie VOYAGE können zusammenfassend aufgrund der hohen Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Dupilumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Add-on-Erhaltungstherapie bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von hochdosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA oder hochdosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind, bestimmt. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, doppelblinde Studie VOYAGE vor, in der Kinder zwischen 6 und 11 Jahren mit unkontrolliertem moderaten bis schweren Asthma entweder mit Dupilumab oder Placebo behandelt wurden.

In der Studie VOYAGE wurde im Kontrollarm die unzureichende Therapie zu Studienbeginn und im Studienverlauf bei allen Kindern unverändert fortgeführt, obwohl gemäß der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie weitere Optionen zur Therapieeskalation bestanden. Eine Eskalation der bestehenden Erhaltungstherapie war zu Studienbeginn nicht erlaubt bzw. im Studienverlauf erst nach mindestens 2 schweren Asthmaexazerbationen für einen kleinen Teil der Studienpopulation möglich. Es bleibt daher unklar, für wie viele Patientinnen und Patienten in der Studie ein Therapieversuch mit LAMA, eine Erhöhung der ICS-Dosis oder ein Therapieversuch mit Omalizumab geeignet gewesen wäre. Die Ergebnisse der Studie VOYAGE können zusammenfassend aufgrund der hohen Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung.

Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl für die Ober- und Untergrenze liegt in einer plausiblen Größenordnung, ist aber mit Unsicherheit behaftet. Insbesondere ist unklar, inwieweit durch das methodische Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers die Patientinnen und Patienten des Anwendungsgebietes hinreichend umfassend und spezifisch erfasst wurden.

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 Dupixent (Wirkstoff: Dupilumab (D-804)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. Juli 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2022).

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

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

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

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

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für

die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Laut Fachinformation von Dupilumab werden zur subkutanen Anwendung bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit Asthma Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts empfohlen. Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg).² Für die Kostenberechnung werden Standardpatienten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 23,6 kg (für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis unter 7 Jahre) bzw. 42,1 kg (für Patienten im Alter von 11 bis unter 12 Jahre) berücksichtigt.

Bei einem Körpergewicht zwischen 15 kg bis < 30 kg wird eine Behandlung mit Dupilumab in der Dosierung 100 mg alle 2 Wochen oder 300 mg alle 4 Wochen und bei einem Körpergewicht zwischen 30 kg bis < 60 kg in der Dosierung 200 mg alle 2 Wochen oder 300 mg alle 4 Wochen empfohlen. Da Dupilumab derzeit nicht in der Wirkstärke 100 mg verfügbar ist, werden Kinder mit einem Körpergewicht zwischen 15 kg bis < 30 kg in der nachfolgenden Tabelle nur über die zugelassene Dosierung 300 mg alle 4 Wochen erfasst.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab 200 mg	1 x 14 Tage	26,1	1	26,1
Dupilumab 300 mg	1 x alle 28 Tage	13	1	13
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, mitteldosiert)</i>				
Budesonid	2x täglich	365	1	365
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>				
Budesonid	2x täglich	365	1	365
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>				
Formoterol	2x täglich	365	1	365
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>				
Tiotropium	1x täglich	365	1	365

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA oder hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab				
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>				
Budesonid	2x täglich	365	1	365
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>				
Formoterol	2x täglich	365	1	365
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>				
Tiotropium	1x täglich	365	1	365
<i>Anti-IgE-Antikörper</i>				
Omalizumab ³	1 x alle 14 - 28 Tage	13 – 26,1	1	13 – 26,1

Verbrauch:

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

Für die inhalativen Corticosteroide wurde für den täglichen Verbrauch die laut Fachinformation höchste regelhaft anzuwendende Dosierung berücksichtigt. Für den Wirkstoff Budesonid kann für Kinder von 6 bis 11 Jahren in schweren Fällen von Asthma bronchiale eine Dosierung bis zu 800 µg pro Tag angezeigt sein. Der Kostenberechnung wurde eine Dosierung von 800µg Budesonid für hochdosiertes ICS und eine Dosierung von 400 µg Budesonid für mitteldosiertes ICS zugrunde gelegt.

Für das langwirksame Beta-2-Sympathomimetikum Formoterol wird bei Asthma bronchiale für Kinder ab 6 Jahren zweimal täglich eine Dosis von 12 µg empfohlen.

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

³ Entsprechend der Fachinformation sollte Omalizumab nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-(ImmunglobulinE-)vermittelten Asthma ausgegangen werden kann.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dupilumab 200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Dupilumab 300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	13	13 x 300 mg
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, mitteldosiert)</i>					
Budesonid 200 µg	200 µg	400 µg	2 x 200 µg	365	730 x 200 µg
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>					
Budesonid 400 µg	400 µg	800 µg	2 x 400 µg	365	730 x 400 µg
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>					
Formoterol 12 µg	12 µg	24 µg	2 x 12 µg	365	730 x 12 µg
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>					
Tiotropium 2,5 µg	5 µg	5 µg	2x 2,5 µg	365	730 x 2,5 µg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA oder hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab					
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>					
Budesonid 400 µg	400 µg	800 µg	2 x 400 µg	365	730 x 400 µg
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>					
Formoterol 12 µg	12 µg	24 µg	2 x 12 µg	365	730 x 12 µg
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>					
Tiotropium 2,5 µg	5 µg	5 µg	2x 2,5 µg	365	730 x 2,5 µg
<i>Anti-IgE-Antikörper</i>					
Omalizumab 75 und 150 mg	75 mg – 600 mg	75 mg – 600 mg	1x 75 mg 4x 150 mg	13 – 26,1	13 x 75 mg – 104,4 x 150 mg

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packung sgröße	Kosten (Apotheke nabgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dupilumab 200 mg	6 ILO	4 337,25 €	1,77 €	244,41 €	4 091,07 €
Dupilumab 300 mg	6 ILO	4 337,25 €	1,77 €	244,41 €	4 091,07 €
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, mitteldosiert)</i>					
Budesonid ⁴ 200 µg	600 ED	67,96 €	1,77 €	4,48 €	61,71 €
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>					
Budesonid ⁴ 400 µg	300 ED	63,83 €	1,77 €	4,16 €	57,90 €
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>					
Formoterol ⁴ 12 µg	180 ED	83,97 €	1,77 €	5,75 €	76,45 €
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>					
Tiotropium 2,5 µg	180 ED	197,83 €	1,77 €	10,33 €	185,73 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA oder hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab					
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>					
Budesonid ⁴ 400 µg	300 ED	63,83 €	1,77 €	4,16 €	57,90 €
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>					
Formoterol ⁴ 12 µg	180 ED	83,97 €	1,77 €	5,75 €	76,45 €
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>					
Tiotropium 2,5 µg	180 ED	197,83 €	1,77 €	10,33 €	185,73 €
<i>Anti-IgE-Antikörper</i>					
Omalizumab 75 mg	1 IFE	281,54 €	1,77 €	14,96 €	264,81 €
Omalizumab 150 mg	10 IFE	5 173,05 €	1,77 €	292,14 €	4 879,14 €
Abkürzungen: ED = Einzeldosen; IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze; ILO = Injektionslösung;					

⁴ Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Mai 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 14. April 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 1 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dupilumab (D-804) beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 19. April 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Dupilumab (D-804) beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 8. Juli 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Juli 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. August 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 22. August 2022 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 27. September 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Oktober 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Mai 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. August 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. August 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	31. August 2022; 14. September 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. September 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Oktober 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Dupilumab (D-804) (Neues Anwendungsgebiet: Asthma bronchiale, 6 bis 11 Jahre)

Vom 6. Oktober 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Oktober 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 18. August 2022 (BAnz AT 07.11.2022 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Dupilumab (D-804) gemäß dem Beschluss vom 1. Juli 2021 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Dupilumab (D-804)

Beschluss vom: 6. Oktober 2022

In Kraft getreten am: 6. Oktober 2022

BAnz AT 16.11.2022 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 4. April 2022):

Dupixent ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierte Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), siehe Abschnitt 5.1, das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. Oktober 2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder von 6 bis 11 Jahre mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierte Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von:

- hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA

oder

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dupilumab (D-804) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

Kinder von 6 bis 11 Jahre mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

ca. 150 – 860 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Dupixent (Wirkstoff: Dupilumab (D-804)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. Juli 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder von 6 bis 11 Jahre mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierte Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dupilumab	8 863,99 € - 17 796,15 €
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, mitteldosiert)</i>	
Budesonid	75,08 €
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>	
Budesonid	140,89 €
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>	
Formoterol	310,05 €
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>	
Tiotropium	753,24 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA oder hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab	
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>	
Budesonid	140,89 €
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>	
Formoterol	310,05 €
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>	
Tiotropium	753,24 €
<i>Anti-IgE-Antikörper</i>	
Omalizumab	3 442,53 € - 50 938,22 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. Oktober 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 6. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Dupilumab
(neues Anwendungsgebiet: Asthma bronchiale, 6 bis 11 Jahre)

Vom 6. Oktober 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Oktober 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAZ, Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 18. August 2022 (BAZ AT 07.11.2022 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Dupilumab gemäß dem Beschluss vom 1. Juli 2021 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Dupilumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 4. April 2022):

Dupilumab ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Kindern von 6 bis 11 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierbare Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), siehe Abschnitt 5.1, das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. Oktober 2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierbare Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von:

– hochdosiertes ICS und LABA und gegebenenfalls LAMA

oder

– hochdosiertes ICS und LABA und gegebenenfalls LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten- gruppen

Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierbare Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

ca. 150 bis 860 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Dupixent (Wirkstoff: Dupilumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. Juli 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierbare Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dupilumab	8 863,99 € – 17 796,15 €
Inhalative Corticosteroide (ICS, mitteldosiert)	
Budesonid	75,08 €
Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)	
Budesonid	140,89 €
Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)	
Formoterol	310,05 €
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)	
Tiotropium	753,24 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
hochdosiertes ICS und LABA und gegebenenfalls LAMA oder hochdosiertes ICS und LABA und gegebenenfalls LAMA und Omalizumab	
Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)	
Budesonid	140,89 €



Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)

Formoterol	310,05 €
------------	----------

Langwirksame Anticholinergika (LAMA)

Tiotropium	753,24 €
------------	----------

Anti-IgE-Antikörper

Omalizumab	3 442,53 € – 50 938,22 €
------------	--------------------------

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. Oktober 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 6. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

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

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Juli 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung 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 Ärztesgesellschaften 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



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab (Neues Anwendungsgebiet: Asthma bronchiale, ≥ 6 bis ≤ 11 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Dupilumab
- **Handelsname:** Dupixent
- **Therapeutisches Gebiet:** Asthma (Krankheiten des Atmungssystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.04.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.07.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.08.2022
- **Beschlussfassung:** Anfang Oktober 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-04-15-D-804)

Modul 1

(PDF 360,96 kB)

Modul 2

(PDF 526,24 kB)

Modul 3F

(PDF 957,43 kB)

Modul 4F

(PDF 2,51 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4F

(PDF 13,59 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 6,67 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Dupilumab (Dupixent)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/820/>

15.07.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab (Neues Anwendungsgebiet: Asthma bronchiale, ≥ 6 bis ≤ 11 Jah
Dupixent ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit schwerem Asthma mit Typ-2-
Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalier
Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), siehe Abschnitt 5.1, das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Kortikosteroide
(ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

**Kinder zwischen 6 und 11 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalier
Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist**

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von:

hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA

oder

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

Stand der Information: Mai 2021

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.07.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 673,29 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.08.2022
 - Mündliche Anhörung: 22.08.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 15.08.2022 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

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

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

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

(Word 57,50 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.08.2022** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Dupilumab - 2022-04-15-D-804*). 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 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 22.08.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.08.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Oktober 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.12.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.09.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.09.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.01.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22. August 2022 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Dupilumab (D-804)**

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	04.08.2022
LEO Pharma GmbH	25.07.2022
AstraZeneca GmbH	01.08.2022
Deutsche Atemwegsliga e.V	01.08.2022
Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)	01.08.2022
Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e.V. (GPA)	01.08.2022
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	03.08.2022
Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) e.V.	05.08.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.08.2022

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
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Herr Azabdaftari	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Atenhan	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Klaus	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Herr Zietze	ja	nein	nein	nein	nein	ja
LEO Pharma GmbH						
Herr Dambacher	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Link	ja	nein	nein	nein	nein	nein
AstraZeneca GmbH						
Frau Dr. Glinzer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Surmund	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Atemwegsliga e.V						
Herr Dr. Kardos	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)						
Frau Prof. Dr. Gappa	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Herr Prof. Dr. Hamelmann	nein	ja	nein	nein	nein	nein

Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e.V. (GPA)						
Herr Prof. Dr. Kopp	nein	ja	ja	ja	nein	nein
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Frau Dr. Heinemann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Weihing	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) e.V.						
Frau Prof. Dr. Lau	nein	ja	ja	ja	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	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 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	05.08.2022
Stellungnahme zu	<i>Dupilumab (Dupixent®) im Anwendungsgebiet Add-on-Erhaltungstherapie bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.</i> Vorgangsnummer: 2022-04-15-D-804 IQWiG-Bericht Nr. 1388, Auftrag A22-46, Version 1.0 vom 08.07.2022
Stellungnahme von	<i>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund und Inhalte der Stellungnahme Am 14.04.2022 hat die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (im Folgenden Sanofi) für den Wirkstoff Dupilumab ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim G-BA eingereicht. Die Nutzenbewertung bezieht sich auf die folgende Indikation: <i>Dupixent ist angezeigt zur Add-on-Erhaltungstherapie bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahre mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.</i> Das Verfahren startete am 15.04.2022. Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15.07.2022 veröffentlicht [1]. Die vorliegende Stellungnahme von Sanofi befasst sich im allgemeinen Teil mit der vorliegenden Evidenz und dem Stellenwert von Dupilumab bei Kindern mit schwerem Asthma. Im zweiten Teil der vorliegenden Stellungnahme befinden sich Anmerkungen zu spezifischen Aspekten der IQWiG-Bewertung. Hintergrund	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Asthma bronchiale ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege, die zur Hyperproliferation und Hyperreagibilität der glatten Atemwegsmuskulatur sowie zu fibrotischen Veränderungen der Bronchialwand führt. In der Folge leiden die Patient*innen an Atemnot, Husten, Brustenge und Giemen und erleben insbesondere eine stark erschwerte Ausatmung. Asthmaanfälle treten oftmals infolge externer Faktoren wie sportlicher Betätigung, Allergenen oder reizenden Stoffen auf, können aber auch scheinbar unvermittelt während der Nacht einsetzen [2]. Für Patient*innen mit schwerem Asthma stehen als Behandlungsoption seit längerer Zeit monoklonale Antikörper zur Verfügung. Dupilumab ist seit 06.05.2019 <i>als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierte Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist, zugelassen.</i> Am 04.04.2022 erfolgte die Zulassungserweiterung auf Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz mittel- bis hochdosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist. Grundlage dafür war die randomisierte und kontrollierte Phase-III-Studie VOYAGE, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab + Hintergrundtherapie im Vergleich zu Placebo + Hintergrundtherapie in einem Zeitraum von 52 Wochen bei 408 Kindern untersucht wurde. Die Therapie mit Dupilumab reduzierte die Rate der schweren Asthmaexazerbationen statistisch signifikant und klinisch relevant. Darüber hinaus zeigten sich	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
statistisch signifikante Vorteile bei der Verbesserung der Asthmakontrolle und der Verbesserung der Lebensqualität, anhand derer sich ein Zusatznutzen in der Indikation ableiten lässt. Obwohl die Generierung belastbarer Evidenz bei Kindern aufgrund ihrer hohen Vulnerabilität deutlich erschwert ist, liegt damit für Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerem Asthma Evidenz von hoher Qualität für die Therapie mit Dupilumab aus einer doppelblinden RCT vor. Die Studie VOYAGE bildet auch die Grundlage für das am 14.04.2022 eingereichte Nutzendossier. Dort wurde die für das Anwendungsgebiet relevante Population der Patient*innen mit Typ-2-Inflammation, definiert durch eine Eosinophilenzahl von 150 Zellen/μl oder einem FeNO-Wert von ≥ 20 ppb zu Studienbeginn, dargestellt. Aus Sicht von Sanofi zeigt sich in der Studie VOYAGE ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber der alleinigen Behandlung mit einer Hintergrundtherapie. Dabei stellt die Hintergrundtherapie zusammen mit den in der Studie erlaubten Eskalationsoptionen aus Sicht von Sanofi eine hinreichende Umsetzung der vom G-BA festgelegten zVT dar. <u>Therapeutische Einordnung</u> Die Zulassung von Dupilumab erstreckt sich auf Patient*innen mit schwerem Asthma, das trotz mittel- bis hochdosierter ICS plus einem weiteren Arzneimittel unkontrolliert ist. Das Anwendungsgebiet wurde von der EMA eindeutig definiert und bezieht auch Patient*innen mit ein, die neben der Therapie mit ICS nur ein weiteres Arzneimittel erhalten. Die Zulassung ermöglicht damit den im Vergleich zu anderen Antikörpern früheren Einsatz von Dupilumab. Vor dem Hintergrund, dass eine dauerhafte Therapie mit hochdosierten ICS bei Kindern vermieden werden soll [3], eröffnet sich somit ein therapeutischer	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Paradigmenwechsel, der eine Kontrolle des Asthmas unter Vermeidung von hochdosierten ICS und der damit verbundenen Langzeitnebenwirkungen erlaubt.	
<u>Hintergrundtherapie in der Studie VOYAGE</u> Als Hintergrundtherapie in der Studie VOYAGE waren mitteldosierte ICS plus eine weitere Kontrollmedikation oder hochdosierte ICS plus eine weitere Kontrollmedikation erlaubt (die ebenfalls erlaubte Monotherapie mit hochdosierten ICS betraf nur 9 Patient*innen). Als Kontrollmedikation waren dabei langwirksame β2-Sympathomimetika (LABA), langwirksame Muskarinrezeptorantagonisten (LAMA), Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA) sowie Methylxanthine vorgesehen. Die Mehrzahl der Patient*innen wurden mit ICS und LABA behandelt. Diese Therapie entspricht der Empfehlung der zum Zeitpunkt der Studienplanung gültigen Leitlinie GINA 2015 [4]. Auch die Eskalation von mitteldosierten ICS auf hochdosierte ICS steht im Einklang mit dem in dieser Leitlinie empfohlenen Vorgehen (für Kinder von 6 bis 11 Jahren wird zusätzlich die Vorstellung bei entsprechenden Experten empfohlen, auch schon bei der Behandlung mit mitteldosierten ICS und mind. einer Kontrollmedikation in Stufe 4). Lediglich die weitere Eskalation auf eine Therapie mit Antikörpern, wie sie in der GINA 2015 empfohlen wird, war in der Studie VOYAGE nicht möglich. Hier ist auch auf die methodische Schwierigkeit im Rahmen einer doppelblinden Studie zu verweisen, da eine Doppeltherapie mit zwei Antikörpern in der vulnerablen Patientenpopulation von Kindern mit 6 bis 11 Jahren unbedingt vermieden werden muss.	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland 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. 13ff	Anwendungsgebiet von Dupilumab und Studienpopulation der Studie VOYAGE <u>Anmerkung</u> Das IQWiG sieht nur einen Teil der Studienpopulation der Studie VOYAGE für das Anwendungsgebiet von Dupilumab als relevant an. Es bezieht sich dabei auf die Definition für schweres Asthma der Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma (NVL Asthma) von 2020. In Hinblick auf diese Definition sind für das IQWiG nur Patient*innen relevant, die mit hochdosierten ICS behandelt werden, da nur in diesen Fällen die Definition des schweren Asthmas erfüllt sei. Im Dossier ist dagegen die für die Zulassung relevante Population der Patient*innen mit Typ-2-Inflammation dargestellt, die sowohl Patient*innen mit mitteldosierten als auch hochdosierten ICS umfasst. Selbst wenn das Anwendungsgebiet so interpretiert wird wie vom IQWiG, umfasst es mehr als 80 % der im Dossier dargestellten Population, so dass dem Methodenpapier des IQWiG folgend die Daten der dargestellten Population für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden können [5]. Daher ist dieser Punkt für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant. Dennoch	Der pharmazeutische Unternehmer schränkt in seinem Dossier die Gesamtpopulation der Studie VOYAGE entsprechend der Zulassung auf 350 Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Inflammation, definiert als Eosinophilenzahl $\geq 150/\mu\text{l}$ und / oder einem exhalieren Stickstoffmonoxid-Fraktions (FeNO)-Wert ≥ 20 ppb zu Studienbeginn, ein. In der vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellten Teilpopulation der Studie VOYAGE wurde kein Kind bei Studieneinschluss mit einem LAMA oder einem monoklonalen Antikörper behandelt. Gemäß Definition der NVL Asthma 2020 liegt daher in dieser Population zu Studienbeginn nur bei Kindern mit einer hohen ICS-Dosis ein schweres Asthma vor. Da Dupilumab nur zusätzlich zu einem ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel indiziert ist, ergibt sich eine Teilpopulation von 286 Patientinnen und Patienten, welche der

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland 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)
	soll die Position von Sanofi bezüglich der Interpretation des Anwendungsgebietes dargestellt werden. <u>Position Sanofi</u> Der Wortlaut des Anwendungsgebietes von Dupilumab schließt Patient*innen ein, die sowohl mit mitteldosierten als auch hochdosierten ICS behandelt werden: <i>Dupixent ist angezeigt zur Add-on-Erhaltungstherapie bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahre mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.</i> Die im Dossier dargestellte Population entspricht daher exakt dem durch die EMA definierten und in Europa zugelassenen Anwendungsgebiet von Dupilumab [6]. Die vom IQWiG erwähnte unterschiedliche Charakterisierung der Population in manchen Stellen des EPAR [6] und in der Vollpublikation der Studie [7] ergibt sich daraus, dass die Definition von schwerem Asthma nicht einheitlich ist und nicht mit den Erfordernissen von klinische Studien im Einklang steht. In der Regel wird die Schwere des Asthmas durch die Therapie bestimmt, die	Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung entspricht. Dies entspricht 81,7 % (286/350) der vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewerteten Teilpopulation. Bei mindestens 80 % der Patientinnen und Patienten der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Teilpopulation der Studie VOYAGE ist das Einschlusskriterium bezüglich der Population für die vorliegende Nutzenbewertung gemäß Anwendungsgebiet von Dupilumab entsprechend erfüllt.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland 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)
	zur Erlangung der Asthmakontrolle notwendig ist. Für klinische Studien kann diese Herangehensweise jedoch zu Verwirrung führen. So wird in der Leitlinie GINA 2021 ausgeführt: <i>It has been common practice in reports of clinical trials and observational studies to describe patients as having mild, moderate or severe asthma based on their prescribed treatment step. For example, patients are often described as having mild asthma if prescribed Step 1 or 2 treatment; or moderate asthma if prescribed Step 3–4 treatment; and moderate-severe asthma if prescribed Step 4–5 treatment. This approach assumes that patients are receiving appropriate treatment, and that those prescribed more intense treatment are likely to have more severe underlying disease. However, this practice causes confusion since many studies also require participants to have uncontrolled symptoms (when severity cannot generally be assessed). In addition, the recommended treatment at each step may change over time. [8]</i> Zudem hat sich die Definition von schwerem Asthma mit der Zeit verändert. In der Leitlinie GINA 2015 umfasst die Definition des schweren Asthmas lediglich Patient*innen, die zur ausreichenden Kontrolle des Asthmas hochdosierte ICS benötigen oder selbst unter hochdosierten ICS keine ausreichende Kontrolle erreichen	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland 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)
	[4]. In der NVL Asthma aus dem Jahr 2020 wurde die Definition differenzierter gefasst: <i>Bei Kindern und Jugendlichen liegt ein schweres Asthma vor, wenn bei sachgerechter und adäquat durchgeführter Therapie mit dem Ziel einer guten Asthmakontrolle dauerhaft (> 6 Monate) eine Add-on-Therapie mit einem langwirkenden Anticholinergikum (LAMA) oder einem monoklonalen Antikörper erfolgen und/oder eine hohe ICS-Tagesdosis verabreicht werden muss.</i> Entscheidend ist die gute Asthmakontrolle, die unter der in den Kriterien definierten Therapie erreicht sein muss oder selbst mit dieser noch nicht erreicht werden kann. Die Patientenpopulation der Studie VOYAGE, die im Dossier dargestellt wurde, erfüllt die Kriterien für ein schweres Asthma nach NVL Asthma 2020 daher. Die Kinder der Studie VOYAGE wiesen, wie auch das IQWiG feststellt, auch mit mitteldosierten ICS eine unzureichende Asthmakontrolle auf. Die Definition für moderates Asthma der Leitlinie GINA 2020, für die mit leicht- bis mitteldosierten ICS eine gute Asthmakontrolle erreicht sein muss, erfüllten sie damit nicht [9], so dass die Erkrankung dieser Kinder als schwer betrachtet werden kann. Ersichtlich wird dies auch daran, dass die EMA die Zulassung für schweres Asthma basierend	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland 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)
	auf der gesamten Studienpopulation ausgesprochen hat. Im EPAR stellt die EMA fest: <i>„The eligibility criteria appropriately defined the target population suffering from refractory⁵ asthma, requiring treatment step 4 or 5 according to GINA2015 [sic] guideline.“</i> [6] Die Therapie, anhand derer der Asthmaschweregrad bestimmt wird, muss bei Kindern zudem vor dem Hintergrund der höheren Vulnerabilität dieser Population bewertet werden. Denn bei Kindern wird man eine langanhaltende Therapie mit hochdosierten ICS vermeiden und vielmehr versuchen, die ICS-Dosis zu reduzieren. In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu erwähnen, dass das Anwendungsgebiet von Dupilumab den früheren Einsatz eines Biologikums und damit die Vermeidung von hochdosierten ICS ermöglicht.	

⁵ Vgl. hierzu die Ausführung in der Leitlinie GINA 2020: „At present, therefore, ‘severe asthma’ is a retrospective label. It is sometimes called ‘severe refractory asthma’ since it is defined by being relatively refractory to high dose inhaled therapy. However, with the advent of biologic therapies, the word ‘refractory’ is no longer appropriate.“ [9]

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland 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. 6 S. 18	Relevanz der Dosierungskategorien für Fluticasonpropionat aus der Leitlinie GINA 2015 <u>Anmerkung</u> Während zum Zeitpunkt der Studie die Einteilung der ICS-Dosierung gemäß der Leitlinie GINA 2015 relevant war, wurde die Kategorisierung der ICS-Dosis für Fluticasonpropionat in niedrige, mittlere und hohe Dosierungen in der GINA 2020 angepasst [4, 9]. Das IQWiG vertritt den Standpunkt, dass für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab nur die neuen Dosierungskategorien für Fluticasonpropionat relevant seien. Dies zeigt sich insbesondere an der Abschätzung der Population, die für eine Therapie mit Omalizumab in Frage kommt und die im vorliegenden Dossier sowohl auf Basis der alten als auch der neuen Dosierungskategorien für Fluticasonpropionat vorgenommen wurde. Das IQWiG bezieht hier nur die Darstellung auf Basis der neuen Dosierungskategorien ein. <u>Position Sanofi</u> Zum Zeitpunkt der Studie waren die Dosierungskategorien der Leitlinie GINA 2015 aktuell und für die Therapieentscheidungen maßgeblich. Therapeutische Möglichkeiten wurden von den Ärzt*innen anhand dieser Einteilung geprüft. Die Bewertung, ob ein	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland 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)
	Patient für die Therapie mit Omalizumab in Frage gekommen wäre, erfolgte auch basierend auf den damals gültigen Kategorien. Im Dossier wurden Auswertungen nach beiden Dosierungskategorien dargestellt. Einerseits sollte den neuen Kategorien Rechnung getragen werden, umgekehrt aber verdeutlicht werden, dass für die Bewertung der Daten hinsichtlich Eignung für eine Omalizumab-Therapie auf die alten Dosierungskategorien abzuheben ist. Dies entspricht auch dem Vorgehen der EMA, die die Studie VOYAGE allein auf den zum Zeitpunkt der Studienplanung gültigen Dosierungskategorien bewertete [6]. Den zum Zeitpunkt der Studie gültigen Dosierungskategorien zufolge kamen lediglich 14,0 % der Patient*innen im Kontrollarm für eine Therapie mit Omalizumab in Frage.	

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. 18	Vorthherapie mit Omalizumab früher als 130 Tage vor Studieneinschluss <u>Anmerkung</u> Das IQWiG merkt an, dass zur Vorthherapie mit Omalizumab für den Zeitraum früher als 130 Tage vor Studieneinschluss keine Daten vorliegen. Dennoch stellt es fest: <i>Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Patientinnen und Patienten noch nicht mit Omalizumab behandelt wurden.</i> <u>Position Sanofi</u> Tatsächlich liegen zur Anwendung von Omalizumab früher als 130 Tage vor Studieneinschluss keine Daten vor. Die Zahl der Kinder, die mit Omalizumab vorbehandelt wurden, ist somit nicht bekannt. Die Aussage des IQWiG, dass die Patient*innen nicht mit Omalizumab vorbehandelt worden seien, ist folglich nicht haltbar. Sie erscheint darüber hinaus schon deshalb fragwürdig, weil das IQWiG selbst davon ausgeht, dass ein relevanter Anteil der Patient*innen für eine Therapie mit Omalizumab in Frage kam. Es bleibt festzuhalten, dass die Aussage des IQWiG spekulativ ist.	Eine Möglichkeit der Therapieeskalation stellt bei Immunglobulin E(IgE)-vermitteltem Asthma gemäß der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie die Gabe von Omalizumab dar, wenn die Kriterien der Zulassung und die Therapiehinweise vollständig erfüllt werden. Omalizumab war in der Studie VOYAGE innerhalb von 130 Tagen vor Screening und im kompletten Studienverlauf nicht erlaubt. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, ob die Patientinnen und Patienten der Studie VOYAGE jemals vor Studienbeginn Omalizumab erhalten haben.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland 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. 16	Einbeziehung von Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA) in die zVT des G-BA <u>Anmerkung</u> Das IQWiG sieht Kombinationen von ICS mit Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA), insbesondere die Vierfachkombination aus ICS + LABA + LAMA + LTRA, als von der zVT des G-BA abgedeckt an. Es verweist dabei auf das Stufenschema der NVL Asthma, in der in Stufe 4 und Stufe 5 die Möglichkeit einer Dreifachkombination aus ICS, LABA und LTRA und einer Vierfachkombination aus ICS, LABA, LTRA und LAMA erwähnt wird. <u>Position Sanofi</u> LTRA können aufgrund ihres Zulassungsstatus nicht Teil der zVT sein. Montelukast, der einzige in Deutschland verfügbare LTRA, ist bei Patient*innen mit schwerem Asthma nicht zugelassen [10]. Zwar hat der G-BA bei der Festlegung der zVT ergänzt, dass mit Montelukast therapierte Patient*innen in der Auswertung der Studie trotz der fehlenden Zulassung berücksichtigt werden können. Eine Aufnahme in die zVT wird dadurch aus Sicht von Sanofi jedoch nicht impliziert und widerspricht Kap. 5 § 6 Abs. 2 der Verfahrensordnung des G-BA, demzufolge Arzneimittel der zVT	Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dupilumab ist eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von hochdosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA oderhochdosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind. Montelukast ist nur zugelassen als Zusatzbehandlung bei Patienten, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden. Dennoch können Patienten mit schwerem Asthma, die im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß der Empfehlung der NVL Asthma 2020 Montelukast erhalten, in die für die Nutzenbewertung relevante Population mit einbezogen werden.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland 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)
	grundsätzlich eine Zulassung im Anwendungsgebiet aufweisen müssen. Im Übrigen ist die Vierfachkombination aus ICS + LABA + LTRA + LAMA in der Praxis selten und kommt schon aufgrund der notwendigen Anwendung von mindestens zwei Inhalern (Fixkombination ICS + LABA und ein separater Inhaler für das LAMA) und der Einnahme einer Tablette für viele Patient*innen nicht in Frage. Ein zu komplexes Therapieregime kann insbesondere bei Kindern zu Beeinträchtigung der Adhärenz führen. Studiendaten zeigen, dass die Anwendung getrennter Inhaler im Vergleich zu Fixkombinationen negative Auswirkung auf die Asthmakontrolle hat [11].	
S. 17	Bedeutung von langwirksamen Muskarinrezeptorantagonisten (LAMA) für die Therapie des schweren Asthmas bei Kindern <u>Anmerkung</u> Das IQWiG verweist auf die Eskalationsmöglichkeit mit langwirksamen Muskarinrezeptorantagonisten (LAMA). Es hebt hier, beziehungsweise auf das Stufenschema der NVL Asthma [3], insbesondere die Kombinationen aus ICS, LABA und LAMA und ICS, LABA, LAMA und LTRA hervor. <u>Position Sanofi</u>	In der vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellten Teilpopulation der Studie VOYAGE wurde kein Kind bei Studieneinschluss mit einem LAMA behandelt. Die Eskalationsoption mit einem LAMA (Tiotropium) ist jedoch Teil der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie und des medikamentösen Stufenschemas für Kinder und Jugendliche der NVL Asthma bei unzureichender Asthmakontrolle bei einer bereits

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland 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)
	Obwohl LAMA eine Option bei Patient*innen mit schwerem Asthma darstellen, können sie die der Erkrankung zugrundeliegenden physiologischen Prozesse nicht beeinflussen. LAMA weisen hauptsächlich eine bronchodilatatorische Wirkung auf [12] und beeinflussen damit das der Erkrankung zugrundeliegende Entzündungsgeschehen nicht. Darüber hinaus sind Daten zum Nutzen von LAMA bei Kindern nach wie vor limitiert. In Studien bei Kindern mit schwerem Asthma wurden zwar Verbesserungen der Lungenfunktionsparameter gezeigt, diese sind vom G-BA jedoch als nicht patientenrelevant eingestuft. Statistisch signifikante Vorteile auf patientenrelevante Endpunkte, wie Asthmakontrolle, Lebensqualität und Reduktion der Exazerbationsrate konnten allerdings nicht gezeigt werden [13]. Die unzureichende Datenlage spiegelt sich in der Formulierung der zVT des G-BA wider, in der LAMA mit dem Zusatz „ggf.“ versehen sind. Hierdurch wird der Tatsache Rechnung getragen, dass LAMA zwar eine therapeutische Möglichkeit darstellen, ihr Stellenwert in der Asthmatherapie von Kindern jedoch nach wie vor unklar ist. Im Jahresbericht des Register German Asthma Network werden Angaben zum Anteil der Kinder mit schwerem Asthma gemacht, die mit LAMA behandelt werden. Bis Ende 2021 wurden 13 von 59 Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit LAMA behandelt (22 %). Obwohl LAMA seit 2018 für Kinder mit schwerem Asthma zur	bestehenden Therapie mit hoch dosiertem ICS und einem weiteren Arzneimittel. In der Studie VOYAGE wurde im Kontrollarm die unzureichende Therapie zu Studienbeginn und im Studienverlauf bei allen Kindern unverändert fortgeführt, obwohl gemäß der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie weitere Optionen zur Therapieeskalation bestanden. Eine Eskalation der bestehenden Erhaltungstherapie war zu Studienbeginn nicht erlaubt bzw. im Studienverlauf erst nach mindestens 2 schweren Asthmaexazerbationen für einen kleinen Teil der Studienpopulation möglich. Entsprechend wurde in der gesamten Studienpopulation der Studie VOYAGE bei keiner Patientin bzw. keinem Patienten eine Eskalation der bestehenden Erhaltungstherapie durchgeführt. Es bleibt daher unklar, für wie viele Patientinnen und Patienten in der Studie ein Therapieversuch mit LAMA, eine Erhöhung der ICS-Dosis oder ein Therapieversuch mit Omalizumab geeignet gewesen wäre.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland 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)
	Verfügung stehen, bleibt die Anwendung in der Versorgung daher auf niedrigem Niveau [14].	
S. 25	Ermittlung der Patientenzahlen <u>Anmerkung</u> Bei der Diskussion der Patientenzahlen schreibt das IQWiG: <i>Für die obere Grenze ermittelt der pU die Anzahl an Patientinnen und Patienten, welche eine Therapie mit den 5 Biologika Reslizumab, Dupilumab, Benralizumab, Mepolizumab und Omalizumab erhalten haben und addiert diesen Wert zur unteren Grenze. Vor dem Hintergrund des hier betrachteten Anwendungsgebietes sind davon jedoch nur Mepolizumab und Omalizumab für Kinder zugelassen.</i> <u>Anmerkung Sanofi</u>	Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl für die Ober- und Untergrenze liegt in einer plausiblen Größenordnung, ist aber mit Unsicherheit behaftet. Insbesondere ist unklar, inwieweit durch das methodische Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers die Patientinnen und Patienten des Anwendungsgebietes hinreichend umfassend und spezifisch erfasst wurden.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland 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)
	Für die Ermittlung der durchschnittlichen Verordnungen von Antikörpern wurden nur die für das Anwendungsgebiet relevanten Antikörper Mepolizumab und Omalizumab berücksichtigt.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): Dupilumab (Asthma bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Bericht Nr. 1388.
2. Global Initiative for Asthma (GINA) (2020): Global Strategy for Asthma Management and Prevention - Appendix. [Zugriff: 13.04.2022]. URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-Appendix_final-wms.pdf.
3. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2020): Nationale Versorgungsleitlinie: Asthma. [Zugriff: 13.04.2022]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/asthma>.
4. Global Initiative for Asthma (GINA) (2015): Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [Zugriff: 13.04.2022]. URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA_Report_2015_Aug11-1.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 6.1 vom 24.01.2022. 2022.
6. European Medicines Agency (EMA) (2022): Dupixent: EPAR-Public Assessment Report. [Zugriff: 07.02.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf.
7. Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, Flocchi AG, Gagnon R, de Mir I, et al. (2021): Dupilumab in Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma. N Engl J Med; 385(24):2230-40.
8. Global Initiative for Asthma (GINA) (2021): Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [Zugriff: 13.04.2022]. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>.
9. Global Initiative for Asthma (GINA) (2020): Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [Zugriff: 13.04.2022]. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report -final- wms.pdf>.
10. Organon Healthcare GmbH (2018): Singulair; Fachinformation. Stand: Juli 2021 [Zugriff: 20.07.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. Turner S, Richardson K, Murray C, Thomas M, Hillyer EV, Burden A, et al. (2017): Long-Acting beta-Agonist in Combination or Separate Inhaler as Step-Up Therapy for Children with Uncontrolled Asthma Receiving Inhaled Corticosteroids. J Allergy Clin Immunol Pract; 5(1):99-106 e3.
12. Boehringer Ingelheim International GmbH (2002): SPIRIVA® 18 Mikrogramm; Fachinformation. Stand: Oktober 2018 [Zugriff: 24.06.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Szeftler SJ, Murphy K, Harper T, 3rd, Boner A, Laki I, Engel M, et al. (2017): A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma. J Allergy Clin Immunol; 140(5):1277-87.
14. Hamelmann E, Buhl R, Taube C, Korn S, Idzko M (2021): German Asthma Network. Annual report 2021.;

5.2 Stellungnahme der LEO Pharma GmbH

Datum	25. Juli 2022
Stellungnahme zu	Dupilumab (Dupixent®)
Stellungnahme von	LEO Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dupilumab (Dupixent®) ist unter anderem zugelassen in den Anwendungsgebieten atopische Dermatitis und Asthma. LEO Pharma vertreibt im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis das Produkt Adtralza® (Wirkstoff: Tralokinumab), welches 2022 durch den G-BA bewertet wurde. Im Anwendungsgebiet Asthma vertreibt LEO Pharma aktuell zwar keinen Wirkstoff, jedoch befindet sich derzeit ein monoklonaler Antikörper in der Entwicklung für atopische Dermatitis und allergisches Asthma [1]. Daher möchte LEO Pharma die Möglichkeit nutzen, zur Dossierbewertung von Dupilumab Stellung zu nehmen.	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
Dosierung Gemäß Fachinformation lautet die empfohlene Dosierung für Dupilumab bei Kindern von 6 bis 11 Jahren mit schwerem Asthma wie folgt: • Bei einem Körpergewicht ab 15 kg bis < 30 kg: 100 mg Q2W oder 300 mg Q4W • Bei einem Körpergewicht ab 30 kg bis < 60 kg: 200 mg Q2W oder 300 mg Q4W • Bei einem Körpergewicht ab 60 kg: 200 mg Q2W	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In der Studie VOYAGE erfolgte die Dosierung jedoch für Patienten ≤ 30 kg mit 100 mg Dupilumab Q2W und für Patienten > 30 kg mit 200 mg Dupilumab Q2W. Gemäß Studienprotokoll war die Dosierung 300 mg Q4W nicht erlaubt. Das IQWiG schreibt dazu lediglich: „Die Behandlung mit Dupilumab erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation.“ Im Sinne der evidenzbasierten Medizin bleibt jedoch unklar, welchen Einfluss die Dosierungsoption 300 mg Q4W auf die Studienergebnisse gehabt hätte. Daher ist LEO Pharma der Auffassung, dass dieser Umstand ausführlicher erörtert werden sollte.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: LEO Pharma 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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

[1] <https://www.leo-pharma.de/unsere-wissenschaft/view-our-pipeline>

5.3 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	05. August 2022
Stellungnahme zu	Dupilumab/Dupixent®
Stellungnahme von	<i>AstraZeneca GmbH</i>

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 15.07.2022 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Dupilumab (Dupixent®) nehmen (1). Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf das folgende Anwendungsgebiet: Dupixent® ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist. Dupilumab ist u.a. angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist (2,3). Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde für dieses Anwendungsgebiet kein Zusatznutzen belegt (4). AstraZeneca ist mit einem Portfolio an Produkten im Bereich Asthma/schweres Asthma in Deutschland vertreten und somit indirekt von der Nutzbewertung betroffen.	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Evidenzgenerierung im vorliegenden Anwendungsgebiet</u> Für Kinder und Jugendliche mit schwerem unkontrolliertem Asthma besteht ein hoher medizinischer Bedarf, da klassische Therapieoptionen gemäß des medikamentösen Stufenschemas der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) Asthma nicht immer ausreichend sind und eine Therapieeskalation u.a. mit Biologika notwendig ist (5). Die Evidenzgenerierung im vorliegenden Anwendungsgebiet ist herausfordernd, da spezifische Anforderungen an pädiatrische Studien und die zu rekrutierende Patientenpopulation gestellt werden. Die Konzeption und Umsetzung der klinischen Studien erfolgt in enger Abstimmung mit der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) im Rahmen des Kinderentwicklungsplan (Pediatric Investigation Plan, PIP). Ebenso wird die Wahl geeigneter Einschlusskriterien sowie die Auswahl von validierten, patientenrelevanten Endpunkten und die Umsetzung des Vergleichsarms ausführlich diskutiert, da besondere Anforderungen seitens der EMA gestellt werden (6). Die Patientenrekrutierung gestaltet sich bei Kinderstudien, namentlich auch beim schweren Asthma, häufig schwierig, was zu langen Studienzeiten führt, bevor ein Zulassungsantrag gestellt werden kann (7). Durch die Durchführung von pivotalen klinischen Studien bei schwerem unkontrolliertem Asthma im pädiatrischen Anwendungsgebiet wird ermöglicht, dass weitere	Bei den Patientinnen und Patienten in der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten randomisierten, doppelblinden Studie VOYAGE bestand gemäß Einschlusskriterien ein unkontrolliertes Asthma: In der vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewerteten Teilpopulation hatten die Patientinnen und Patienten 2,5 schwere Asthmaexazerbationen im Vorjahr, einen ACQ-5-IA-Wert von 2,2 zu Studienbeginn und 2,5 Inhalationen an Bedarfsmedikation innerhalb von 24 h zu Studienbeginn (jeweils im Mittel über beide Studienarme) Im Kontrollarm war zu Studienbeginn jedoch keine Eskalation der Erhaltungstherapie geplant, während die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm Dupilumab als Zusatztherapie erhielten. Auch im Studienverlauf war gemäß Protokoll keine Therapieeskalation der Erhaltungstherapie vorgesehen. Vielmehr sollten die Patientinnen und Patienten während des Studienverlaufs ihre bestehende Erhaltungstherapie mit einer stabilen Dosis unverändert fortführen. Erst nach mindestens 2 schweren Asthmaexazerbationen konnten Patientinnen und Patienten mit einer hoch dosierten ICS-Monotherapie eine 2. Kontrollmedikation erhalten und Patientinnen und Patienten mit einer Kombination aus mitteldosierten ICS und einer weiteren Kontrollmedikation auf eine Kombination aus hoch dosierten ICS und einer weiteren Kontrollmedikation umgestellt werden. Eine

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapieoptionen zur Verfügung stehen, die mit einer Reduktion von Exazerbationen sowie einer Verbesserung der Lungenfunktion und Lebensqualität einhergehen. Insofern – und insbesondere vor dem Hintergrund eingeschränkter Evidenz zur Therapie von Kindern - wäre es wünschenswert, wenn die Besonderheiten von PIP-Kinderstudien auch im Rahmen der Zusatznutzenbewertung angemessener Berücksichtigung finden.	Erhaltungstherapie aus > 2 Kontrollmedikationen war zu keinem Zeitpunkt in der Studie erlaubt. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des schweren Asthmas, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, entspricht bei schwerem unkontrolliertem Asthma jedoch nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Entsprechend sollten die Optionen für eine patientenindividuelle Therapieeskalation gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA innerhalb des Kontrollarms der Studie ausgeschöpft worden sein, um einerseits die Symptome der Patientinnen und Patienten adäquat zu behandeln und um andererseits einen geeigneten Vergleich zwischen Dupilumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorzulegen.

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2022).** IQWiG-Berichte Nr. 1388 Dupilumab (Asthma) –Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Version 1, Auftrag A22-46. Vom 08.07.2022 [Zugriff: 15.07.2022]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5683/2022-04-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab-D-804.pdf
2. **Sanofi Genzyme (2022a).** Fachinformation Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: April 2022)
3. **Sanofi Genzyme (2022b).** Fachinformation Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: April 2022)
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (2020)** Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Dupilumab_nAWG_D-482
5. **Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2020).** Nationale Versorgungsleitlinie: Asthma - Langfassung [online]. [Zugriff: 21.07.2022]. <https://www.leitlinien.de/themen/asthma/pdf/asthma-4aufl-vers1-lang.pdf>.
6. **European Medicines Agency (2017).** ICH E11(R1) guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population EMA/CPMP/ICH/2711/1999
7. **Vijverberg SJH, Brinkman P, Rutjes NWP, Maitland-van der Zee AH. (2020).** Precision medicine in severe pediatric asthma: opportunities and challenges. Curr Opin Pulm Med. 2020 Jan;26(1):77-83. doi: 10.1097/MCP.0000000000000633.

5.4 Stellungnahme der Deutsche Atemwegsliga e.V

Datum	25. Juli 2022
Stellungnahme zu	Dupilumab, IQWiG-Bericht – Nr. A22-46
Stellungnahme von	<i>Deutsche Atemwegsliga e.V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Atemwegsliga e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bei der Nutzenbewertung von Dupilumab für die Behandlung von Kindern zwischen 6-11 Jahren mit schwerem unkontrolliertem Asthma konnte IQWiG für die Dupilumab-Behandlung keinen Zusatznutzen feststellen. Dies lag unter anderem daran, dass die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie: „eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von: - hoch dosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA oder - hoch dosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab“ nicht umgesetzt worden sei. Eine Anpassung der Therapie an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientin oder des Patienten sollte in beiden Studienarmen möglich sein. Die Deutsche Atemwegsliga e.V. ist davon überzeugt, dass die vom Hersteller (im Folgenden pU) eingeschlossene Studie VOYAGE für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist und daher für eine solche Bewertung herangezogen werden sollte. In die Studie VOYAGE wurden entsprechend dem zum Zeitpunkt des Studienbeginns gültigen Global-Initiative-for-Asthma (GINA)-Dokument 2015 überwiegend Kinder mit schwerem Asthma eingeschlossen. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten darüber hinaus eine Verschlechterung des Asthmas innerhalb des letzten Jahres mit mindestens 1 Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden oder Hospitalisierung / Besuch einer Notaufnahme.	Im schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren haben sich die klinischen Expertinnen und Experten dahingehend geäußert, dass die Studie VOYAGE ihrer Ansicht nach berücksichtigt werden sollte. Aus klinischer Sicht sei nur bei ca. 20% der Kinder im Anwendungsgebiet zu erwarten, dass die zusätzliche Gabe von Tiotropium zu einer Verbesserung der Lungenfunktion führt. Die Erhöhung der Dosis eines mitteldosiertem ICS auf ein hochdosiertes ICS würde auch nur bei einem geringen Anteil der Kinder zu einer Verbesserung führen, aber die Nebenwirkungsrate erhöhen. Gleichfalls wären nur ca. 14 % bzw. 28,7 % (je nach Version der Leitlinie) der Kinder in der Studie für eine Omalizumab-Therapie geeignet gewesen. In der Studie VOYAGE wurde jedoch im Kontrollarm die unzureichende Therapie zu Studienbeginn und im Studienverlauf bei allen Kindern unverändert fortgeführt, obwohl gemäß der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie weitere Optionen zur Therapieeskalation bestanden. Eine Eskalation der bestehenden Erhaltungstherapie war zu Studienbeginn nicht erlaubt bzw. im Studienverlauf erst nach mindestens 2 schweren Asthmaexazerbationen für einen kleinen Teil der Studienpopulation möglich. Entsprechend wurde in der gesamten Studienpopulation der Studie VOYAGE bei keiner Patientin bzw. keinem Patienten eine Eskalation der bestehenden Erhaltungstherapie durchgeführt.

Stellungnehmer: Deutsche Atemwegsliga e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wir möchten aus <u>klinischer Sicht</u> zur Frage des Zusatznutzens von Dupilumab bei 6-11 Jahre alten Kindern Stellung nehmen. Bei der Analyse der Studienpopulation stellen sowohl IQWiG als auch der pU zutreffend fest, dass nur 350 Patienten unter den eingeschlossenen 408 die Zulassungskriterien von Dupilumab entsprechend den für die Therapie geforderten Biomarkern erfüllen und daher in die Auswertung eingeschlossen werden können. Die Definition „Schweres Asthma bei Kindern und Jugendlichen“ in der aktuellen NVL lautet: „Bei Kindern und Jugendlichen liegt ein schweres Asthma vor, wenn bei sachgerechter und adäquat durchgeführter Therapie mit dem Ziel einer guten Asthmakontrolle dauerhaft (> 6 Monate) eine Add-on-Therapie mit einem langwirkenden Anticholinergikum (LAMA) oder einem monoklonalen Antikörper erfolgen und/oder eine hohe ICS-Tagesdosis verabreicht werden muss.“ Vor dem Hintergrund der NVL-Definition erfüllt die in VOYAGE eingeschlossenen Studienpopulation die Definition schweres Asthma, sofern die Therapieadhärenz gut und aggravierende Faktoren ausgeschlossen sind.	Es bleibt daher unklar, für wie viele Patientinnen und Patienten in der Studie ein Therapieversuch mit LAMA, eine Erhöhung der ICS-Dosis oder ein Therapieversuch mit Omalizumab geeignet gewesen wäre. Die in der Studie eingesetzte Therapie im Kontrollarm entspricht somit nicht den aktuellen Empfehlungen einer Therapieeskalation in den Behandlungsleitlinien für Asthma und auch nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. In der Studie VOYAGE ist die zweckmäßige Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapieeskalation somit nicht umgesetzt. Die Ergebnisse der Studie VOYAGE können zusammenfassend aufgrund der hohen Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

Stellungnehmer: Deutsche Atemwegsliga e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Antwort auf die Frage, was eine hohe ICS Dosis ist, hat sich in den vergangenen Jahren verändert und wird in den internationalen Leitlinien (GINA) und der NVL z.T. unterschiedlich beantwortet. Sicher ist, dass alters-, dosis- und substanzabhängig systemische Wirkungen auftreten und der langfristige Einsatz hochdosierter ICS in dieser vulnerablen Population vermieden werden sollte. Bei 6-11-jährigen Kindern sind Nebenwirkungen unter systemischer Kortison Dauertherapie seit mehr als 50 Jahren (seit der Publikation von Kerrebijn) dokumentiert [1]. Seither konnte in der Literatur vielfach gezeigt werden, dass dies dosisabhängig auch für inhalative Steroide gilt siehe zum Beispiel [2,3]. Die NVL empfiehlt daher bereits für Therapiestufe 4 (mittelschweres Asthma: Behandlung mit mittelhoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden plus einem „Controller“) nicht kontrollierte Kinder zum pädiatrischen Pneumologen zu überweisen, bevor eine Hochdosis ICS Therapie eingeleitet wird. Das Ansprechen auf zusätzliche Controller ist patientenindividuell unterschiedlich, so dass eine mehrfache Kombinationstherapie weder für alle gleichermaßen sinnvoll noch klinisch üblich ist. Auch nach NVL ist die Verordnung eines zweiten Controllers bei Kindern zwischen 6-11 Jahren keine Voraussetzung für die Diagnose „schweres Asthma“. Das für die Eskalation aus heutiger Sicht geeignete LAMA als zusätzlicher Controller stand zum Zeitpunkt der Studie für Kinder noch nicht zur Verfügung. Aus heutiger Sicht ist Tiotropium als einziges für Kinder zugelassenes LAMA eine zusätzliche Therapieoption, die aber im	

Stellungnehmer: Deutsche Atemwegsliga e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
klinischen Alltag nur bei einer kleinen Gruppe der Patienten mit schwerem Asthma die Kontrolle deutlich verbessert. Anders als bei Erwachsenen gibt es bislang keine Evidenz dafür, dass die zusätzliche LAMA-Therapie bei unkontrolliertem Asthma die Exazerbationsfrequenz senkt. • Der als Zusatztherapie empfohlene Leukotrien-Antagonist ist für diese Indikation bis heute nicht zugelassen; • Theophyllin ist seit längerem in der Dauertherapie des pädiatrischen Asthmas obsolet (laut NVL nicht mehr empfohlen). • Die Omalizumab-Therapie – für 28,9% der Patienten in der vorgestellten VOYAGE Studie theoretisch eine Alternative – ist in einer doppelblinden Studie nicht durchführbar, da 66,7% Wahrscheinlichkeit besteht, dass das Kind dann mit zwei Biologika zur gleichen Zeit behandelt werden würde, was kontraindiziert ist. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass IQWiG immer über die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie „<i>in Kontrollarm</i>“ spricht. „In der Studie VOYAGE wurde im Kontrollarm die unzureichende Therapie zu Studienbeginn und im Studienverlauf unverändert fortgeführt, obwohl weitere Optionen zur Therapieeskalation bestanden.“ In der Wirklichkeit geht es hier um beide Arme der randomisierten, doppelblinden Studie. Aus klinischer Sicht sollte die Biologika-Therapie bei nicht kontrolliertem Asthma des Kindes bereits bei einer nicht exakt spezifizierten inhalativen Kortisontherapie plus Controller erwogen werden, wenn die Umsetzung	

Stellungnehmer: Deutsche Atemwegsliga e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der Therapie sichergestellt ist und aggravierende Faktoren ausgeschlossen sind, bevor hohe, mit Nebenwirkungen behaftete ICS Dosen auf Dauer verabreicht werden müssen. Laut Berechnung von IQWiG erfüllen 81,7% der auf n=350 reduzierten Studienpopulation die Diagnose „schweres Asthma“: Insofern handelt es sich bei dieser Population nicht um eine (nicht indizierte) „Überbehandlung“. Die als zweckmäßige Vergleichstherapie geforderte Behandlung (LAMA) stand erst im Verlauf der Studie für das Kindesalter zur Verfügung und entsprach nur bei einem kleinen Teil der in die Studie eingeschlossenen Patienten den Zulassungskriterien (Omalizumab). Insofern wäre im Einzelfall eine Therapieeskalation mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie klinisch denkbar gewesen, hätte aber an der Aussage der Studie wahrscheinlich nichts wesentlich geändert. Zusammenfassend sollte aus Sicht der DAL zum einen die vom pU eingebrachte Studie zur Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden; zum anderen wäre aus klinischer Sicht nur bedingt zu erwarten, dass eine Therapieeskalation mit Tiotropium in der Studienpopulation erfolgreich wäre. Eine weitere Erhöhung der inhalativen Kortisondosis ist wegen der flachen Dosis-Wirkungskurve und wegen der zu erwartenden Nebenwirkungen nicht geboten. Eine Auswirkung auf die dargestellten Studienergebnisse ist daher fraglich. Dupilumab ist nach den vorgestellten Daten eine wünschenswerte wertvolle Ergänzung der therapeutischen Optionen in dieser kleinen Gruppe von Kindern mit schwerem Asthma.	

Stellungnehmer: Deutsche Atemwegsliga e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Atemwegsliga e.V.

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

Literaturverzeichnis

1. Kerrebijn KF, de Kroon JP. Effect of height of corticosteroid therapy in asthmatic children. Arch Dis Child 1968; 43: 556-561
2. De Leonibus C, Attanasi M, Roze Z et al. Influence of inhaled corticosteroids on pubertal growth and final height in asthmatic children. Pediatric Allergy and Immunology 2016; 27: 499-506
3. Chalitsios CV, Shaw DE, McKeever TM. Risk of osteoporosis and fragility fractures in asthma due to oral and inhaled corticosteroids: two population-based nested case-control studies. Thorax 2021; 76: 21-28

5.5 Stellungnahme der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)

Datum	25.07.2022
Stellungnahme zu	<i>Dupilumab - 2022-04-15-D-804</i>
Stellungnahme von	<i>Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie - GPP</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie - GPP*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die medizinisch-fachliche Beratung bei der Nutzenbewertung eines Präparates für die Behandlung von Kindern mit schwerem Asthma im Alter von 6-11 Jahren durch einen Erwachsenenpneumologen mit Schwerpunkt Cystische Fibrose (Prof. Dr. TOF Wagner) anstelle einer/eines Pädiatrischen Pneumolog*in mit Schwerpunkt Asthma erscheint dieser Fachgesellschaft (FG) nicht nachvollziehbar oder zweckdienlich.	Es können keine Angaben zu den von IQWiG angefragten Betroffenen bzw. Patientenorganisationen gemacht werden.
Die Einbindung der relevanten Patientenorganisation, nämlich des Deutschen Allergie- und Asthmabundes (DAAB), wird hier nicht explizit genannt, erscheint aus Sicht dieser FG aber notwendig und sollte ggf. nachgeholt werden.	Es können keine Angaben zu den von IQWiG angefragten Betroffenen bzw. Patientenorganisationen gemacht werden.
Dupilumab ist ein neues Biologikum, welches für die Behandlung des schweren Asthma bronchiale bislang nur ab einem Alter von 12 Jahren zugelassen war. Die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) hat Dupilumab 2022 für die Behandlung von schwerem Asthma für Kinder von 6-11 Jahren zugelassen, um auch in dieser Altersklasse eine spezifische Behandlung mit einem Wirkstoff zu ermöglichen, der gegen die der Erkrankung in dieser Altersgruppe in der ganz überwiegenden Mehrzahl zugrundeliegende Typ-2 Entzündung gerichtet ist. Diese FG ist davon überzeugt, dass der Einsatz einer möglichst zielgerichteten Therapie, durch die nachweislich die Anzahl schwerer Asthmaanfälle vermindert und Verbesserung der Lungenfunktion erreicht wird, von erheblichem Nutzen ist. Es handelt sich bei Kindern mit schwerem Asthma um eine kleine,	Im schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren haben sich die klinischen Expertinnen und Experten dahingehend geäußert, dass die Studie VOYAGE ihrer Ansicht nach berücksichtigt werden sollte. Aus klinischer Sicht sei nur bei ca. 20% der Kinder im Anwendungsgebiet zu erwarten, dass die zusätzliche Gabe von Tiotropium zu einer Verbesserung der Lungenfunktion führt. Die Erhöhung der Dosis eines mitteldosiertem ICS auf ein hochdosiertes ICS würde auch nur bei einem geringen Anteil der Kinder zu einer Verbesserung führen, aber die Nebenwirkungsrate erhöhen. Gleichfalls wären nur ca. 14 % bzw. 28,7 % (je nach Version der Leitlinie) der Kinder in der Studie für eine Omalizumab-Therapie geeignet gewesen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
aber sehr vulnerable Patientengruppe, für die eine Reduktion der Anzahl an Exazerbationen und eine Verbesserung der Lungenfunktion auch hinsichtlich des zukünftigen Risikos („future risk“) besonders wichtig ist (1). Diese FG ist davon überzeugt, dass die vom pU eingeschlossene Studie VOYAGE (2) für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist und daher für eine solche Bewertung herangezogen werden sollte.	In der Studie VOYAGE wurde jedoch im Kontrollarm die unzureichende Therapie zu Studienbeginn und im Studienverlauf bei allen Kindern unverändert fortgeführt, obwohl gemäß der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie weitere Optionen zur Therapieeskalation bestanden. Eine Eskalation der bestehenden Erhaltungstherapie war zu Studienbeginn nicht erlaubt bzw. im Studienverlauf erst nach mindestens 2 schweren Asthmaexazerbationen für einen kleinen Teil der Studienpopulation möglich. Entsprechend wurde in der gesamten Studienpopulation der Studie VOYAGE bei keiner Patientin bzw. keinem Patienten eine Eskalation der bestehenden Erhaltungstherapie durchgeführt. Es bleibt daher unklar, für wie viele Patientinnen und Patienten in der Studie ein Therapieversuch mit LAMA, eine Erhöhung der ICS-Dosis oder ein Therapieversuch mit Omalizumab geeignet gewesen wäre. Die in der Studie eingesetzte Therapie im Kontrollarm entspricht somit nicht den aktuellen Empfehlungen einer Therapieeskalation in den Behandlungsleitlinien für Asthma und auch nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. In der Studie VOYAGE ist die zweckmäßige Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapieeskalation somit nicht umgesetzt. Die Ergebnisse der Studie VOYAGE können zusammenfassend aufgrund der hohen Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie - GPP*

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. 5, 14-15	Anmerkung: In der Dossierbewertung steht: <i>„Dies ist nicht korrekt, da diese Teilpopulation auch Kinder umfasst, die gemäß der Definition der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) Asthma kein schweres Asthma aufweisen. Für die Nutzenbewertung wären aus der Studie VOYAGE nur die Kinder mit schwerem Asthma unter einer Erhaltungstherapie mit hoch dosiertem ICS (hoch dosiert gemäß aktueller NVL Asthma 2020) und einer weiteren Kontrollmedikation (LABA und / oder LTRA) (N = 286) als interessierende Teilpopulation relevant.“</i> Vorgeschlagene Änderung: Diese Aussage in der Dossierbewertung ist so nicht korrekt. Die NVL (3) definiert schweres Asthma in dieser Altersklasse wie folgt (Empfehlung 1-2, S. 13 der Langversion): 1-2 KINDER UND JUGENDLICHE Bei Kindern und Jugendlichen liegt ein schweres Asthma vor, wenn bei sachgerechter und adäquat durchgeführter Therapie mit dem Ziel einer guten Asthmakontrolle dauerhaft (> 6 Monate) eine Add-on-Therapie mit einem langwirkenden Anticholinergikum (LAMA) oder einem monoklonalen	Der pharmazeutische Unternehmer schränkt in seinem Dossier die Gesamtpopulation der Studie VOYAGE entsprechend der Zulassung auf 350 Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Inflammation, definiert als Eosinophilenzahl $\geq 150/\mu\text{l}$ und / oder einem exhalieren Stickstoffmonoxid-Fraktions (FeNO)-Wert ≥ 20 ppb zu Studienbeginn, ein. In der vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellten Teilpopulation der Studie VOYAGE wurde kein Kind bei Studieneinschluss mit einem LAMA oder einem monoklonalen Antikörper behandelt. Gemäß Definition der NVL Asthma 2020 liegt daher in dieser Population zu Studienbeginn nur bei Kindern mit einer hohen ICS-Dosis ein schweres Asthma vor. Da Dupilumab nur zusätzlich zu einem ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel indiziert ist, ergibt sich eine Teilpopulation von 286 Patientinnen und Patienten, welche der Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung entspricht.

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)
	Antikörper erfolgen und/oder eine hohe ICS-Tagesdosis verabreicht werden muss. Die Therapie mit hoher ICS-Tagesdosis ist also nicht Voraussetzung, um die Definition eines schweren Asthmas zu erfüllen. Ein schweres Asthma ist definitionsgemäß bereits zu diagnostizieren, wenn unter mittelhochdosierten ICS und mindestens einem weiteren Controller nach Ausschluss von unzureichender Therapieadhärenz und aggravierenden Faktoren keine gute Asthmakontrolle zu erreichen ist. Darüber hinaus stellt die Teilpopulation der mit hochdosiertem ICS plus einem weiteren Controller behandelten Patienten >80% der Studienpopulation dar; entsprechend ist die gemeinsame Darstellung (ICS hochdosiert und ICS mittelhoch dosiert) methodisch korrekt und die Studie unter diesem Aspekt für die Nutzenbewertung geeignet.	Dies entspricht 81,7 % (286/350) der vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewerteten Teilpopulation. Bei mindestens 80 % der Patientinnen und Patienten der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Teilpopulation der Studie VOYAGE ist das Einschlusskriterium bezüglich der Population für die vorliegende Nutzenbewertung gemäß Anwendungsgebiet von Dupilumab entsprechend erfüllt.
S. 6, 10-12	Anmerkung: In der Dossierbewertung steht: <i>„Es ist davon auszugehen, dass für alle Patientinnen und Patienten der interessierenden Teilpopulation der Studie VOYAGE mit unzureichender Asthmakontrolle eine Eskalation mit einer 3. oder 4. Kontrollmedikation (LABA, LTRA und / oder LAMA) infrage gekommen wäre.“</i>	

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)
	Vorgeschlagene Änderung: Eine obligate Therapieeskalation unter Hinzufügen von LTRA kommt nicht in Frage, da kein LTRA-Präparat für die Behandlung von schwerem Asthma bei Kindern zugelassen ist. Das individuelle Ansprechen auf die verschiedenen Substanzklassen ist unterschiedlich; insofern kann die Therapie mit einer Mehrfachkombination nicht Voraussetzung für die Therapie mit einem Biologikum sein. Eine Mehrfachkombination mit 4 Substanzklassen (ICS/LABA/LAMA/LTRA) spielt in der klinischen Praxis keine Rolle und wird nicht oder nur sehr selten eingesetzt. Hinsichtlich der Behandlung mit einer 3-fach Kombination (ICS/LABA/LAMA) zeigen die Zahlen des (German Asthma Net (GAN)-Jahresberichtes von 2021 (4), dass in den beteiligten Zentren 22% (13/59 Kinder im Alter von 6-11 Jahren) mit einer Kombination unter Einbeziehung von LAMA behandelt wurden. Das zeigt, dass nicht alle Kinder mit schwerem Asthma im „real-life“ mit LAMA behandelt werden. Studien konnten zeigen, dass nicht alle Patienten	Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dupilumab ist eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von hochdosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA oder hochdosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind. Montelukast ist nur zugelassen als Zusatzbehandlung bei Patienten, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden. Dennoch können Patienten mit schwerem Asthma, die im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß der Empfehlung der NVL Asthma 2020 Montelukast erhalten, in die für die Nutzenbewertung relevante Population mit einbezogen werden.

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)
	gleich gut auf die verschiedenen Eskalationen mit weiteren Controllern bzw. einer Dosis Eskalation von ICS ansprechen (5) oder diese sogar eher das Risiko unerwünschter Wirkungen erhöht (6), so dass die in der NVL aufgezeigten Eskalationen keine obligaten, sondern immer optionale Steigerungen bei unzureichender Kontrolle darstellen. Dupilumab ist laut Zulassung der EMA und nach klinischer Einschätzung der Expert*innen dieser FG auch angezeigt, wenn Kinder mit mitteldosiertem ICS und einem weiteren Controller behandelt werden, eine unbefriedigende Therapieadhärenz und aggravierende Faktoren ausgeschlossen wurden, und das Asthma unter dieser Therapie unzureichend kontrolliert ist. Die Eskalation auf eine Hochdosis-ICS Therapie wird nur in einer nicht vorhersehbaren Untergruppe von Patienten zu einer besseren Kontrolle führen (5), erhöht aber bei allen Patienten das gut belegte Risiko unerwünschter Wirkungen (Dosis-Wirkungs-Kurve) (6), ohne einen gezielten Angriff auf die Pathologie (Typ-2 Entzündung) zu unternehmen. Der Einsatz von Dupilumab könnte also diese potenziell gefährliche Behandlung zukünftig verhindern.	In der vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellten Teilpopulation der Studie VOYAGE wurde kein Kind bei Studieneinschluss mit einem LAMA behandelt. Die Eskalationsoption mit einem LAMA (Tiotropium) ist jedoch Teil der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie und des medikamentösen Stufenschemas für Kinder und Jugendliche der NVL Asthma bei unzureichender Asthmakontrolle bei einer bereits bestehenden Therapie mit hoch dosiertem ICS und einem weiteren Arzneimittel. Für Kinder, die mit einer Kombination aus mitteldosiertem ICS und einem weiteren Arzneimittel eine unzureichende Asthmakontrolle aufweisen, stellt zudem die Eskalation auf die Kombination hochdosiertes ICS und ein weiteres Arzneimittel eine zweckmäßige Vergleichstherapieoption dar.

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. 6, 15-19	Die Dossierbewertung sagt: <i>„Eine weitere Möglichkeit der Therapieeskalation stellt bei Immunglobulin E-vermitteltem Asthma gemäß der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie die Gabe von Omalizumab dar, wenn die Kriterien der Zulassung und die Therapiehinweise vollständig erfüllt werden. Omalizumab war in der Studie VOYAGE innerhalb von 130 Tagen vor Screening und im kompletten Studienverlauf nicht erlaubt</i> Vorgeschlagene Änderung: Nach Zulassungskriterien und Therapiehinweisen wären 14% entsprechend der ICS-Dosisgrenzen nach GINA 2015 bzw. 28,7% nach GINA 2020 im Kontrollarm für eine Behandlung mit Omalizumab geeignet gewesen. Eine gleichzeitige Behandlung mit 2 verschiedenen Biologika ist für die Behandlung von schwerem Asthma bei Kindern allerdings weder untersucht noch zugelassen. Deswegen wäre diese Eskalation im Rahmen einer verblindeten klinischen Phase-3 Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit eines für diese Altersklasse neuen Biologikums (Dupilumab) unter gleichzeitiger Hinzunahme eines bereits zugelassenen Biologikums (Omalizumab) nicht möglich gewesen. Ein direkter Vergleich der Wirksamkeit der beiden Biologika war von den Zulassungsbehörden (FDA	Eine weitere Möglichkeit der Therapieeskalation stellt bei Immunglobulin E(IgE)-vermitteltem Asthma gemäß der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie die Gabe von Omalizumab dar, wenn die Kriterien der Zulassung und die Therapiehinweise vollständig erfüllt werden. Omalizumab war in der Studie VOYAGE innerhalb von 130 Tagen vor Screening und im kompletten Studienverlauf nicht erlaubt. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, ob die Patientinnen und Patienten der Studie VOYAGE jemals vor Studienbeginn Omalizumab erhalten haben. Der pharmazeutische Unternehmer ermittelt den Anteil der Patientinnen und Patienten, die für Omalizumab infrage kommen mit 28,9 % im Kontrollarm der von ihm herangezogenen Teilpopulation. In der Studie VOYAGE wurde jedoch im Kontrollarm die unzureichende Therapie zu Studienbeginn und im Studienverlauf bei allen Kindern unverändert fortgeführt, obwohl gemäß der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie weitere Optionen zur Therapieeskalation bestanden. Eine Eskalation der bestehenden Erhaltungstherapie war zu Studienbeginn nicht erlaubt bzw. im Studienverlauf erst nach mindestens 2 schweren Asthmaexazerbationen für einen kleinen Teil der Studienpopulation möglich.

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)
	und EMA) nicht gefordert gewesen und hätte aufgrund der unterschiedlichen Zulassungskriterien der beiden Biologika (Dupilumab: Typ-2 Entzündung; Omalizumab: allergisches Asthma, Sensibilisierung gegen perenniales Allergen, festgelegte IgE-Grenzen) eine vollständig andere Studie erfordert. Eine solche Studie wäre aufgrund der geringen Prävalenz von schwerem Asthma in dieser Altersklasse kaum umsetzbar gewesen.	Entsprechend wurde in der gesamten Studienpopulation der Studie VOYAGE bei keiner Patientin bzw. keinem Patienten eine Eskalation der bestehenden Erhaltungstherapie durchgeführt. Es bleibt daher unklar, für wie viele Patientinnen und Patienten in der Studie ein Therapieversuch mit LAMA, eine Erhöhung der ICS-Dosis oder ein Therapieversuch mit Omalizumab geeignet gewesen wäre.

Für die GPP und die Sektion Asthma der GPP:

Prof. Dr. Eckard Hamelmann

Direktor, Universitätsklinik für Kinder- u. Jugendmedizin
Evangelisches Klinikum Bethel
Universitätsklinikum Bielefeld

Prof. Dr. Monika Gappa

Chefärztin, Klinik für Kinder- und Jugendliche
Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf

Literaturverzeichnis

1. Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Brightling CE, Brusselle GG, Buhl R, Cruz AA, Duijts L, Drazen JM, FitzGerald JM, Fleming LJ, Inoue H, Ko FW, Krishnan JA, Levy ML, Lin J, Mortimer K, Pitrez PM, Sheikh A, Yorgancioglu AA, Boulet LP. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: Executive Summary and Rationale for Key Changes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 Jan 1;205(1):17-35. doi: 10.1164/rccm.202109-2205PP. PMID: 34658302; PMCID: PMC8865583.
2. Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, Fiocchi AG, Gagnon R, de Mir I, Jain N, Sher LD, Mao X, Liu D, Zhang Y, Khan AH, Kapoor U, Khokhar FA, Rowe PJ, Deniz Y, Ruddy M, Laws E, Patel N, Weinreich DM, Yancopoulos GD, Amin N, Mannent LP, Lederer DJ, Hardin M; Liberty Asthma VOYAGE Investigators. Dupilumab in Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2021 Dec 9;385(24):2230-2240. doi: 10.1056/NEJMoa2106567. PMID: 34879449.
3. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung, 4. Auflage. Version 1. 2020
4. Korn S, Milger K, Skowasch D, Timmermann H, Taube C, Idzko M, Voß HW, Holtdirk A, Hamelmann E, Buhl R. The German severe asthma patient: Baseline characteristics of patients in the German Severe Asthma Registry, and relationship with exacerbations and control. *Respir Med*. 2022 Feb 26;195:106793. doi: 10.1016/j.rmed.2022.106793. Epub ahead of print. Erratum in: *Respir Med*. 2022 May;196:106827. PMID: 35248804.
5. Lemanske RF Jr, Mauger DT, Sorkness CA, Jackson DJ, Boehmer SJ, Martinez FD, Strunk RC, Szeffler SJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Covar RA, Guilbert TW, Larsen G, Morgan WJ, Moss MH, Spahn JD, Taussig LM; Childhood Asthma Research and Education (CARE) Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *N Engl J Med*. 2010 Mar 18;362(11):975-85. doi: 10.1056/NEJMoa1001278. Epub 2010 Mar 2. PMID: 20197425; PMCID: PMC2989902.
6. Jackson DJ, Bacharier LB, Mauger DT, Boehmer S, Beigelman A, Chmiel JF, Fitzpatrick AM, Gaffin JM, Morgan WJ, Peters SP, Phipatanakul W, Sheehan WJ, Cabana MD, Holguin F, Martinez FD, Pongracic JA, Baxi SN, Benson M, Blake K, Covar R, Gentile DA, Israel E, Krishnan JA, Kumar HV, Lang JE, Lazarus SC, Lima JJ, Long D, Ly N, Marbin J, Moy JN, Myers RE, Olin JT, Raissy HH, Robison RG, Ross K, Sorkness CA, Lemanske RF Jr; National Heart, Lung, and Blood Institute AsthmaNet. Quintupling Inhaled Glucocorticoids to Prevent Childhood Asthma Exacerbations. *N Engl J Med*. 2018 Mar 8;378(10):891-901. doi: 10.1056/NEJMoa1710988. Epub 2018 Mar 3. PMID: 29504498; PMCID: PMC5972517.

5.6 Stellungnahme der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e.V. (GPA)

Datum	02. August 2022
Stellungnahme zu	„Dupilumab (Asthma bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren)“
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. Christian Vogelberg, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden, Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin, Fetscherstr. 74, 1307 Dresden für die Gesellschaft Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christian Vogelberg, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden, Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin, Fetscherstr. 74, 1307 Dresden für die **Gesellschaft Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In der Nutzenbewertung zu „Dupilumab (Asthma bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren)“ vom 08.07.2022 resümiert das IQWiG, dass der pU keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzen von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation vorlegt. Die für die Bewertung des Zusatznutzens seitens des pU herangezogene VOYAGE-Studie wird als ungeeignet bewertet, da die zweckgemäße Vergleichstherapie nicht umgesetzt worden sei. Die Gesellschaft Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin befürwortet eine Anerkennung eines Zusatznutzens einer Therapie mit Dupilumab bei Kindern mit schwerem Asthma bronchiale. Die durch das IQWiG beanstandeten Aspekte der ungeeigneten Studienpopulation	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christian Vogelberg, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden, Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin, Fetscherstr. 74, 1307 Dresden für die **Gesellschaft Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und Nutzung der Therapieoptionen werden seitens der GPA anders bewertet.	
1. Gemäß der Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma bronchiale wird ein schweres Asthma bei Kindern und Jugendlichen wie folgt definiert: <i>„Bei Kindern und Jugendlichen liegt ein schweres Asthma vor, wenn bei sachgerechter und adäquat durchgeführter Therapie mit dem Ziel einer guten Asthmakontrolle dauerhaft (> 6 Monate) eine Add-on-Therapie mit einem langwirkenden Anticholinergikum (LAMA) oder einem monoklonalen Antikörper erfolgen und/oder eine hohe ICS-Tagesdosis verabreicht werden muss.“</i> Dies bedeutet, dass ein schweres Asthma bereits bei Kindern und Jugendlichen mit einer Therapiestufe 4 vorliegen kann, und für die Einordnung des Schweregrades „schwer“ nicht der Hochdosis-ICS-Therapie bedarf. Die Zahl möglicher Controller steht in der Definition nicht im Vordergrund, sie stellt vielmehr	Der pharmazeutische Unternehmer schränkt in seinem Dossier die Gesamtpopulation der Studie VOYAGE entsprechend der Zulassung auf 350 Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Inflammation, definiert als Eosinophilenzahl $\geq 150/\mu\text{l}$ und / oder einem exhalierten Stickstoffmonoxid-Fraktions (FeNO)-Wert ≥ 20 ppb zu Studienbeginn, ein. In der vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellten Teilpopulation der Studie VOYAGE wurde kein Kind bei Studieneinschluss mit einem LAMA oder einem monoklonalen Antikörper behandelt. Gemäß Definition der NVL Asthma 2020 liegt daher in dieser Population zu Studienbeginn nur bei Kindern mit einer hohen ICS-Dosis ein schweres Asthma vor. Da Dupilumab nur zusätzlich zu einem ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel indiziert ist, ergibt sich eine Teilpopulation von 286 Patientinnen und Patienten, welche der Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung entspricht.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christian Vogelberg, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden, Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin, Fetscherstr. 74, 1307 Dresden für die **Gesellschaft Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapiemöglichkeiten dar. Ferner sei bemerkt, dass ein Leukotrienrezeptorantagonist für die Behandlung des schweren Asthma bronchiale nicht zugelassen ist (Anwendungsgebiete Montelukast 5 mg Kautablette): <i>„Montelukast ist indiziert als Zusatzbehandlung bei Patienten im Alter zwischen 6 und 14 Jahren, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden, das mit einem inhalativen Kortikoid nicht ausreichend behandelt und das durch die bedarfsweise Anwendung von kurz wirksamen β-Agonisten nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann. Montelukast kann auch eine Behandlungsalternative zu niedrig dosierten inhalativen Kortikosteroiden bei Patienten mit leichtem persistierendem Asthma sein, die in letzter Zeit keine schwerwiegenden, mit oralen Kortikosteroiden zu behandelnden Asthmaanfälle hatten und zeigten, dass sie nicht imstande sind, inhalative Kortikosteroide anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2). Darüber hinaus kann Montelukast zur Vorbeugung</i>	Dies entspricht 81,7 % (286/350) der vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewerteten Teilpopulation. Bei mindestens 80 % der Patientinnen und Patienten der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Teilpopulation der Studie VOYAGE ist das Einschlusskriterium bezüglich der Population für die vorliegende Nutzenbewertung gemäß Anwendungsgebiet von Dupilumab entsprechend erfüllt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dupilumab ist eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vorthherapie unter Auswahl von hochdosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA oderhochdosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind. Montelukast ist nur zugelassen als Zusatzbehandlung bei Patienten, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden. Dennoch können Patienten mit schwerem Asthma, die im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß der Empfehlung der NVL Asthma 2020 Montelukast erhalten, in die für die Nutzenbewertung relevante Population mit einbezogen werden.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christian Vogelberg, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden, Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin, Fetscherstr. 74, 1307 Dresden für die **Gesellschaft Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>von Belastungsasthma eingesetzt werden, dessen überwiegende Komponente die durch körperliche Belastung ausgelöste Bronchokonstriktion darstellt.“</i>	
2. Die Gruppe der mit einer hochdosierten ICS Therapie behandelten Patienten in der VOYAGE-Studie lag bei 81,7% der Gesamtpopulation. Methodisch ist es korrekt, bei einer Teilpopulation von >80% die Auswertung auf die Gesamtpopulation auszuweiten. Somit stellt die VOYAGE-Studie eine repräsentative Studienpopulation und ist daher für die Nutzenbewertung geeignet.	Siehe Anmerkung zu Punkt 1.
3. Es wird seitens des IQWiG angemerkt, dass die verschiedenen Möglichkeiten der patientenindividuellen Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie in der Studie VOYAGE nicht umgesetzt wurden. Dem steht gegenüber, dass wie oben angeführt die Therapie mit einem Leukotrienrezeptorantagonisten nicht bei	Im schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren haben sich die klinischen Expertinnen und Experten dahingehend geäußert, dass die Studie VOYAGE ihrer Ansicht nach berücksichtigt werden sollte. Aus klinischer Sicht sei nur bei ca. 20% der Kinder im Anwendungsgebiet zu erwarten, dass die zusätzliche Gabe von Tiotropium zu einer Verbesserung der Lungenfunktion führt. Die Erhöhung der Dosis eines mitteldosiertem ICS auf ein hochdosiertes ICS würde auch nur bei einem geringen Anteil der Kinder zu einer Verbesserung führen, aber die

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christian Vogelberg, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden, Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin, Fetscherstr. 74, 1307 Dresden für die **Gesellschaft Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
schwerem Asthma zugelassen ist. Bezüglich des Effekts eines Langwirksamen Anticholinergikum (LAMA) zeigten die Studien bei Kindern und Jugendlichen mit schwerem Asthma vor allem einen Effekt auf die Verbesserung der Lungenfunktion, nicht jedoch auf die Asthmakontrolle oder die Asthmaexazerbation [Übersicht bei Szefer SJ et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2019]. Von daher wäre eine zusätzliche Therapie mit einem LAMA keine für den Endpunkt „Asthmakontrolle“ relevante Therapie gewesen.	Nebenwirkungsrate erhöhen. Gleichfalls wären nur ca. 14 % bzw. 28,7 % (je nach Version der Leitlinie) der Kinder in der Studie für eine Omalizumab-Therapie geeignet gewesen. In der Studie VOYAGE wurde jedoch im Kontrollarm die unzureichende Therapie zu Studienbeginn und im Studienverlauf bei allen Kindern unverändert fortgeführt, obwohl gemäß der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie weitere Optionen zur Therapieeskalation bestanden. Eine Eskalation der bestehenden Erhaltungstherapie war zu Studienbeginn nicht erlaubt bzw. im Studienverlauf erst nach mindestens 2 schweren Asthmaexazerbationen für einen kleinen Teil der Studienpopulation möglich. Entsprechend wurde in der gesamten Studienpopulation der Studie VOYAGE bei keiner Patientin bzw. keinem Patienten eine Eskalation der bestehenden Erhaltungstherapie durchgeführt. Es bleibt daher unklar, für wie viele Patientinnen und Patienten in der Studie ein Therapieversuch mit LAMA, eine Erhöhung der ICS-Dosis oder ein Therapieversuch mit Omalizumab geeignet gewesen wäre. Die in der Studie eingesetzte Therapie im Kontrollarm entspricht somit nicht den aktuellen Empfehlungen einer Therapieeskalation in den Behandlungsleitlinien für Asthma und auch nicht der zweckmäßigen

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christian Vogelberg, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden, Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin, Fetscherstr. 74, 1307 Dresden für die **Gesellschaft Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vergleichstherapie des G-BA. In der Studie VOYAGE ist die zweckmäßige Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapieeskalation somit nicht umgesetzt. Die Ergebnisse der Studie VOYAGE können zusammenfassend aufgrund der hohen Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.
4. Es wird kritisiert, dass keine Therapieeskalation mit Omalizumab erfolgte. Diese Behandlungsoption ist unter methodischen Gesichtspunkten schwierig in einer Studie mit einem weiteren Biologikum umzusetzen, da eine Doppeltherapie mit zwei Biologika parallel nicht zugelassen ist. Somit wäre theoretisch lediglich eine Behandlung mit Omalizumab im Dupilumab-Placeboarm denkbar gewesen, was eine Ungleichgewichtung der Therapie zur Folge gehabt hätte.	Der G-BA hat für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist, eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA oder hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind, als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Bei den Patientinnen und Patienten der Studie VOYAGE bestand gemäß Einschlusskriterien ein unkontrolliertes Asthma: In der vom

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christian Vogelberg, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden, Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin, Fetscherstr. 74, 1307 Dresden für die **Gesellschaft Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	pharmazeutischen Unternehmer ausgewerteten Teilpopulation hatten die Patientinnen und Patienten 2,5 schwere Asthmaexazerbationen im Vorjahr, einen ACQ-5-IA-Wert von 2,2 zu Studienbeginn und 2,5 Inhalationen an Bedarfsmedikation innerhalb von 24 h zu Studienbeginn (jeweils im Mittel über beide Studienarme) Die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten Dupilumab als Zusatztherapie, eine Eskalation der Erhaltungstherapie mit den genannten zweckmäßigen Therapieoptionen, inklusive Omalizumab, wäre folglich im Kontrollarm/Placeboarm angezeigt gewesen.
Zusammenfassend ist es aus Sicht der Gesellschaft Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin wichtig, dass auch für die Kinder mit moderatem und schwerem Asthma bronchiale Therapieoptionen bestehen, die eine Hochdosistherapie mit inhalativem Steroid in dieser vulnerablen Patientengruppe vermeiden. Kombinationstherapien bestehend aus mitteldosiertem ICS + weiteren Controllern stellen wichtige Optionen dar, sind hinsichtlich der Wirkung aber limitiert und weisen darüber hinaus erhebliche praktische Probleme auf (korrekte	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christian Vogelberg, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden, Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin, Fetscherstr. 74, 1307 Dresden für die **Gesellschaft Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einnahme, Therapieadhärenz, Effekt auf die Asthmakontrolle u.a.). Da Asthma bronchiale eine heterogene Erkrankung darstellt, wird nur ein Teil der Patienten durch die Therapieoptionen mit Omalizumab oder Mepolizumab erfasst, sodass ein relevanter zusätzlicher Bedarf bestehen bleibt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christian Vogelberg, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden, Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin, Fetscherstr. 74, 1307 Dresden für die **Gesellschaft Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)**

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: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung, 4. Auflage. Version 1. 2020 [cited: 2022-08-02]. DOI: 10.6101/AZQ/000469. www.asthma.versorgungsleitlinien.de.

Szeftler SJ, Vogelberg C, Bernstein JA et al. Tiotropium Is Efficacious in 6- to 17-Year-Olds with Asthma, Independent of T2 Phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:2286-95

5.7 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) e.V.

Datum	05.08.2022
Stellungnahme zu	Dupilumab 2022-04-15-D-804
Stellungnahme von	<i>Sektion Pädiatrie Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)-Susanne Lau</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sektion Pädiatrie Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)-Susanne Lau

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Sektion Pädiatrie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie spricht sich dafür aus, einen Zusatznutzen der systemischen Therapie mit Dupilumab bei schwerem Asthma bronchiale anzuerkennen. Es ist dringend notwendig auch jüngeren Kindern ab 6 Jahren mit einem schweren bzw. trotz mittel-hochdosierten ICS plus LABA eine adäquate Biologika-Therapie bei T2-gewichteter Inflammation, die ja bei 75% aller Kinder mit Asthma bronchiale vorliegt, anbieten zu könne, auch wenn für die bereits zugelassenen Biologika Omalizumab und Mepolizumab keine Indikation besteht (entweder zu hohes Gesamt-IgE, keine perennialen Allergien etc.).	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.
Das IQWiG kritisiert die für das Anwendungsgebiet dargestellte Population. Nur eine Teilpopulation der in VOYAGE (und im Dossier) dargestellten Patienten sei per NVL Definition von schwerem Asthma betroffen (hoch dosiertes ICS). Da aber die Teilpopulation Patienten mit hochdosierter ICS-Therapie jedoch >80% ist, ist die gemeinsame Darstellung methodisch korrekt und die Studie für die Nutzenbewertung geeignet.	In der vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellten Teilpopulation der Studie VOYAGE wurde kein Kind bei Studieneinschluss mit einem LAMA oder einem monoklonalen Antikörper behandelt. Gemäß Definition der NVL Asthma 2020 liegt daher in dieser Population zu Studienbeginn nur bei Kindern mit einer hohen ICS-Dosis ein schweres Asthma vor. Da Dupilumab nur zusätzlich zu einem ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel indiziert ist, ergibt sich eine Teilpopulation von 286 Patientinnen und Patienten, welche der Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung entspricht. Dies entspricht 81,7 % (286/350) der vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewerteten Teilpopulation. Bei mindestens 80 % der Patientinnen und Patienten der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Teilpopulation der Studie VOYAGE ist das

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Einschlusskriterium bezüglich der Population für die vorliegende Nutzenbewertung gemäß Anwendungsgebiet von Dupilumab entsprechend erfüllt.
Es ist entgegen der Darstellung des IQWiG auch in der nationalen Versorgungsleitlinie „Asthma bronchiale“ so, dass schweres Asthma bereits ab Stufe 4 angenommen wird, also bereits bei mitteldosiertem ICS und Kombination mit LABA bzw. LAMA. Die Therapiekombinationen in einer Therapiestufe stellten „kann“ und nicht „muss“ Optionen dar, also muss nicht unbedingt eine 4-fach-Kombination erfolgen. Eine 4-fach Kombination mit ICS/LABA/LAMA/LTRA spielt in der klinischen Praxis eine untergeordnete Rolle und wird sehr selten und aus pragmatischen Gründen meist nicht so eingesetzt.: zum einen sehr viele verschiedene Medikamente und schlechte Adhärenz, zum anderen fehlender Nachweis eines zusätzlichen Benefits bei mehr als drei antiasthmatischen Medikamenten. Außerdem ist Montelukast nicht für schweres Asthma zugelassen. Eine 4-fach Kombination antiasthmatischer Medikamente ist als Voraussetzung einer Gabe für Biologika (Stufe 6) nicht angezeigt, kann also auch nicht Bestandteil der zugelassenen Vergleichstherapie sein.	Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dupilumab ist eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vorthherapie unter Auswahl von hochdosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA oder hochdosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind. Montelukast ist nur zugelassen als Zusatzbehandlung bei Patienten, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden. Dennoch können Patienten mit schwerem Asthma, die im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß der Empfehlung der NVL Asthma 2020 Montelukast erhalten, in die für die Nutzenbewertung relevante Population mit einbezogen werden.
Es wird ferner kritisiert, dass Kinder der Voyage Studie untertherapiert waren und eine Eskalation zu Studienbeginn hätte erfolgen sollen. Omalizumab spielt für eine spezifische Patientenpopulation durchaus eine Rolle, da Asthma aber eine heterogene Erkrankung ist, bei weitem nicht für alle Patienten. In der VOYAGE-Studie waren dies nach	Im schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren haben sich die klinischen Expertinnen und Experten dahingehend geäußert, dass die Studie VOYAGE ihrer Ansicht nach berücksichtigt werden sollte. Aus klinischer Sicht sei nur bei ca. 20% der Kinder im Anwendungsgebiet zu

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zulassungskriterien und Therapiehinweis 14% nach ICS-Dosisgrenze GINA 2015 bzw 28,7% nach GINA 2020 im Kontrollarm. Die Machbarkeit einer Studie, die ggf. 2 Biologika einschliesse (eines als zVT und eines als Studienpräparat) wäre sehr kompliziert und schwerlich durchführbar, da eine Doppelbehandlung mit Biologika nicht zulässig wäre und Omalizumab dann nur in der Plazebogruppe eingesetzt werden könnte, was einen Bias mit sich brächte.	erwarten, dass die zusätzliche Gabe von Tiotropium zu einer Verbesserung der Lungenfunktion führt. Die Erhöhung der Dosis eines mitteldosiertem ICS auf ein hochdosiertes ICS würde auch nur bei einem geringen Anteil der Kinder zu einer Verbesserung führen, aber die Nebenwirkungsrate erhöhen. Gleichfalls wären nur ca. 14 % bzw. 28,7 % (je nach Version der Leitlinie) der Kinder in der Studie für eine Omalizumab-Therapie geeignet gewesen. In der Studie VOYAGE wurde jedoch im Kontrollarm die unzureichende Therapie zu Studienbeginn und im Studienverlauf bei allen Kindern unverändert fortgeführt, obwohl gemäß der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie weitere Optionen zur Therapieeskalation bestanden. Eine Eskalation der bestehenden Erhaltungstherapie war zu Studienbeginn nicht erlaubt bzw. im Studienverlauf erst nach mindestens 2 schweren Asthmaexazerbationen für einen kleinen Teil der Studienpopulation möglich. Entsprechend wurde in der gesamten Studienpopulation der Studie VOYAGE bei keiner Patientin bzw. keinem Patienten eine Eskalation der bestehenden Erhaltungstherapie durchgeführt. Es bleibt daher unklar, für wie viele Patientinnen und Patienten in der Studie ein Therapieversuch mit LAMA, eine Erhöhung der ICS-Dosis oder ein Therapieversuch mit Omalizumab geeignet gewesen wäre.

Zusammenfassend verfolgen wir als Fachgesellschaft das Ziel, Kinder mit mittelschwerem bzw. schwerem Asthma bronchiale nicht dauerhaft mit hochdosiertem ICS zu therapieren. Es zeichnen sich Entwicklungen für einen früheren Einsatz von Biologika wie z.B. auch Dupilumab in der leitlinienorientierten Stufentherapie des Asthma bronchiale ab

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sektion Pädiatrie Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)-Susanne Lau

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

Literaturverzeichnis

Nationale Versorgungsleitlinie Asthma bronchiale. 4. Auflage September 2020

5.8 Stellungnahme des Verbandesforschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	05.08.2022
Stellungnahme zu	Dupilumab (Dupixent)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Juli 2022 eine Nutzenbewertung zu Dupilumab (Dupixent) von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH veröffentlicht. Dupilumab ist im neuen Anwendungsgebiet zugelassen für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, das trotz mittel- bis hoch dosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie und unter Auswahl von hoch dosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA oder hoch dosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab fest. Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt, da die in der herangezogenen Studie eingesetzte Therapie im Kontrollarm nicht den aktuellen Empfehlungen einer Therapieeskalation in den Behandlungsleitlinien für Asthma entspräche und die zweckmäßige Vergleichstherapie somit nicht umgesetzt sei. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen und verweist auf Vorteile bei der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Dupilumab (D-804)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. August 2022
von 10:00 Uhr bis 11:11 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Azabdaftari

Frau Zietze

Frau Dr. Atenhan

Herr Dr. Klaus

Angemeldete Teilnehmende der Firma **LEO Pharma GmbH:**

Herr Dambacher

Frau Dr. Link

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Glinzer

Frau Surmund

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

Frau Weihing

Frau Heinemann

Angemeldeter Teilnehmender der **Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP):**

Frau Prof. Dr. Gappa

Herr Prof. Dr. Hamelmann

Angemeldeter Teilnehmender der **Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e. V. (GPA):**

Herr Prof. Dr. Kopp

Angemeldeter Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) e. V.:**

Frau Prof. Dr. Lau

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Atemwegsliga e. V.:**

Herr Dr. Kardos

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben wieder Anhörungstag und beginnen mit Dupilumab, neues Anwendungsgebiet, jetzt schweres Asthma bei Kindern zwischen sechs und elf Jahren. Wir haben hierzu schon mehrere Verfahren gehabt. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 8. Juli dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, als Fachgesellschaften die Deutsche Atemwegsliga, die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, die Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin, die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie, als weitere pharmazeutische Unternehmer LEO Pharma GmbH, AstraZeneca, GlaxoSmithKline und als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Sanofi müssten anwesend sein Herr Denis Azabdaftari, Frau Zietze, Frau Dr. Atenhan und Herr Dr. Klaus, für die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie Frau Professor Gappa und Herr Professor Hamelmann, für die Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin Herr Professor Kopp, für die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie Frau Professor Lau, für die Deutsche Atemwegsliga Herr Dr. Kardos, für LEO Pharma Herr Dambacher und Frau Dr. Link, für AstraZeneca Frau Glinzer und Frau Surmund, für GlaxoSmithKline Frau Weihing und Frau Heinemann – Frau Heinemann? – Fragezeichen –, für den vfa Herr Rasch.

Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung des Wirkstoffs im neuen Anwendungsgebiet zu adressieren. Danach treten wir in die Frage- und Antwortrunde ein. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer?

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Das mache ich gern, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön. Dann haben Sie das Wort, Frau Zietze.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Danke schön, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Gelegenheit, die Nutzenbewertung für Dupilumab in der Indikation schweres Asthma bei Kindern zwischen sechs und elf Jahren diskutieren zu können. Zunächst möchte ich Ihnen gern unsere Delegation vorstellen. Wir haben uns heute hier in Berlin zusammengefunden. Mit mir im Raum sind Frau Dr. Atenhan, sie verantwortet die Medizin im Bereich Immunologie und Atemwege, Herr Azabdaftari und Herr Dr. Klaus waren maßgeblich für das Nutzendossier und die Stellungnahme verantwortlich. Mein Name ist Henny Zietze, ich leite den Bereich Evidenzbasierte Medizin bei Sanofi.

Wir sprechen heute über schweres, unkontrolliertes Asthma, eine Erkrankung, die grundsätzlich für die Betroffenen sehr belastend ist. Bei Kindern – das können Sie sich leicht vorstellen – ist die Krankheitslast ebenfalls gravierend. Wenn Kinder aufgrund schwerer Exazerbationen des Asthmas in die Notaufnahme gebracht werden oder längere Zeit im Krankenhaus bleiben müssen, stellt das für sie und ihre Eltern eine enorme Belastung dar. Dazu können die Asthmasymptome unter anderem zu Problemen beim Durchschlafen führen. Die Kinder sind weniger belastbar, können an Aktivitäten nicht im selben Maße teilnehmen wie ihre Altersgenossen und werden deshalb oft ausgegrenzt.

Dank stetiger Forschung eröffnen sich zunehmend bessere Therapiemöglichkeiten für betroffene Kinder; dennoch sind die therapeutischen Möglichkeiten bei schwerem Asthma

nach wie vor begrenzt. Bisher wurden deshalb häufig dauerhaft hochdosierte inhalative Kortikosteroide, kurz: ICS, eingesetzt. Diese sind zwar wirksam, jedoch gerade in der Langzeitanwendung mit gravierenden Nebenwirkungen verbunden. Insbesondere können sie das Körperwachstum negativ beeinflussen.

Mittlerweile stehen für die von schwerem Asthma betroffenen Kinder Therapieoptionen mit monoklonalen Antikörpern zur Verfügung. Vor Dupilumab waren bereits zwei Biologika verfügbar, diese sind jedoch in unterschiedlichen spezifischen Patientenpopulationen zugelassen und nicht für alle Kinder mit schwerem Asthma einsetzbar. Dupilumab ist im Anwendungsgebiet schweres Asthma bei Kindern für eine breite Patientenpopulation zugelassen, nämlich für schwer betroffene Kinder ab sechs Jahren mit einer zugrunde liegenden Typ-2-Inflammation, charakterisiert durch erhöhte Werte von Eosinophilen im Blut oder durch erhöhte fraktionierte ausgeatmete Stickstoffmonoxidwerte, kurz FeNo-Werte.

Die Wirksamkeit und die Sicherheit von Dupilumab wurden in einer doppelblinden randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie, der Studie VOYAGE, mit über 400 Kindern über 52 Wochen nachgewiesen. In diese Studie wurden Kinder eingeschlossen, die trotz mittel- oder hochdosiertem ICS und einer weiteren Kontrollmedikation keine Asthmakontrolle erreichten. Die Kinder mussten unter anderem im Jahr vor Studieneinschluss eine Hospitalisierung oder den Einsatz von systemischen Kortikosteroiden oder einen Besuch in der Notaufnahme aufgrund ihrer Asthmasymptome erfahren haben. Die Studie VOYAGE vergleicht Dupilumab plus Hintergrundtherapie mit Placebo plus Hintergrundtherapie. Als Hintergrundtherapie waren mitteldosierte ICS plus eine weitere Kontrollmedikation oder hochdosierte ICS plus eine weitere Kontrollmedikation erlaubt. Als Kontrollmedikation waren dabei lang wirksame Beta-2-Sympathomimetika, kurz: LABA, lang wirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten, kurz LAMA, Leukotrienrezeptor-Antagonisten, kurz LTRA, sowie Methylxanthine vorgesehen. Die Mehrzahl der Patienten wurde mit ICS und LABA behandelt. Der Einsatz von LAMA war in der Studie erlaubt, er war jedoch damals nicht etabliert.

Die Hintergrundtherapie und die Eskalationsmöglichkeiten entsprachen dem zum Zeitpunkt der Studienplanung gültigen medizinischen Stand und setzen aus Sicht von Sanofi die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA hinreichend um. In der Studie VOYAGE wurde bei den eingeschlossenen Kindern die Rate der Asthma-Exazerbationen um 59 Prozent gesenkt. Sie mussten damit aufgrund ihres Asthmas seltener in die Notaufnahme oder ins Krankenhaus und seltener mit systemischen Kortikosteroiden behandelt werden als die Kinder im Kontrollarm. Sie erreichten auch eine bessere Kontrolle ihres Asthmas. Der ACQ 5, ein etabliertes Instrument zur Messung der Asthmakontrolle, verbesserte sich statistisch signifikant und klinisch relevant im Vergleich zum Kontrollarm. Dies gilt ebenso für die Lebensqualität. Auch hier zeigten sich in der Studie statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen für die Kinder im Dupilumab-Arm.

Damit steht nun mit Dupilumab eine innovative Therapieoption zur Verfügung, die einen erheblichen Zusatznutzen in patientenrelevanten Endpunkten zeigen konnte. Diese eindrücklichen Ergebnisse sind jedoch leider in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt worden. Die Generierung belastbarer Evidenz bei Kindern zwischen sechs bis elf Jahren, insbesondere mit dem eher seltenen Krankheitsbild schweres unkontrolliertes Asthma ist schwierig. Mit der Studie VOYAGE ist für Dupilumab qualitativ hochwertige Evidenz aus einer doppelblinden RCT für diese Altersgruppe verfügbar.

Limitationen bei der Umsetzung der zVT in der Studie wurden von Sanofi proaktiv beschrieben und auch dargelegt, weshalb die vom G-BA festgelegte zVT nach Ansicht von Sanofi hinreichend umgesetzt ist. Wir sehen die Studie deshalb weiterhin als für die Nutzenbewertung geeignet an. – Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit. Wir stehen jetzt gern für die Diskussion zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Zietze, für diese Einführung. Damit sind wir beim zentralen Problem, VOYAGE bewerten oder nicht, zVT umgesetzt oder nicht. Ich habe drei Fragen an die Kliniker, die auf das eingehen, was in den Stellungnahmen ein Stück weit zum Ausdruck gebracht wurde. Die erste Frage ist: Wie hoch ist aus Ihrer Sicht der Anteil an Kindern mit schwerem Asthma im Anwendungsgebiet von Dupilumab, für die eine Behandlung mit Omalizumab infrage kommt? Sie haben in Ihren Stellungnahmen gesagt, dass es eine relativ kleine Gruppe wäre. Dann würde uns interessieren, wie in der klinischen Praxis der Therapieerfolg bei Kindern mit schwerem unkontrolliertem Asthma durch die Eskalation mit Tiotropium eingeschätzt wird. Als letzte Frage: Welchen Stellenwert für die Therapieentscheidung hat die exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion? Auch hierzu ist einiges geschrieben worden. Könnten Sie uns dazu einige Anhaltspunkte geben? Die Fragen gehen ausdrücklich an die Kliniker. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Bitte im Chat eine Wortmeldung. – Frau Professor Lau, bitte.

Frau Prof. Dr. Lau (DGAKI): Ich möchte nicht Frau Gappa zuvorkommen, vielleicht Frau Gappa zuerst. Sie hatte ihre Hand nicht per Zeichen, sondern quasi real gehoben. – Monika, mach Du zuerst, und ich schaue einmal, dann kommt Matthias, jetzt kommen alle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Moment einmal. Ich wäre dankbar, wenn Sie das im Chat machen. Ich habe nur zwölf Bilder vor mir, und wenn jemand die Hand hebt, den ich nicht vor mir sehe, haben wir Pech gehabt. – Sie haben jetzt die Wortmeldungen verteilt. Wer beginnt?

Frau Prof. Dr. Lau (DGAKI): Frau Gappa würde ich sagen. Ich habe nichts zu sagen, aber ich würde es vorschlagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danach Frau Lau, Herr Kopp, Herr Kardos, und dann schauen wir einmal, wer noch etwas sagen möchte. Herr Hamelmann hat sich auch gemeldet. – Okay, bitte schön.

Frau Prof. Dr. Gappa (GPP): Vielen Dank. – Ich spreche für die Gesellschaft Pädiatrische Pneumologie und in meiner Eigenschaft als Sprecherin der AG Asthma. Wir haben uns die VOYAGE-Studie im Vorfeld angeschaut und in unserer Stellungnahme bereits zu den Fragen, die Sie gerade gestellt haben, Stellung genommen. Ich würde das noch einmal bekräftigen. Aus der VOYAGE-Studie ist es so, dass man nach den Daten, die enthalten sind, annehmen kann, dass ungefähr ein Fünftel der Kinder für eine Omalizumab-Therapie infrage kämen, das heißt, dass die anderen entweder aus dem IgE-Indikationsspektrum herausfallen oder die perenniale Sensibilisierung nicht aufweisen oder bei den Jugendlichen die Lungenfunktionskriterien nicht erfüllen, sodass ein wesentlicher Anteil, nämlich drei Viertel bzw. vier Fünftel der in die Studie eingeschlossenen Probanden nicht für eine Omalizumab-Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht käme.

Das andere, was wir ausgeführt haben, ist, dass eine Studie, in die Omalizumab mit aufgenommen würde, nicht denkbar ist, weil eine Doppeltherapie mit Biologika weder jemals durchgeführt noch vertretbar wäre, sodass diese Option eigentlich ausgeschlossen ist.

Die letzte Frage, die Sie gestellt haben, war zur Anwendung der LAMAs, sprich: Tiotropium, in der Pädiatrie. Das ist eine zusätzliche Option, aber die Wirksamkeit ist sicherlich auch auf eine Untergruppe beschränkt, wie jede Kombination von Antiasthmatica jeweils bei einigen Patienten wirkt oder nicht wirkt. Das ist in mehreren Studien gezeigt worden. Wir können nach den Daten, die aus dem Register „Schweres Asthma“ zur Verfügung stehen, sagen, dass wiederum maximal ein Fünftel der Kinder dort dauerhaft mit einem LAMA behandelt ist. Es ist keine Therapie, die für die Mehrheit der Patienten wirksam infrage kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Gappa. – Jetzt habe ich Frau Professor Lau, Herrn Professor Kopp, Herrn Dr. Kardos und Herrn Professor Hamelmann. – Bitte schön, Frau Lau.

Frau Prof. Dr. Lau (DGAKI): Vielen Dank. – Ich schließe mich der Vorrednerin an, gerade in Bezug auf die Eligibility für Omalizumab. Das ist in der Tat eine Subgruppe, längst nicht alle Kinder mit schwerem unkontrolliertem Asthma. Zu der Ausführung von Tiotropium-Bromid: Es ist so, dass das eigentlich sehr selten auf dem Weg zu Stufe 5 oder 6 noch einen spürbaren Benefit bringt, wenn ein Asthma schlecht kontrolliert ist, auch Patienten allein von der Adhärenz, wenn sie sehr viele inhalative Medikamente haben, eher kapitulieren. Die meisten Patienten kommen gut mit einem Kombinationspräparat plus Notfallspray klar. Wenn Sie noch ein drittes oder gar viertes Medikament nehmen, ist das oft nicht unbedingt regelmäßig. Das muss man sagen.

Zum FeNo: Das war eine weitere Frage, die Sie gestellt haben. Es ist so, dass bei dem schweren Asthma, sofern mittel- oder hochdosiert inhalative Steroide eingesetzt werden oder sich der Patient auch einmal selbst mit Steroiden systemisch therapiert, oft der FeNo-Wert nicht mehr so hoch ist, wie vielleicht am Anfang, als man die Diagnose gestellt hat. Das heißt, er ist im Grunde genommen ein guter Wert, um zu schauen, ob der Patient seine Medikamente überhaupt nimmt, aber ich glaube, dass das einen im Verlauf eines schweren Asthmas nicht mehr ganz zuverlässig leiten kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Professor Lau. – Jetzt Herr Professor Kopp, dann Herr Kardos, Herr Hamelmann und danach eine Frage von Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Bitte schön, Herr Kopp.

Herr Prof. Dr. Kopp (GPA): Ich spreche für die GPA. Ich möchte mich meinen Vorrednerinnen anschließen. Der Anteil der Patienten, die mit Omalizumab hätten behandelt werden können, liegt bei etwa 20 Prozent. Mir ist noch wichtig, zu betonen, und das steht im ersten Satz der Asthma-Definition von GINA und der nationalen Versorgungsleitlinie, dass Asthma eine heterogene Erkrankung ist. Wir können also nicht alle Patienten sozusagen nach dem gleichen Muster behandeln, und gerade für das schwere Asthma gibt es einen klaren medical need, dass wir verschiedene Therapieoptionen brauchen. Deshalb schließen wir uns, wie in der Stellungnahme betont, nicht der Bewertung des IQWiG an.

Für die zweite Frage wollte ich noch darauf hinweisen, dass für die LAMAs gezeigt werden konnte, dass es zu einer Verbesserung der Lungenfunktion kommt. Effekte auf die Asthma-Kontrolle oder die Asthma-Exazerbation konnten für die LAMAs nicht gezeigt werden. Das ist aus meiner Sicht ein wichtiger Hinweis. Das schwere Asthma ist nicht durch die Anzahl an Medikamenten definiert, sondern wie in der Definition festgehalten, hoher Bedarf an inhalativen Kortikosteroiden, hochdosiert. Das ist für einen Großteil der Patienten, die in der VOYAGE-Studie eingeschlossen sind, für über 80 Prozent, gegeben. Deshalb verstehen wir vonseiten der GPA nicht, warum die Studie VOYAGE nicht zur Nutzenbewertung von Dupilumab herangezogen worden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Kopp. – Jetzt Herr Dr. Kardos, bitte.

Herr Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga): Ich spreche für die Deutsche Atemwegsliga. Ich bin Erwachsenen-Mediziner, der viel seltener als die Vorredner Kinder behandelt. Ich möchte das Statement unterstreichen. Asthma ist eine heterogene Erkrankung. In meinen Worten bedeutet das, dass keinesfalls alle Kinder auf das hervorragende Medikament Omalizumab ansprechen. Es gibt Responder, es gibt Superresponder, es gibt welche, die gar nicht ansprechen, sodass für die Behandlung dieser Kinder immer noch eine Lücke bleibt. Dasselbe gilt im Großen und Ganzen für LAMAs, wobei die Datenlage für LAMAs im Hinblick auf die Vermeidung von Exazerbationen bei Kindern im Gegensatz zu den Erwachsenen deutlich schlechter oder nicht vorhanden ist. Ich denke, das sind wichtige Punkte.

Der nächste Punkt ist eher aus Sicht des Erwachsenen-Mediziners. Wenn ich Kinder mit acht, neun und zehn Jahren behandle, weiß ich, dass ein Großteil dieser Kinder ein Leben lang Asthma haben wird, und diese Kinder werden, wie es heute aussieht, ein Leben lang inhalative

Steroide nehmen. Wir wissen, dass die inhalativen Steroide in der Langzeitanwendung Nebenwirkungen haben, was wir vor 20 Jahren vielleicht in dieser Deutlichkeit nicht wussten. Insofern ist es ein Therapieziel, bei den Kindern hochdosierte inhalative Steroide zu vermeiden. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kardos. – Herr Professor Hamelmann, dann Frau Bickel, KBV, Frau Göppel, GKV-SV, und Frau Preukschat vom IQWiG. – Bitte schön, Herr Hamelmann.

Herr Prof. Dr. Hamelmann (GPP): Guten Morgen in die Runde! Vielen Dank, dass ich mich hier auch äußern darf. Ich möchte mich den Vorrednern, insbesondere den pädiatrischen, sehr gerne anschließen und kurz auf Ihre erste Frage eingehen. Sie fragten nach der Häufigkeit des Problems. Wir haben in Deutschland den großen Vorteil, dass wir im German Asthma Net das weltweit größte Register mit schwerem Asthma etablieren konnten, das mittlerweile auch international Patienten einschließt. Deshalb haben wir einen sehr guten Überblick. Völlig richtig ist, zu sagen, dass das schwere Asthma, das wirklich echte schwere Asthma, nicht auf Compliance- oder Adhärenzproblemen beruht, sondern ein biologisches Phänomen ist. Es ist eine seltene Erkrankung. Genaue Schätzungen kann Ihnen auch das Register nicht liefern. Wir reden von einem, maximal zwei Prozent der Kinder mit Asthma.

Auf der anderen Seite wissen wir, dass Asthma die häufigste chronische Atemwegserkrankung in dieser Altersklasse ist, zwischen 8 und 12 Prozent, je nach Altersgruppe, die Sie betrachten. Wir reden nicht von wenigen Kindern. Diese wenigen Kinder, die schweres Asthma haben, sind letztendlich für etwa 80 bis 90 Prozent der Kosten im Gesundheitswesen verantwortlich, die durch Asthma im Kindesalter hervorgerufen werden. Das heißt, schweres Asthma ist ein großes Problem, nicht nur auf individueller Basis, sondern auch für das Gesundheitswesen. Der Ausfall an Schule, die Schulwiederholungen, die Hospitalisierungen, die ungeplanten Arztkontakte etc. belasten Patienten, Eltern und das Gesundheitswesen in hohem Maße. Deshalb ist es erforderlich, diese Patientengruppe gut behandeln zu können.

Mit einer Eskalation in immer höhere inhalative Steroiddosen erreichen wir vor allem eines, dass die Nebenwirkungsrate höher wird. Die Dosis eines mittelhoch dosierten ICS auf ein hochdosiertes ICS zu erhöhen, bringt nur noch etwa fünf Prozent mehr Effektivität, erhöht aber die Nebenwirkungsrate auf etwa 30 bis 50 Prozent. Das heißt, in meinen Augen ist es bereits unethisch, wenn man sagt, alle diese Kinder müssen sozusagen bis ans Ende der Möglichkeiten mit Hochdosis-ICS behandelt werden. Hier ist sehr wichtig, was wir schon erwähnt haben: Nicht jedes Kind reagiert auf die Eskalation gleichermaßen. Das heißt, wir brauchen unbedingt eine gewisse Variabilität in der Möglichkeit, zu eskalieren. Hier ist Dupilumab anders als viele andere Medikamente besonders geeignet, die schweren Asthmatiker im Kindesalter zu behandeln. Warum? Weil wir wiederum aus den Registerdaten wissen, dass etwa 85 bis 87 Prozent der Kinder in dieser Altersklasse mit schwerem Asthma eine Typ-2-Entzündung aufweisen. Insofern ist es ein hervorragend geeignetes Medikament, um hier steroidsparend und nebenwirkungssparend Kinder zu behandeln, die besonders betroffen sind.

Zu Ihrer Frage nach Vergleichbarkeitsstudien: Das wurde gesagt. Eine Omalizumab-Mitbehandlung mit Dupilumab schließt sich aus, ist nicht zugelassen. Eine Vergleichsstudie mit Omalizumab wäre eine Möglichkeit gewesen, ist aber eine sehr große und sehr aufwendige Studie, die man aufgrund der geringen Patientenzahlen wahrscheinlich fast nicht realisieren kann.

LAMA ist nur für einen Bruchteil der Patienten ein förderlicher Zusatz in der Medikation, um die Lungenfunktion zu verbessern, kann aber nicht die Asthma-Kontrolle oder die Lebensqualität verbessern. Insofern möchte ich die Vorredner unterstützen und sagen, diese Studie ist hervorragend geeignet, um eine Vergleichbarkeit oder eine Bewertung von Dupilumab für die Behandlung dieser Patienten zuzulassen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hamelmann. – Jetzt habe ich Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Bitte schön, Frau Bickel.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Ich habe trotzdem noch eine Frage. Das waren Patientinnen und Patienten, also Kinder, die in der Vergangenheit eine Exazerbation hatten, die eine orale Kortikosteroidgabe oder eine Notfallaufnahme im Krankenhaus erforderten. Was ich nicht verstehe, ist: Wir haben Patienten, und hier waren 85 Prozent der Patienten schon auf hochdosierten ICS, und sie haben ein LABA bekommen. Was würden Sie in der Praxis machen, wenn die nach wie vor unzureichend kontrolliert sind? Das Stufenschema NVL gibt zusätzlich Montelukast. Ich weiß, dass es in der Stufe 5 nicht zugelassen ist. Aber welchen Stellenwert hat Montelukast?

Was mich an dieser Studie stört, ist, dass überhaupt keine Anpassung möglich war. Ich würde Sie aus der Praxis gern fragen: Würden Kinder, die im letzten Jahr eine Exazerbation hatten, die so unzureichend war, dass orale Steroide gegeben werden mussten, wirklich weiterhin nur auf einer Kortikosteroidtherapie und LABA belassen, oder würden Sie nicht wenigstens einmal Montelukast oder LAMA ausprobieren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Dazu haben sich Frau Gappa und Herr Professor Hamelmann gemeldet. Bitte, Frau Gappa.

Frau Prof. Dr. Gappa (GPP): Ich denke, das sind durchaus zulässige Fragen, und ein Studiendesign unterscheidet sich durchaus von der klinischen Praxis. Wir wissen nicht für alle Patienten, was im Vorfeld gelaufen ist, aber in der Praxis ist es selbstverständlich so, dass jeder Patient mit einem schwierigen Asthma, das heißt, einem Asthma, das unter einer Stufe-4-Therapie unkontrolliert ist, eine Exazerbation hat, die systemische Kortikosteroide braucht, hinsichtlich Adhärenz überprüft wird und auch immer wieder hinsichtlich Diagnose und Kofaktoren hinterfragt wird, die den Verlauf des Asthmas beeinflussen können. Dann kann es eine Möglichkeit sein, eine Add-on-Therapie mit einem der alternativen Präparate zu versuchen, aber die Wahrscheinlichkeit, dass ich damit eine relevante Änderung erwirke, ist mit den Leukotrienrezeptor-Antagonisten, die wohlgemerkt für das schwere Asthma nicht zugelassen sind, gering. Ein kleiner Prozentsatz spricht darauf an, aber ein deutlich geringerer Prozentsatz als auf langwirksame Betamimetika. Einen Vergleich mit LAMAs und LTRA gibt es meines Wissens nicht, aber auch da haben wir schon diskutiert, dass ein geringer Prozentsatz der Patienten davon profitiert. Dann wäre sicherlich abzuwarten. Aber wenn das nicht gelingt, ist die nächste Option vielleicht nach vorübergehenden Steigerungen der inhalativen Steroide das Biologikum.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Gappa. – Jetzt Herr Hamelmann, dann Herr Kopp, Frau Zietze und Herr Kardos. Jemand hat noch die Hand gehoben, ich weiß aber nicht, wer das ist.

(Zuruf: Frau Lau war das!)

Dann machen wir mit Herrn Hamelmann weiter, dann Herr Kopp, Frau Zietze, Herr Kardos und Frau Lau.

Herr Prof. Dr. Hamelmann (GPP): Dann starte ich. Vielen Dank. – Es ist eine wichtige Frage, was die klinische Praxis macht. Ich glaube, die lässt sich sehr gut beantworten. Die Leukotrienrezeptor-Antagonisten sind in den Klassen, von denen wir gerade reden, nicht im Gespräch. Bei diesem schwergradigen Asthma, bei dem wir mit hochdosierten ICS noch orale Steroide einsetzen müssen oder Hospitalisierungen haben, die nicht geplant sind, ist ein Leukotrienrezeptor-Antagonist aus gutem Grunde noch nie untersucht worden, weil er bereits beim mittelhochdosierten ICS nur bei einem Bruchteil der Patienten zu einer Verbesserung führt. Deshalb ist dieses Medikament für diese Patientengruppe nicht zugelassen. Ich glaube, damit sollten wir es bewenden lassen, weil wir hier nicht zugelassene Medikamente in einer Eskalationsstufe nicht erörtern können. Das sollten wir uns doch bitte ersparen, denke ich,

sonst können wir noch ganz andere Medikamente überlegen, die nicht zugelassen sind. Das sollten wir nicht machen.

Die LAMAs, das haben wir gesagt, sind eine Eskalationsstufe. Zum Zeitpunkt dieser Studie war das in Deutschland im Grunde noch nicht etabliert. Das heißt, LAMAs sind erst danach zugelassen und eingeführt worden. Das ist eine Eskalationsstufe, die bei einem kleinen Bruchteil, in etwa einem Fünftel der Patienten, zu einer Verbesserung führen wird, ein wenig Lungenfunktionsverbesserung macht. Das ist ein Bronchodilatator. Das ist kein antientzündliches Medikament. Insofern werden wir auch hier nicht das eigentliche Problem dieser Erkrankung beherrschen.

Die klinische Praxis – das muss man auch sagen: Ein LAMA ist ein anderes Device, ein anderer Inhalator. Das heißt, Sie haben dann einen Patienten, der morgens und abends mit einer Kombination aus LABA und ICS hochdosiert inhaliert plus ein weiteres LAMA-Device nehmen muss. Wenn Sie wissen, dass etwa 60 Prozent der schwierigen Asthmapatienten dadurch entstehen, dass die Adhärenz der Medikamente nicht ausreichend hoch ist, ahnen Sie, was passiert, wenn wir ein zweites Device hineinnehmen. Wir verlieren diese Patienten schlichtweg. Das ist keine gute klinische Praxis. Wir müssen diese Patienten möglichst einfach und erfolgreich behandeln. – Danke sehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hamelmann. – Frau Bickel, Sie hatten eine Wortmeldung dazu. Wollen Sie dazwischenfragen, oder sollen wir –

Frau Bickel: Wenn ich darf, sehr gerne. Ehrlich gesagt, ich verstehe es noch nicht so ganz. Mir ist klar, was der Zulassungsstatus von Montelukast ist. Das habe ich eben gesagt. Aber wenn Sie sich das Stufenschema der NVL in Stufe 5 anschauen, wird entweder noch einmal mit Montelukast oder mit einem LAMA eskaliert. Erst dann, wenn die Stufe 5 ausgereizt ist, soll man in Stufe 6 gehen. Ist die NVL für Sie nicht die richtige Leitlinie, oder wonach therapieren Sie? Ich lese diese Leitlinie anders.

Herr Prof. Dr. Hamelmann (GPP): Doch, es ist die richtige Leitlinie, aber sie bedeutet nicht, dass wir alle Kombinationen in allen Details für den einzelnen Patienten durchdeklinieren müssen, sondern wir schauen individuell. Wenn wir einen Patienten mit einer eingeschränkten Lungenfunktion hätten, würden die LAMAs zum Beispiel hier eine Therapieoption sein. Aber noch einmal zurück zu den Leukotrienrezeptor-Antagonisten: Das wird natürlich eingesetzt, aber noch einmal: Sie haben einen Fall mit einem Kind mit einer Exazerbation geschildert. Dafür gibt es a) keine Zulassung, es gibt b) keine wissenschaftliche Evidenz. Das wird in der Praxis gemacht, aber wie gesagt, ohne wissenschaftliche Evidenz, und es gibt eine Black-Box-Warnung wegen zentralnervöser Nebenwirkungen. Wir klären bei den Kleinkindern die Familien regelmäßig auf, dass es zu Albträumen kommen kann, und wir müssen bei einem Gutteil dieser Patienten diese Medikamente wieder absetzen. Von daher schließe ich mich dem Plädoyer von Herrn Hamelmann an, die Leukotrienrezeptor-Antagonisten hier aus der Diskussion herauszulassen, weil es für die Patientengruppe, die Sie schildern – schweres Asthma mit Exazerbation und fehlender Asthma-Kontrolle – keine Evidenz gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Kopp. Sie wären ohnehin der Nächste gewesen. – Jetzt Frau Zietze vom pU, dann Herr Kardos und Frau Lau.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Herr Azabdaftari würde gern noch etwas zur Studie sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann möge er das tun.

Herr Azabdaftari (Sanofi-Aventis): Guten Tag! Ich wollte auf die Aussage von Frau Bickel eingehen und kurz etwas ergänzen. Frau Bickel hat vorhin erwähnt, dass es in der VOYAGE-Studie keine Eskalationsmöglichkeiten für die Patienten gebe. Dazu möchte ich sagen, dass das nicht ganz korrekt war. Es war durchaus möglich, die Hintergrundtherapie zu eskalieren.

So konnten die Ärzte bei Verlust der Asthma-Kontrolle die ICS-Dosis bis Faktor 4 erhöhen oder anschließend systemische Kortikosteroide einsetzen. In der Regel war der Einsatz von systemischen Kortikosteroiden in der Studie im Ermessen der Ärzte jederzeit erlaubt.

Vielleicht noch eine kurze Anmerkung in Bezug auf den Anteil der hoch- bzw. mitteldosierten Patienten: In der Studie waren nur circa 43 Prozent der Patienten hochdosiert, wenn man sich die ICS-Dosierungen zur damaligen Zeit, zum studienrelevanten Zeitpunkt anschaut. Diese mitteldosierten Patienten konnten in der Studie auf hochdosiertes ICS eskaliert werden, wenn praktisch die Asthma-Kontrolle ausgesetzt war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank. – Jetzt habe ich Herrn Kardos, danach Frau Professor Lau, Frau Göppel, GKV-SV, Frau Preukschat, IQWiG, und Frau Reuter, Kassenärztliche Bundesvereinigung. – Herr Kardos, bitte.

Herr Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga): Ich möchte einen sehr praktischen Gesichtspunkt ergänzen. Ich sitze als niedergelassener Arzt in der Sprechstunde, und es kommt eine Mutter mit einem Kind. Dieses Kind hat nicht gerade im letzten Jahr einmal eine Exazerbation gehabt und Kortikosteroide genommen, sondern heute sieht es so aus, dass diese Kinder seit zwei, drei Jahren – sie sind gerade acht oder neun Jahre alt –, seit dem sechsten Lebensjahr an ständigen Asthmaanfällen leiden, einmal nachts, einmal tagsüber. Sie haben schon inhalative Kortikosteroide LABA, sehr viele haben, wie schon betont wurde, auch LAMA, manche auch das nicht zugelassene Montelukast. Wenn ich diesem Kind noch eine Add-on-Therapie verschreibe, die vielleicht eine Erfolgsrate von fünf Prozent hat, wenn es aktuell noch kein LAMA hat, häufig hat es das schon vorher gehabt, sind dieses Kind und die Mutter außerordentlich frustriert. Ob sie dann wiederkommen oder zum nächsten Doktor gehen, ist eine andere Frage. Ich glaube, eine wirkungsvolle Hilfe für diese Patienten, die so ausgereizt sind – und die meisten, die ich sehe, sind schon seit Jahren Problempatienten –, dann hilft das Biologikum in vielen Fällen. Nicht alle sind Responder, aber bei Respondern wirkt es wie ein Wunder. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kardos. – Frau Professor Lau.

Frau Prof. Dr. Lau (DGAKI): Danke schön. – Ich möchte noch einmal darauf zurückkommen, dass die Leitlinie dem heterogenen Erscheinungsbild des Asthmas entgegenkommt, indem es verschiedene Möglichkeiten gibt. Aber die bevorzugte Variante ist, Montelukast eher am Anfang zu versuchen. Über 50 Prozent profitieren davon gar nicht, und dann wird man das nicht unbedingt bei Stufe 4 oder 5 noch einmal probieren. Die Verschreibungsfrequenz von Leukotrienrezeptor-Antagonist Montelukast ist rückläufig, weil es nicht so wirksam ist. Deshalb, denke ich, muss man dem Rechnung tragen, dass das nicht mehr eine adäquate Therapie ist, um schweres und unkontrolliertes Asthma in den höheren Stufen zu behandeln. Ich denke, da sind wir Kliniker uns alle einig. Deshalb ist es kein Fehler, nicht zu fordern, dass das noch gemacht werden muss, bevor man ein Biologikum gibt. Wie schon vorhin gesagt, wenn jemand auf mittelhoch dosierte inhalative Kortikosteroide bei guter Adhärenz nicht vollständig kontrolliert reagiert, auch nicht auf hochdosierte, dann nützt es nichts, noch etwas oben draufzugießen. Dann muss man eine andere Form der Systemtherapie finden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu hat sich Herr Hamelmann noch einmal gemeldet.

Herr Prof. Dr. Hamelmann (GPP): Ja, noch einmal ganz kurz, weil wir uns an diesem NVL-Stufenschema festbeißen: Ich habe mir das jetzt noch einmal aufgerufen. Wenn wir schauen, was Stufe 3 vorsieht: ICS mittelhoch dosiert. Hier gibt es tatsächlich gute Evidenz. Das ist eine alte Studie von Bob Lemansky in der Eskalation, wenn man auf hochdosiertes ICS versus Mittelhochdosis ICS plus Leukotrienrezeptor-Antagonist oder Mittelhochdosis ICS plus LABA geht, wie dann die Patienten reagieren. Da sieht man, dass die meisten Patienten eher von einer Kombination Mittelhochdosis ICS plus LABA profitieren, dass es einen geringen Anteil

von Patienten gibt, die gut auf Mittelhochdosis ICS plus LTRA reagieren. Aber dann sind wir in Stufe 4. Alles andere ist evidenzfrei.

Das heißt, ich freue mich eigentlich über die Anmerkung von der KBV, weil ich denke, wir müssen tatsächlich einmal darüber nachdenken, in Stufe 5 das LTRA herauszuschmeißen, weil es einfach nicht mehr zeitgemäß ist. Das ist ein Hinweis auf unser nächstes Update der NVL, die die Biologika hoffentlich etwas mehr nach links schiebt, weil das die Therapie der Zukunft ist, nicht dass wir die Patienten mit Hochdosis-ICS in Nebenwirkungen treiben und dann erst sagen, das rote Handtuch zu werfen und auf Biologika zu gehen. LTRA in der 5. Stufe ist ohne praktische Relevanz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hamelmann. – Jetzt Frau Göppel, GKV-SV, bitte.

Frau Göppel: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zu den Patienten, die nicht für Omalizumab infrage kommen oder darauf nicht ansprechen. Herr Kardos sprach von einer Lücke. Uns würde interessieren, wie groß der Anteil in der Versorgungspraxis ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Frau Gappa.

Frau Prof. Dr. Gappa (GPP): Ich glaube, genaue Daten dazu gibt es nicht. Man kann nur aus der praktischen Erfahrung sagen, dass es, bevor es eine Alternative gegeben hat, einen signifikanten Anteil von Patienten mit einem schwer verlaufenden Asthma gab, den ich so bei gefühlt 50 Prozent ansetzen würde. Die Population, die in die VOYAGE-Studie eingeschlossen ist, sagt, es gibt mehr, also drei Viertel der Patienten, mindestens zwei Drittel der Patienten, die nicht für Omalizumab infrage kommen. Irgendwo dazwischen bewegt sich das. Das liegt zum einen an den IgE-Werten. Wenn wir einen multimorbiden Allergiker haben, hat er häufig IgE-Werte, die außerhalb des Zulassungsbereiches für Omalizumab sind, und wir haben exazerbierende Patienten mit schwerem Verlauf, die keine perenniale Sensibilisierung haben. Auch dann kann es ein ganzjähriges schwer verlaufendes Asthma geben. Ich glaube, das sind die beiden wesentlichen Kriterien, die eine Rolle spielen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Gappa. – Dazu jetzt noch Herr Kardos und Herr Hamelmann.

Herr Dr. Kardos (Deutsche Atemwegsliga): Vielen Dank. – Ich habe nur Erwachsenenendaten im Kopf. Die, die mit Omalizumab behandelt werden, weil sie die Voraussetzungen seitens IgE, Gewicht und perenniale Allergie erfüllen, sind Nonresponder. Zwei Drittel sind Responder, die Hälfte davon sind Superresponder. Die haben, solange sie die Therapie haben, nichts mehr mit Asthma zu tun. Auch unter den Patienten, die die Voraussetzungen erfüllen, ist auf jeden Fall ein Anteil von Nonrespondern, und für die bleibt dann nichts anderes übrig, als ein anderes Biologikum Dupilumab zu versuchen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kardos. – Herr Professor Hamelmann.

Herr Prof. Dr. Hamelmann (GPP): Die Frage nach dem Ansprechen ist eine wichtige Frage. Wir müssen uns klarmachen, dass die Mehrzahl der Patienten mit dem schwergradigen oder höhergradigen Asthma, über die wir reden, keine vollständige Asthma-Kontrolle erreicht. Sie sind höchstens partiell kontrolliert, manche auch zu einem hohen Maße – 40 bis 50 Prozent – unkontrolliert. Wir sind in Deutschland mit einer sehr guten pädiatrischen Pneumologie gesegnet, das kann man einmal sagen. Wir behandeln unsere Patienten, glaube ich, ziemlich gut. Deshalb können wir bei solchen Studien nicht so viele Patienten einschließen, weil wir eine relativ hohe, gute Patientenkontrolle erreichen. Das erreichen wir aber nur, indem wir eine sehr gute Indikationsstellung machen. Wenn wir unsere Patienten mit Omalizumab einschließen, dann passen sie auch sehr gut zu diesem Medikament. Damit erreichen wir eine hohe response rate von – sagen wir einmal – 80 Prozent. Aber nur etwa 20 Prozent der Patienten passen in dieses Omalizumab-Muster. Das heißt, wir haben hier den Gap, den Sie

zu Recht ansprechen, von etwa 80 Prozent, bei dem wir nichts anderes können, als ICS bis zum Anschlag zu geben und die Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen. Das ist die Patientengruppe, über die wir heute reden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hamelmann. – Frau Göppel, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Göppel: Ja, ich hätte noch eine weitere Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Göppel: Ich habe eine Frage zu der Therapiealternative Mepolizumab. Für welche Patienten kommt Dupilumab und nicht Mepolizumab infrage?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Gappa, bitte.

Frau Prof. Dr. Gappa (GPP): Das ist eine Frage, die mit Evidenz schwierig zu beantworten ist, weil wir für Mepolizumab immer noch sehr wenig Evidenz haben. Als es verfügbar wurde, war es damit die einzige Alternative zu Omalizumab. Das heißt, wir haben es dann auch so bei einigen Patienten eingesetzt, die ein eindeutig schweres Asthma mit Eosinophilen haben, die für Omalizumab nicht infrage gekommen sind oder auf Omalizumab nicht angesprochen haben. Wenn man in die Literatur schaut, gibt es seit der Zulassung eigentlich weiterhin nur kasuistische Berichte, wo das Ansprechen bei einer hochselektierten Patientengruppe auch bei 50 Prozent liegt. Insbesondere die schwierige Datenlage, aber auch, dass es nicht explizit auf T-2-Inflammation bei Kindern ausgerichtet ist, macht Mepolizumab aus Wirksamkeits- und vor allen Dingen aus Sicherheitsgründen zur nachgeordneten Therapie. Ich glaube, die meisten von uns haben nur Einzelfallerfahrung mit Mepolizumab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Lau, Sie hatten die Hand gehoben.

Frau Prof. Dr. Lau (DGAKI): Ich kann das nur bekräftigen. Erstens sind die Zulassungsstudien nur mit sehr wenigen Kindern gelaufen, trotzdem ist Mepolizumab damals zugelassen worden. Es gibt auch eine sehr gute Arbeit, in der darauf hingewiesen wird, dass eigentlich die Gruppe für Mepolizumab, also diese Hypereosinophilie, eher ohne typische T-2-gewichtete allergische Inflammation, im Kindesalter eine ganz kleine, untergeordnete Rolle spielt und deshalb im Grunde nicht unseren unmet need trifft und behebt, dass wir eine Alternative zu Omalizumab für die typischen allergischen schweren Asthmatiker brauchen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt noch kurz Herr Kopp und Herr Hamelmann, danach Frau Preukschat vom IQWiG, weil das auch noch wichtig ist.

Herr Prof. Dr. Kopp (GPA): Ich schließe mich kurz meinen beiden Vorrednerinnen an, die alle wesentlichen Punkte zusammengefasst haben. Wir sprechen hier von einer ganz anderen Datenlage als bei Omalizumab und Dupilumab. Deshalb ist es im Moment für uns eher ein Ersatzmedikament für das schwere Asthma.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hamelmann.

Herr Prof. Dr. Hamelmann (GPP): Wir haben uns von der GPP damals aus zwei Gründen mit etwas Bauchschmerzen sehr für die Zulassung von Mepolizumab ausgesprochen, damals namentlich Frau Gappa und ich. Die Evidenzlage ist für diese Altersklasse im Vergleich zu dem, was wir in der VOYAGE-Studie vorliegen haben, tatsächlich sehr dünn, gar nicht existent. Auf der anderen Seite gibt es diese ganz wenigen Patienten, ein ausschließlich eosinophiles schweres Asthma aufweisen. Das kann man in Deutschland an einer Hand abzählen. Wir reden also über eine ganz andere Gruppe. Wir haben eben gesagt, 85 Prozent der Patienten mit schwerem Asthma haben eine Typ-2-Entzündung, sind also grundsätzlich ein Dupilumab-Patient. Ein Mepolizumab-Patient ist von den schweren Asthmapatienten in dieser Altersklasse maximal ein Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Preukschat vom IQWiG, bitte.

Frau Preukschat: Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Guten Tag zusammen! – Ich muss sagen, ich bin insgesamt ein wenig ratlos. Wir haben eigentlich die schöne Situation, dass wir eine nationale Versorgungsleitlinie mit einem klaren Stufenschema haben. Wir reden heute über die Stufe 5 und 6, und die Vorgabe der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA richtet sich genau nach diesen Optionen, die dort in Stufe 5 und 6 beschrieben sind. Ich würde Sie bitten, dass wir noch einmal gemeinsam auf die Patienten der Studie VOYAGE schauen. Das sind Patienten, die gemäß Einschlusskriterien ein unkontrolliertes Asthma hatten. Das sind Patienten mit im Mittel zweieinhalb schweren Asthma-Exazerbationen im Vorjahr, einem ACQ-Wert von 2,2 zu Studienbeginn und 2,5 Inhalationen an Bedarfsmedikation innerhalb von 24 Stunden zu Studienbeginn.

Hätte man zum heutigen Zeitpunkt, wenn man nicht Dupilumab nehmen würde, diesen Patienten wirklich keine Eskalationsoption angeboten? Das wage ich doch sehr zu bezweifeln. In dem Zusammenhang möchte ich das Statement des Herstellers aufgreifen, der vorhin Bezug nehmend auf Frau Bickel gesagt hat, es wären Eskalationen möglich gewesen. Diese Eskalationen waren nur sehr eingeschränkt in der Studie VOYAGE möglich. Es konnte erst nach mindestens zwei weiteren schweren Asthma-Exazerbationen für einen sehr kleinen Teil der Patientenpopulation eskaliert werden, nämlich für die Patienten mit ICS-Monotherapie konnte eine zweite Medikation hinzugenommen werden, und für die mitteldosierten ICS-Patienten konnte das ICS hochdosiert werden. Das sind jeweils nur sehr kleine Gruppen. Es hat aufgrund dieser harten Kriterien in der Studie letztlich übrigens auch keine Eskalation stattgefunden.

Das heißt, wir sehen es weiterhin so, dass wir eine hohe Unsicherheit haben, wie die Ergebnisse ausgesehen hätten, wenn weitere Eskalationsoptionen, die in der Leitlinie beschrieben sind, den Prüfern zur Verfügung gestanden hätten. Das ist zum Beispiel die Erhöhung von mitteldosiertem ICS auf hochdosiertes ICS. Das ist die Hinzunahme von LAMA zusätzlich zu ICS und LABA, aber auch die Zunahme von LABA dann, wenn wie bei 12 Prozent der Patienten ICS und LTRA gegeben wurde. Das sind diese beiden Gruppen, bei denen wir eine große Unsicherheit sehen, einmal völlig unbenommen dieser ganzen Diskussion zu LTRA.

Dann haben wir noch die heute schon mehrfach diskutierte Gruppe der Patienten, die für Omalizumab infrage kommen. Da sagt der Hersteller selbst, das sind gemäß der aktuellen Einteilung für hochdosiertes ICS gemäß der nationalen Versorgungsleitlinie rund 30 Prozent, die für Omalizumab infrage kämen. Wenn man das alles zusammenrechnet und sich immer wieder in Erinnerung ruft, dass hier de facto keine Eskalationsoptionen bestanden, frage ich mich wirklich, ob das hier – – Das mag zum Zeitpunkt der Studienplanung noch eine adäquate Studie gewesen sein, aber wir müssen zum heutigen Zeitpunkt aussagekräftige Daten haben, und ich habe weiterhin große Zweifel, ob das eine adäquate Studie ist.

Vielleicht als Letztes noch zur Frage, wie man eine Studie gegenüber Omalizumab machen könnte: Das haben wir, glaube ich, schon in der letzten Anhörung zu Dupilumab bei den Älteren diskutiert. Natürlich könnte man hier eine offene Studie machen und zwei Biologika vergleichen. Das heißt, das ist für uns kein Argument, dass Studien gegenüber Omalizumab grundsätzlich nicht möglich wären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Jetzt habe ich Frau Lau, Herrn Hamelmann und Frau Zietze. – Frau Lau, bitte.

Frau Prof. Dr. Lau (DGAKI): Zu dem letzten Punkt, dass man eine offene Vergleichsstudie machen kann: Natürlich könnte man das, vielleicht sogar investigator-initiated. Aber das würde wiederum eine Subgruppe der sowieso kleinen Gruppe der schweren Asthmatiker bedeuten, nämlich die mit dem perennialen Asthma, die Jugendlichen mit der eingeschränkten Lungenfunktion, und eine Limitation hinsichtlich des Gesamt-IgE, wie schon erwähnt. Das heißt, das wäre sowieso nicht für die Kinder und Jugendlichen mit schwerem Asthma, sondern für die Kinder und Jugendlichen mit dem schweren Asthma, die in die

Indikation hineinfallen, vor allem hinsichtlich der Beschränkung für das Omalizumab. Wie sinnvoll das dann ist, weiß ich, ehrlich gesagt, nicht. Ich weiß nicht, ob wir eine solche Studie momentan wirklich am allernötigsten für die gute Behandlung aller schweren Asthmatiker in dem entsprechenden Altersfenster, über das wir sprechen, brauchen.

Ich verstehe Ihre – sagen wir einmal – Kritikpunkte hinsichtlich der Eskalationsmöglichkeiten, aber trotzdem denke ich, wenn man schaut, wer wirklich hochdosierte inhalative Kortikosteroide bekommen hat, wie es letztendlich im klinischen Alltag wäre, ist die VOYAGE-Studie eine Studie, mit der man durchaus die Indikation beschließen kann, denke ich. Ich sehe die Kritik, die Sie haben. Die ist zum Teil auch berechtigt, aber trotzdem, glaube ich, wenn man numerisch schaut, dann betrifft das doch nur einen Teil, den man vielleicht noch hätte eskalieren können. Ich denke, die Studie ist so, wie sie jetzt ist, mit ihren Einschränkungen aussagekräftig genug.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Preukschat, ich nehme Sie jetzt dazwischen, damit die anderen, die auf der Rednerliste stehen, möglicherweise noch auf Ihre Intervention reagieren können.

Frau Preukschat: Vielen Dank. – Vielleicht noch einmal zu der potenziellen Studie, die wir uns vorstellen würden: Wir würden uns keine isolierte Studie für eine Subgruppe gegenüber Omalizumab vorstellen, sondern uns eine Studie wünschen, in der alle Optionen gemäß Leitlinie den Prüfarzten zur Verfügung stehen und in der der Prüfarzt vor Randomisierung patientenindividuell entscheidet, was die adäquate Option ist, besonders für den Fall, dass der Patient letztlich in die Kontrollgruppe randomisiert wird. Diese Option erhält der Patient, wenn er der Kontrollgruppe zugeteilt wird. Natürlich würden wir auch fordern, dass im Studienverlauf nach dieser initialen Zuteilung weiterhin Anpassungen möglich sind. – Das zu dem Studiendesign, das wir uns theoretisch beschrieben vonseiten des IQWiG vorstellen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Preukschat. – Jetzt habe ich Herrn Hamelmann, Frau Zietze, Herrn Kopp und Frau Bickel. – Bitte schön, Herr Hamelmann.

Herr Prof. Dr. Hamelmann (GPP): Danke sehr. – Noch einmal zur Eskalationsstufe in der NVL: Darauf haben Sie doch sehr abgehoben. Ich möchte jetzt das Thema LTRA loswerden. Das haben wir jetzt drei-, viermal besprochen. Das möchte ich nicht mehr besprechen müssen. Es ist für diese Patienten nicht zugelassen. Punkt! Aus! Schluss! – Das ist das erste.

Zweitens die NVL: Schauen Sie bitte Stufe 5 und Stufe 4 an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Für Sie Punkt! Aus! Schluss!

Herr Prof. Dr. Hamelmann (GPP): Wenn man nicht zugelassene Medikamente für eine Patientengruppe besprechen soll, weiß ich nicht – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir müssen berücksichtigen, dass Sie es an der einen oder anderen Stelle auch prominent hervorgehoben haben.

Herr Prof. Dr. Hamelmann (GPP): Wir haben immer gesagt: „nur, dass es nicht zugelassen ist“. Das ist unsere – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar.

Herr Prof. Dr. Hamelmann (GPP): Das muss man respektieren. Wenn ein Medikament nicht zugelassen ist, muss es aus der Diskussion heraus sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Bitte fahren Sie fort.

Herr Prof. Dr. Hamelmann (GPP): Das Zweite ist: Die Eskalation zu Hochdosis ICS ist von der NVL auch nicht vorgesehen. Das ist jetzt ganz wichtig. Wir haben extra eine Stufe 6 eingebaut. Die Pädiater sind aus den fünf Stufen herausgegangen, weil sie den großen Unterschied

zwischen mittelhochdosiert und Hochdosis-ICS machen wollen. Hochdosis-ICS finden Sie nicht als Monotherapie. Das ist auch keine Eskalation, die erlaubt ist. Das ist nicht vorgesehen.

Was bleibt uns also übrig? Jetzt gehen wir einmal zur klinischen Praxis und versuchen, dieses Schema zu verlassen. Wir haben einen Patienten, der auf Hochdosis-ICS plus mindestens einen weiteren Controller und damit nicht gut kontrolliert ist. 20 Prozent dieser Patienten werden für Omalizumab zugänglich sein, die werden wir auch damit behandeln. Wenn wir sie nicht erfolgreich behandeln, werden wir sie nach frühestens sechs Monaten, vielleicht nach neun oder zwölf Monaten, auf ein anderes Biologikum umsetzen, um zu schauen, ob sie darauf besser reagieren. Für die anderen 80 Prozent haben wir im Moment nicht viel übrig. Wir können nicht den LTRA dazu nehmen. Wir können LAMA mit dem Problem der doppelten Devices dazu nehmen und mit dem Problem, dass wir Asthma-Kontrolle und Exazerbationsrate damit nicht beeinflussen können.

Das heißt letztendlich – das muss man einmal ganz ehrlich aussprechen –, wir haben für unsere Kinder verdammt wenig Optionen, und ich finde, wir müssen einmal im Sinne der Patienten besprechen, dass wir ein Medikament brauchen, das es ermöglicht, die Asthma-Kontrolle, die Exazerbationsrate und die Lungenfunktion positiv zu beeinflussen. Das zeigt diese Studie. Die Studie, die Sie vorgeschlagen haben, man reizt die Stufe 5 aus, macht dann Subgruppen und schaut, wer gegen was gibt, dann müssten Sie vier oder fünf Kombinationen gegeneinander laufen lassen. Das ist viel zu kleinteilig, funktioniert nicht, ist auch nicht klinisch relevant. Diese Studie ist von Anfang an zum Scheitern verurteilt. Ich bin nach wie vor der festen Überzeugung, wir haben hier eine sehr solide Studie, die es erlaubt, die Effektivität von Dupilumab für diese Patientengruppe zu bewerten. – Danke sehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Können wir zumindest Einvernehmen herstellen, dass es richtig ist, wenn Frau Preukschat in ihrem ersten Wortbeitrag formuliert hat, dass wir die zweckmäßige Vergleichstherapie sehr eng an der von Ihnen gestrickten nationalen Versorgungsleitlinie orientiert haben? Wir nehmen jetzt im Laufe dieser Veranstaltung zur Kenntnis, dass diese nationale Versorgungsleitlinie offenbar nicht mehr dem gelebten Versorgungskontext entspricht, dass es gewisse Interventionen oder befürwortende Positionen für andere zugelassene Wirkstoffe gab, die Sie heute aber auch in ihrer Bedeutung relativieren und vor diesem Hintergrund ein gewisses Dilemma besteht.

Sie haben eben gesagt, Herr Hamelmann, wir müssen uns jetzt der nationalen Versorgungsleitlinie zuwenden und schauen, dass die Biologika etwas weiter und exponierter darin stehen, aber nach meiner Einschätzung – und wir haben uns im Vorfeld sehr viel Mühe mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemacht – ist das eigentlich eins zu eins das, was Sie sich selbst in Ihre NVL hineingeschrieben haben. Deshalb bin ich jetzt etwas aggressiv, wenn Sie bestimmte, dort von Ihnen selbst aufgeschriebene Dinge – das hat nicht Frau Preukschat hineingeschrieben – jetzt in Bausch und Bogen verdammen. Das müssen wir schlicht und ergreifend für das Protokoll zur Kenntnis nehmen. Aber das bringt an der Stelle nichts.

Herr Prof. Dr. Kopp (GPA): Darf ich dazu etwas sagen? Ich glaube, ich stehe auch als einer der Nächsten auf der Rednerliste.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kopp, Sie sind sogar der Nächste.

Herr Prof. Dr. Kopp (GPA): Dieses Dilemma besteht, aber es besteht deshalb, weil wir für diese heterogene Population der Patienten mit schwerem Asthma im Moment ungenügend Therapieoptionen zur Hand haben. Das ist das, was uns als Pädiater alle umtreibt, das nehmen Sie auch so wahr, und was von IQWiG-Seite aus unserer Perspektive nicht in dem Maß gewürdigt wird, wie wir uns das wünschen würden. Es besteht ein unmet need, dass wir Therapieoptionen für diese wirklich schwerkranken Patienten haben. Das, was in der letzten Version der NVL steht, spiegelt dieses Dilemma wider. Wir haben verschiedene

Inhalationsmedikamente, wir haben die Leukotrienrezeptor-Antagonisten, und es gibt in der Leitlinie in diesen Therapiestufen, wie Sie richtig beschreiben, einen gewissen Polypragmatismus. Aber der Kernpunkt ist, wir haben einen unmet need, und wir brauchen deshalb gute klinische Daten zu den Biologika. Wir würden uns wünschen, dass es auch klinische Studien zu Mepolizumab geben würde und wir hier über dieses Medikament sprechen können. Das nicht zu würdigen – –

Frau Preukschat, Sie haben gesagt, das war vielleicht vor Jahren eine gute Studie, als sie konzipiert wurde, aber jetzt, wo die LAMAs da sind, ist es keine gute klinische Studie mehr. Wir müssen doch irgendwie zu einem Konsens finden, wie wir damit umgehen, dass klinische Studien zu dem Zeitpunkt konzipiert werden, zu dem wir eine gewisse Therapieanzahl auf dem Markt haben, andere Medikamente aber im Laufe der Jahre dazukommen. Daran kann man, glaube ich, diese VOYAGE-Studie nicht messen. Das führt nicht zu einem Fortschritt für diese Patienten, für diese Kinder mit einem schweren Asthma bronchiale, für die wir Therapieoptionen brauchen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kopp. – Jetzt habe ich noch Frau Zietze, Frau Bickel und Frau Gappa. Dann müssten wir zum Fazit kommen, weil die Nächsten schon warten. – Bitte schön, Frau Zietze.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Danke. – Herr Klaus sagt kurz noch etwas zur Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Dr. Klaus (Sanofi-Aventis): Ich wollte die Sache mit der Eskalation klarstellen, weil hier das Wort fiel, „aufgrund der harten Kriterien wurde bei keinem Patienten auf hochdosierte ICS dauerhaft eskaliert“. Dazu muss man sich vor Augen führen, dass damals andere Dosierungskriterien galten und dementsprechend 55 Prozent der Patienten mitteldosiert waren und deshalb sehr wohl hätten aufdosiert werden können. Das wäre auch bei mehr als 11 Prozent bzw. 4,8 Prozent mit mindestens zwei Exazerbationen möglich gewesen, und trotzdem ist es nicht passiert. – Das nur zur Klarstellung. Die Möglichkeit hätte schon bestanden. Es waren nicht die harten Kriterien, die das verhindert haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Mich würden trotzdem die Beweggründe des pharmazeutischen Unternehmers interessieren, warum diese Studie so durchgeführt wurde. Das sind nicht die Eskalationsmöglichkeiten im Sinne der zVT und der NVL, wie sie vorgegeben waren. Die waren in dieser Studie nicht möglich. Warum haben Sie dieses Studiendesign gewählt? Okay, das mit Omalizumab mit doppelblind haben wir schon beantwortet, Frau Preukschat. Aber trotzdem: Warum haben Sie nicht weitere Möglichkeiten zugelassen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): pU?

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Frau Bickel, wir haben die Studie so konzipiert, wie es zum damaligen Zeitpunkt der GINA-Leitlinie entsprochen hat, und das ist nun einmal eine internationale Studie. Insofern kann ich diese Generalkritik nicht ganz nachvollziehen.

Frau Bickel: Darf ich noch einmal nachfragen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Bickel: Tiotropium war damals auch noch nicht zugelassen, oder wie muss ich das verstehen?

Frau Dr. Atenhan (Sanofi-Aventis): Tiotropium wurde erst 2018 zugelassen und auch erst später in die GINA-Leitlinie, nach der sich die internationale Studie VOYAGE richtet, aufgenommen. Deshalb hat man keine Protokollanpassungen mehr gemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Das ist jetzt klar, Frau Bickel. Oder eine Nachfrage?

Frau Bickel: Ja, super. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich noch Frau Gappa und Frau Lau.

Frau Prof. Dr. Gappa (GPP): Vielen Dank. – Ich kann keine wesentlichen neuen Aspekte dazu beitragen, möchte das aber noch einmal bestärken. Die Studie kann nicht alle Facetten der Eskalation bieten, die jetzt denkbar wären. Wir haben aber, glaube ich, klar formuliert, dass die verschiedenen Therapieoptionen in der Kombination jeweils nur für eine Minderheit der betroffenen Patienten eine klinisch relevante Verbesserung bewirken könnten. Dass das im klinischen Alltag gemacht werden kann, wird, glaube ich, keiner von uns infrage stellen. Aber als Therapieprinzip bietet die VOYAGE-Studie aus meiner Sicht hervorragende Daten bei dieser kleinen Gruppe von Patienten mit schwerem Verlauf des Asthmas oder hat gezeigt, dass dort eine klinisch relevante Änderung bewirkt werden kann. Insofern möchte ich ebenfalls dafür plädieren, auch wenn nicht alle Optionen, die in der NVL angeboten werden, versucht worden sind, diese Studie anzuerkennen. Noch mal: Eine Studie, wie Sie sie sich vorstellen, Frau Preukschat, ist mit der Patientengruppe, für die die NVL gilt, nämlich bei uns im deutschen Raum, mit den Patientenzahlen nicht machbar. Dann würden wir endlos rekrutieren. Ich glaube, es ist wichtiger, in entsprechenden Registern diese seltenen Patienten zu sammeln, um besser zu verstehen, welche Therapie für den einzelnen Patienten am besten geeignet ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt hat sich Frau Preukschat noch einmal gemeldet. Frau Preukschat, wenn Sie das noch einmal kommentieren möchten?

Frau Preukschat: Ja. Zusammengenommen ist es ein Dilemma, da stimme ich Ihnen zu, Herr Hecken, das wir heute sehen. Ich bin weiterhin unglücklich über diese Beschreibung. Dann gibt es die Option, die wäre vielleicht für einzelne Patienten in der Studie doch eine geeignete Eskalationsoption gemäß heutigem Standard gewesen, also Omalizumab, die LAMAs, die Hochdosierung des ICS in der Kombinationstherapie. Ich habe vorhin nicht von einer hochdosierten ICS-Monotherapie geredet, weil das zwischendurch zur Sprache kam. Das heißt, für mich sind das sehr viele einzelne Subgruppen, für die vielleicht dann doch eine der Eskalationsoptionen gemäß heutigem Stand infrage käme. Da bin ich weiterhin unsicher, ob diese Studie wirklich aussagekräftig ist. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich noch Frau Bickel. Dann bekäme Frau Lau als letzte Praktikerin das Wort und danach der pU. Frau Bickel, Sie hatten sich um 11:05 Uhr noch einmal gemeldet.

Frau Bickel: Entschuldigen Sie bitte, dass ich noch eine Nachfrage stelle. Vielleicht kann mir der pharmazeutische Unternehmer das beantworten. Wie viel Prozent der Patienten hatten im Vorfeld eine Montelukast-Therapie? Haben Sie erfasst, was vor Studieneinschluss für Therapien gegeben wurden? Da würde mich die Montelukast-Therapie interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen?

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Jetzt wird hier zum Schluss der Anhörung noch einmal hektisch geblättert. Die Vortherapien haben wir nicht parat. Während der Studie waren es 12 Prozent, die das in Kombination mit ICS erhalten haben. Herr Klaus sucht gerade noch einmal in den Unterlagen, ansonsten müssten wir den Wert nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Den müssten Sie nachreichen, kein Problem. – Okay. Dann haben wir Frau Lau.

Frau Prof. Dr. Lau (DGAKI): Ich möchte zum Schluss sagen, dass ich doch denke, dass die VOYAGE-Studie das Studiendesign, auch wenn es vielleicht retrospektiv Verbesserungsansätze gebe, so gewählt hat, dass es tatsächlich unseren klinischen Alltag repräsentiert. Für uns Pädiater ist es sehr wichtig, dass wir für die Kinder mit schwerem unkontrolliertem Asthma, die nicht für Omalizumab geeignet sind, eine therapeutische

Alternative haben. Es sieht so aus, dass wir momentan nur hochdosierte inhalative Kortikosteroide plus LABA, plus vielleicht noch LAMA dazu als Wahl hätten. Das ist für den wachsenden Organismus indiskutabel. Darauf möchte ich noch einmal hinweisen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann gebe ich jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, kurz ein Resümee zu ziehen. – Bitte schön, Frau Zietze.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die rege Diskussion. Wir haben gehört, dass es nach wie vor in dieser Indikation des schweren unkontrollierten Asthmas bei Kindern einen sehr hohen medical need gibt und dass gleichzeitig mit der VOYAGE-Studie für diese vulnerable Population eine qualitativ hochwertige Evidenz auf einer großen Datenbasis vorliegt. Das muss man auch einmal sagen, es waren 400 Patienten. Diese Datenbasis sollte bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Wir sehen in der Therapie mit Dupilumab signifikant weniger schwere Asthma-Exazerbationen bei gleichzeitiger Verbesserung der Kontrolle des Asthmas und der Lebensqualität. Wir haben es hinreichend diskutiert und sind immer noch der Ansicht, dass es Eskalationsoptionen in der Studie gab, dass die eine hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellen und deshalb die Studie für die frühe Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollte. – Damit möchte ich schließen. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Herzlichen Dank zum einen an den pU, zum anderen an die Stellungnehmer und die klinischen Experten für die spannende Diskussion. Wir werden zu wägen haben, was heute diskutiert wurde. Damit schließe ich diese Anhörung, verabschiede mich von denjenigen, die uns jetzt verlassen. Danke schön und Ihnen einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 11:11 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2021-B-064 Dupilumab

Stand: Mai 2021

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

Dupilumab zur Behandlung von 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.	<i>siehe Übersicht II: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet:</i>
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): - Mepolizumab (Anlage XII – Nutzenbewertung nach §35a SGB V, Beschluss vom 21. Juli 2016) - Reslizumab (Anlage XII – Nutzenbewertung nach §35a SGB V, Beschluss vom 6. Juli 2017) - Benralizumab (Anlage XII – Nutzenbewertung nach §35a SGB V, Beschluss vom 2. August 2018) <i>Hinweis: alle drei Beschlüsse nur für Erwachsene</i> - Mepolizumab (Anlage XII- Nutzenbewertung nach §35a SGB V, Beschluss vom 22. März 2019) - Dupilumab (Anlage XII – Nutzenbewertung nach §35a SGB V, Beschluss vom 20. Februar 2020) <i>Hinweis: Beschluss für Asthma-Patienten ≥ 12 Jahre)</i>

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

Dupilumab zur Behandlung von Asthma

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

	Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) - Anlage IV: Therapiehinweis zu Omalizumab (Beschluss vom 17. Dezember 2015) DMP-Richtlinie (DMP-RL): Asthma
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>siehe Evidenzsynopse</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff
ATC-Code
Handelsname

Anwendungsgebiet
(Text aus Fachinformation)

Zu bewertendes Arzneimittel:

Dupilumab ATC-Code Handelsname®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Dupixent ist angezeigt als Add-On-Erhaltungstherapie bei pädiatrischen Patienten zwischen 6 und 11 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, siehe Abschnitt 5.1, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist. <i>Mögliche alternative Formulierung:</i> ... das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur
---------------------------------------	---

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.

Beta-2-Sympathomimetika (inhalativ; kurzwirkend) (SABA)

Salbutamol R03AC02 generisch	Symptomatische Behandlung von Erkrankungen mit reversibler Atemwegsobstruktion wie z. B. Asthma bronchiale oder chronisch obstruktive bronchiale Erkrankung (COPD) mit reversibler Komponente — Verhütung von durch Anstrengung oder Allergenkontakt verursachten Asthmaanfällen <i>Salbutamol-ratiopharm® N Dosieraerosol wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 4 bis 11 Jahren (für die Anwendung bei Kleinkindern und Kindern unter 4 Jahren siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).</i> (FI Salbutamol-ratiopharm®, Stand 11/ 2017)
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. Dosierung: <i>Die Dosierung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung. Soweit nicht anders verordnet, gelten für Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren folgende Empfehlungen:</i> (FI Berotec, Stand 09/2015)

Beta-2-Sympathomimetika (systemisch; kurzwirkend) (SABA)

Reproterol R03CC14 Bronchospasmin	Zur kurzfristigen Behandlung des schweren bronchospastischen Anfalls und des Status asthmaticus. <i>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder (Säuglinge ab 3. Monat, Klein- und Schulkinder) [...]</i> (FI Bronchospasmin, Stand 09/2020)
---	---

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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 Kortikoide) 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. <i>Dosierung. Für Erwachsene und Kinder ab 4 Jahren gelten folgende Empfehlungen [...]</i> (FI Serevent ® Dosier-Aerosol, Stand 07/2020)
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. <i>Dosierung: Kinder ab 6 Jahren, Jugendliche und Erwachsene (auch Ältere) [...]</i> (FI Formoterol-CT, Stand 04/2019)

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

Terbutalin R03AC03 Aerodur Turbohaler®	Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen), wie z. B. Asthma bronchiale, chronische Bronchitis und Blählung (Lungenemphysem). <i>Dosierung und Art der Anwendung: [...]</i> Für Erwachsene und Kinder ab 5 Jahren gelten folgende Empfehlungen [...] (FI Aerodur Turbohaler, Stand 04/2020)
Salbutamol	Zur Verhütung und Behandlung von Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

R03CC02 Sultanol®	Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen), wie z. B. Asthma bronchiale, chronische Bronchitis und Blählinge (Lungenemphysem). <i>Sultanol Dosier-Aerosol wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 4 bis 11 Jahren (für die Anwendung bei Kleinkindern und Kindern unter 4 Jahren siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).</i> Hinweis: Eine längerfristige Behandlung soll symptomorientiert und nur in Verbindung mit einer entzündungshemmenden Dauertherapie erfolgen. (FI Sultanol®, Stand: 11/ 2013)
Bambuterol R03CC12 Bambec®	Verhütung und Behandlung von Atemwegserkrankungen, die mit einer Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur einhergehen (obstruktive Atemwegserkrankungen). Hinweis: Bambec ist nur für Patienten, die nicht symptomorientiert mit inhalativen Beta-2-Sympathomimetika behandelt werden können, geeignet. Bei Patienten mit Asthma bronchiale sollte eine Behandlung mit Bambuterol in Ergänzung zu einer entzündungshemmenden Dauertherapie, z. B. mit Glukokortikoiden zur Inhalation oder Leukotrien- Rezeptor-Antagonisten, erfolgen. <i>Dosierung und Art der Anwendung: Kinder von 6 – 12 Jahren [...]</i> (FI Bambec®, Stand 05/2016)
Clenbuterol/ Ambroxol R03CC63 Spasmo Mucosolvan Saft®	Akute und chronische Atemwegserkrankungen, die mit spastischen Verengungen, veränderter Sekretbildung und gestörtem Sekrettransport einhergehen, insbesondere spastische Bronchitiden, Emphysebronchitiden und Asthma bronchiale. Hinweis Spasmo-Mucosolvan Saft ist nicht zur symptomorientierten Behandlung des akuten Asthmaanfalls geeignet. Sofern eine Dauerbehandlung eines Asthma bronchiale mit Spasmo-Mucosolvan Saft erforderlich ist, soll stets eine begleitende antiinflammatorische Therapie (z. B. mit Kortikoiden) erfolgen. <i>Dosierung und Art der Anwendung: Soweit nicht anders verordnet wird, ist bei Kindern bis zu 12 Jahren [...]</i> (FI Spasmo-Mucosolvan® Saft, Stand 03/2020)
Anticholinergika (inhalativ)	
Tiotropiumbromid R03BB04	[...] Spiriva Respimat ist indiziert als zusätzlicher dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator <i>bei Patienten ab 6 Jahren</i> mit

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Spiriva® Respimat®	schwerem Asthma, die im Vorjahr mindestens eine schwere Exazerbation erfahren haben (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). (FI Spiriva® Respimat®, Stand 10/2018)
-----------------------	--

Inhalative Corticosteroide (ICS)

Beclometason R03BA01 Beclometason- ratiopharm®	Zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist, wie z. B. bei – Asthma bronchiale - Hinweis: Beclometason-ratiopharm® Dosieraerosol ist nicht zur Behandlung von plötzlich auftretenden Atemnotanfällen (akuter Asthmaanfall oder Status asthmaticus) geeignet. Beclometason-ratiopharm® Dosieraerosol wird angewendet <i>bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 5 Jahren</i> . (FI Beclometason-ratiopharm®, Stand: 05/2017)
Budesonid R03BA02 Budair ®	Budair wird angewendet bei <i>Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren</i> zur Dauerbehandlung des persistierenden Asthma bronchiale. [...] Hinweis: Budair ist nicht zur Behandlung des akuten Asthmaanfalls geeignet. (FI Budair ®, Stand: 10/2020)
Fluticason R03BA05 FLUTIDE®	Dauerbehandlung eines persistierenden Asthma bronchiale aller Schweregrade. Hinweis: Fluticason-17-propionat ist nicht für die Akutbehandlung eines Asthmaanfalles geeignet. <i>Dosierung: Jugendliche sowie Kinder von 4 bis 16 Jahren [...]</i> (FI Flutide®, Stand 07/2017)

Corticosteroide (systemisch, oral)

Prednisolon, Prednisolon JENAPHARM®	[...] Asthma bronchiale (DS: c-a), gleichzeitig empfiehlt sich die Verabreichung von Bronchodilatoren. <i>Prednisolon JENAPHARM wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern aller Altersgruppen und Jugendlichen.</i>
---	--

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	(FI Prednisolon JENAPHARM® Stand 05/2020)
Prednison, Prednison acis ®	[...] Asthma bronchiale (DS: c-a), gleichzeitig empfiehlt sich die Verabreichung von Bronchodilatoren. <i>Prednison acis wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern aller Altersgruppen und Jugendlichen.</i> FI Prednison acis ®, Stand 08/2020)
Weitere	
Theophyllin (systemisch) R03DA04 z.B. Theophyllin retard-ratiopharm®	Bronchospasmodikum/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 verzögerter Theophyllin- Freisetzung, wie Theophyllin retardratiopharm®, sind nicht zur Akutbehandlung des Status asthmaticus oder der akuten Bronchospastik bestimmt. Theophyllin sollte nicht als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von Asthma bei Kindern angewendet werden. <i>Kinder und Jugendliche: Theophyllin darf bei Kindern unter 6 Monaten nicht angewendet werden.</i> (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). Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) Xolair wird als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma angewendet, die einen positiven Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und sowohl eine reduzierte Lungenfunktion ($FEV_1 < 80 \%$) haben als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta2-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen hatten. <i>Kinder (6 bis < 12 Jahre)</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	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 unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta2-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen hatten. (FI Xolair®, Stand 07/2020)
Mepolizumab R03DX09 Nucala®	Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren (siehe Abschnitt 5.1). (FI Nucala; Stand 08/2020)
Kombinationspräparate (ICS/LABA)	
Beclometason/ Formoterol R03AK08 Foster®	Foster ist angezeigt für die regelmäßige Behandlung von Asthma, bei der die Anwendung eines Kombinationsprodukts (von inhalativem Kortikosteroid und langwirksamem Beta-2-Agonisten) angezeigt ist: • 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. <i>Kinder und Jugendliche; Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Foster bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Vorliegende Daten zu Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren und Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.</i> (FI Foster, Stand 12/2016)
Salmeterol/ Fluticason R03AK06 Viani®	Viani Diskus ist indiziert für die regelmäßige Behandlung von Asthma bronchiale, bei der die Anwendung von langwirksamem Beta2- Agonisten und inhalativem Kortikoid in Kombination angezeigt ist: – bei Patienten, die mit inhalativen Kortikoiden und kurzwirksamen Beta2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind oder – bei Patienten, die mit inhalativen Kortikoiden und langwirksamen Beta2-Agonisten ausreichend eingestellt sind. Hinweis: Die Stärke Viani 50 µg/100 µg ist nicht angezeigt bei Erwachsenen und Kindern mit schwerem Asthma bronchiale. <i>Dosierungsempfehlungen: Kinder ab 4 Jahren [...]</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	(FI Viani®, Stand 08/2020)
Formoterol/ Fluticason R03AK11 FLUTIFORM®	Die Fixkombination aus Fluticason-17-propionat und Formoterolfumarat-Dihydrat (flutiform) wird 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. <i>flutiform 50 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 5 Jahren.</i> (FI flutiform®, Stand 10/2018)
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. <i>Die Dosierung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung. Für Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren gelten folgende Empfehlungen[...]</i> (FI Berodual®, Stand 10/2014)

Quellen: AMIce, Fachinformationen

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

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	12
1 Indikation.....	13
2 Systematische Recherche.....	13
3 Ergebnisse	14
3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte.....	14
3.2 Cochrane Reviews	20
3.3 Systematische Reviews.....	24
3.4 Leitlinien	64
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	93
Referenzen.....	95
Anhang.....	99

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Indikation

Behandlung von (schwerem) Asthma, das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.

2 Systematische Recherche

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

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1484 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 38 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte

G-BA, 2018 [18].

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

Anwendungsgebiet

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

Vergleichstherapie

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

- a) Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Corticosteroiden behandelt werden: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- b) Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Corticosteroiden behandelt werden: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

G-BA, 2017 [16].

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

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

eine patientenindividuelle Therapieeskalation:

- der hochdosierten inhalativen Corticosteroide und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) mit Tiotropium und ggf. orale Corticosteroide* oder

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

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

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

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

G-BA, 2018 [15].

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

Anwendungsgebiet

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

Vergleichstherapie

eine patientenindividuelle Therapieeskalation:

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

^a Orale Corticosteroide sollten nur kurzzeitig und in der niedrigst-wirksamen Dosis eingesetzt werden. Bei der Behandlung des Asthmas mit OCS ist darauf zu achten, dass die Dosierung von OCS die Cushing-Schwelle möglichst nicht dauerhaft überschreitet. Eine Behandlung von Exazerbationen ist davon abzugrenzen.

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

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

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

G-BA, 2021 [13].

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

Fazit

1.5.8.1 Dauertherapie bei Erwachsenen

Vorrangig sollen zur Dauertherapie die folgenden Wirkstoffgruppen verwendet werden:

1. Basistherapie

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

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

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

1.5.8.2 Dauertherapie bis zum vollendeten 18. Lebensjahr

Vorrangig sollen zur Dauertherapie die folgenden Wirkstoffgruppen verwendet werden:

1. Basistherapie

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

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

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

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

Bei der Verordnung sind die altersabhängigen Zulassungseinschränkungen zu berücksichtigen.

G-BA, 2020 [14] ivm. G-BA, 2015 [12].

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

Zugelassene Anwendungsgebiete

Omalizumab ist zugelassen als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei:

Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren)

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

2. Kindern (6 bis < 12 Jahre)

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

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Ordnungsweise:

Der Therapiehinweis bezieht sich ausschließlich auf die Indikation Asthma bronchiale.

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

- schweres persistierendes allergisches Asthma,
- reduzierte Lungenfunktion ($FEV_1 < 80\%$),
- positiver Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes und vom Patienten nicht vermeidbares Aeroallergen,

- das Asthma ist IgE-vermittelt mit IgE-Werten zwischen ≥ 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 Kortikosteroiden (entsprechend > 1000 μg pro Tag Beclometason oder Äquivalent) und mindestens einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten als Kontroller traten
 - o in den letzten 12 Monaten mindestens zwei unabhängige, dokumentierte schwere Asthmaexazerbationen, die mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wurden, oder
 - o 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

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

- schweres persistierendes allergisches Asthma,
- positiver Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes und vom Patienten nicht vermeidbares Aeroallergen,
- das Asthma ist IgE-vermittelt mit IgE-Werten zwischen ≥ 200 und ≤ 1300 I.E./ml vor Beginn der Behandlung,
- häufig dokumentierte Symptome während des Tages oder nächtliches Erwachen,
- trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden (entsprechend > 400 μg pro Tag Beclometason oder Äquivalent) und mindestens einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten als Kontroller traten
 - o in den letzten 12 Monaten mindestens zwei unabhängige, dokumentierte Asthmaexazerbationen oder
 - o in den letzten 24 Monaten drei Exazerbationen, davon eine in den letzten 12 Monaten oder
 - o eine Exazerbation, die zur Krankenhausaufnahme bzw. Notfallbehandlung in den letzten 12 Monaten führte, auf.
- Das Körpergewicht liegt zwischen 20 kg und 150 kg und innerhalb der Grenzen der Dosierungstabelle also ≥ 20 kg und ≤ 150 kg.

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

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

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

[...]

Bezüglich der Zweckmäßigkeit ist darüber hinaus zu beachten, dass die doppelblinde randomisierte Zulassungsstudie (Humbert 2005) für Jugendliche und Erwachsene bei Asthma keine statistisch signifikante Überlegenheit für den primären Endpunkt der Asthmaexazerbationsrate ergab. Nicht alle Patienten erhielten einen zusätzlichen Kontroller, wie es nach aktuellen Versorgungsleitlinien gefordert wird. Die Ergebnisse der Studien, die auch Patienten mit mittelschwerem Asthma aufnahmen, sind widersprüchlich in Hinsicht auf die Rate der Asthmaexazerbationen. Bei der Therapieentscheidung ist auch die mangelnde Konsistenz der Ergebnisse zu berücksichtigen (siehe Abschnitt Wirksamkeit, Jugendliche und Erwachsene).

40 % der in die Hauptstudie (Lanier 2009) aufgenommenen Kinder hatten eine der Zulassung entsprechende Indikation für die Therapie mit Omalizumab. Der primäre Endpunkt, Rate der Exazerbationen, wurde erreicht; allerdings findet sich für eine Vielzahl von weiteren vom

primären Endpunkt klinisch differierend definierten sekundären Zielgrößen, die auch als klinisch relevant einzuschätzen sind, keine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo, so dass die Ergebnisse hinsichtlich der tatsächlichen klinischen Überlegenheit und Relevanz hinterfragt werden können (siehe Abschnitt Wirksamkeit, Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahren).

G-BA, 2020 [17].

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

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 6. Mai 2019)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von:

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

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

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

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

oder

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

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

3.2 Cochrane Reviews

Farne HA et al., 2017 [10].

Anti-IL5 therapies for asthma.

Fragestellung

We considered in this review whether taking the new drugs mepolizumab, reslizumab or benralizumab in addition to standard treatment (e.g. inhaled steroids and combination inhalers) are better than a placebo for people with asthma.

Methodik

Population:

- adults and children with a diagnosis of asthma. We focused on collating data from people who had been reported as having eosinophilic asthma to analyse these individuals as a subgroup

Intervention:

- anti-IL-5 therapy

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- primary: 'Clinically significant' asthma exacerbation, as defined by treatment with a course (three days or more) of systemic corticosteroids (with or without hospital admission); secondary: 1. Asthma exacerbation requiring hospital admission, 2. HRQoL (as measured by a validated questionnaire e.g. ACQ, AQLQ, SGRQ), 3. Measures of lung function (e.g. FEV1), 4. Serious adverse events, 5. 'Clinically significant' adverse events, as defined by those that prompted discontinuation of the intervention and withdrawal from the study, 6. Eosinophil counts in peripheral blood Reporting one or more of the outcomes listed here in the trial was not an inclusion criterion for the review.

Recherche/Suchzeitraum:

- The search was first conducted in 11/2013 and was updated in 11/2014 and 03/2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- risk of bias for each study using the criteria outlined in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

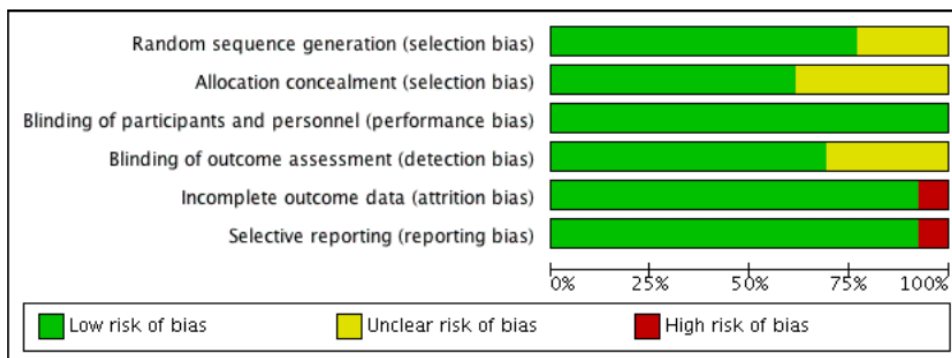
Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 studies included in the qualitative synthesis; 12 studies included in the quantitative synthesis

Qualität der Studien:

- The evidence included in this review is provided by very well-designed studies. We consider these studies to be at low risk of bias in the following important respects: the procedure that determined who received which treatment, the blinding processes and the clarity of detail concerning participants who did not complete the study. Overall the evidence was high to moderate quality.



Studienergebnisse:

- four included studies comparing mepolizumab versus placebo (N=1809)
- four included studies comparing reslizumab versus placebo (N=1764)
- five studies comparing benralizumab versus placebo (N=3232)

Mepolizumab (SC) compared to placebo for asthma						
Patient or population: people with asthma Setting: community Intervention: mepolizumab (SC) Comparison: placebo						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with mepolizumab (SC)				
Rate of exacerbations requiring systemic corticosteroids Follow-up: range 24 to 32 weeks	The mean rate in the placebo group was 1.48 events per participant per year ^a	The mean rate in the intervention group was 0.81 fewer events per participant per year (95% CI 0.66 fewer to 0.94 fewer)	Rate ratio 0.45 (0.36 to 0.55)	936 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	
Rate of exacerbations requiring emergency department treatment or admission Follow-up: range 24 to 32 weeks	The mean rate in the placebo group was 0.15 events per patient per year ^b	The mean rate in the intervention group was 0.10 fewer events per participant per year (95% CI 0.05 fewer to 0.12 fewer)	Rate ratio 0.36 (0.20 to 0.66)	936 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	
Health-related quality of life (ACQ) Scale from: 0 to 6 (lower is better) Follow-up: range 24 to 32 weeks	The mean change in the placebo group ranged from −0.4 to −0.5 units	The mean in the intervention group was −0.42 units fewer (−0.56 fewer to −0.28 fewer)	-	936 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^c	A change of ≥ 0.5 is considered the minimum clinically significant difference

Health-related quality of life (SGRQ) Scale from: 0 to 100 (lower is better) Follow-up: range 24 to 32 weeks	The mean change in the placebo group ranged from -7.9 to -9.0 units	The mean change in the intervention group was -7.4 units fewer (-9.5 fewer to -5.29 fewer)	-	936 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	A change of ≥ 4 is considered the minimum clinically significant difference
Pre-bronchodilator FEV ₁ (L) Follow-up: range 24 to 32 weeks	The mean change in the placebo group ranged from 0.086 L ($\pm$ 0.031 L) to 0.120 L (0.047 to 0.192 L)	The mean difference from placebo was a further 0.11 L (0.06 L to 0.17 L)	-	936 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	
Adverse events leading to discontinuation Follow-up: range 24 to 32 weeks	15 per 1000	7 per 1000 (2 to 27)	Risk ratio 0.45 (0.11 to 1.80)	936 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^d	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

ACQ: Asthma Control Questionnaire; CI: confidence interval; FEV₁: forced expiratory volume in 1 second; RR: risk ratio; SC: subcutaneous; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

^a Rounded mean of the rate in the placebo group of the two studies: 1.21 and 1.74.

^b Rounded mean of the rate in the placebo group of the two studies: 0.10 and 0.20.

^c The mean difference (-0.42) is smaller than the minimum clinically significant difference (a reduction of 0.5 points).

^d The 95% CI crosses the line of no effect, thus we downgraded the quality of evidence to moderate because of imprecision.

Reslizumab (IV) compared to placebo for asthma						
Patient or population: people with asthma						
Setting: community						
Intervention: reslizumab (IV)						
Comparison: placebo						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with reslizumab (IV)				
Rate of exacerbations requiring systemic corticosteroids Follow-up: 52 weeks	The mean rate in the placebo group was 1.54 events per participant per year	The mean rate in the intervention groups was 0.93 fewer events per participant per year (1.09 fewer to 0.73 fewer)	Rate ratio 0.43 (0.33 to 0.55)	953 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	
Rate of exacerbations requiring emergency department treatment or admission Follow-up: 52 weeks	The mean rate in the placebo group was 0.12 events per participant per year	The mean rate in the intervention groups was 0.04 fewer events per participant per year (0.07 fewer to 0.02 more)	Rate ratio 0.67 (0.39 to 1.17)	953 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	
Health-related quality of life (AQLQ) Scale from: 1 to 7 (higher is better) Follow-up: range 16 weeks to 52 weeks	The mean change in the placebo group ranged from 0.779 to 0.89 units	MD 0.28 higher (0.17 higher to 0.39 higher) ^a	-	1164 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	A change of ≥ 0.5 is considered the minimum clinically significant difference
Health-related quality of life (ACQ) Scale from: 0 to 6 (lower is better) Follow-up: range 16 weeks to 52 weeks	The mean change in the placebo group ranged from -0.368 to -0.80 units	MD -0.25 lower (-0.33 lower to -0.17 lower) ^b	-	1652 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	A change of ≥ 0.5 is considered the minimum clinically significant difference

weeks to 52 weeks					
Pre-bronchodilator FEV ₁ (L) Follow-up: range 16 weeks to 52 weeks	The mean change in the placebo group ranged from 0.002 L ($\pm$ 0.1216 L) to 0.215 ($\pm$ 0.0484 L)	MD 0.11 L higher (0.07 L higher to 0.15 L higher)	-	1652 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High
Serious adverse events Follow-up: range 16 weeks to 52 weeks	91 per 1000	72 per 1000 (51 to 102)	RR 0.79 (0.56 to 1.12)	1656 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High
Adverse events leading to discontinuation Follow-up: range 16 weeks to 52 weeks	58 per 1000	38 per 1000 (25 to 59)	RR 0.66 (0.43 to 1.02)	1659 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High

* The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

ACQ: Asthma Control Questionnaire; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; CI: confidence interval; FEV₁: forced expiratory volume in 1 second; MD: mean difference; IV: intravenous; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

^a The mean difference (0.28) is smaller than the minimum clinically significant difference (a reduction of 0.5 points).

^b The mean difference (-0.25) is smaller than the minimum clinically significant difference (a reduction of 0.5 points)

Benralizumab (SC) compared to placebo for asthma						
Patient or population: people with asthma Setting: community Intervention: benralizumab (SC) Comparison: placebo						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with benralizumab (SC)				
Rate of exacerbations requiring systemic corticosteroids Follow-up: range 48 weeks to 56 weeks	The mean rate in the placebo group was 0.98 events per participant per year ^a	The mean rate in the intervention groups was 0.37 fewer events per participant per year (0.44 fewer to 0.29 fewer)	Rate ratio 0.62 (0.55 to 0.70)	2456 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	
Rate of exacerbations requiring emergency department treatment or admission Follow-up: range 48 weeks to 56 weeks	The mean rate in the placebo group was 0.11 events per participant per year ^b	The mean rate in the intervention groups was 0.04 fewer events per participant per year (0.06 fewer to 0.002 fewer)	Rate ratio 0.68 (0.47 to 0.98)	1537 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^c	There is greater heterogeneity ($I^2 = 43\%$) owing to inclusion of less severe participants in FitzGerald 2016 (a larger proportion who had only suffered one exacerbation the previous year, with correspondingly less potential for exacerbation)
Health-related quality of life (AQLQ) Scale from: 1 to 7 (higher is better) Follow-up: range 48 weeks to 56 weeks	The mean change in the placebo group ranged from 0.98 to 1.31 units	MD 0.23 higher (0.11 higher to 0.35 higher) ^c	-	1541 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	A change of ≥ 0.5 is considered the minimum clinically significant difference

Health-related quality of life (AQLQ) Scale from: 0 to 6 (lower is better) Follow-up: range 48 weeks to 56 weeks	The mean change in the placebo group ranged from -1.19 to -0.76 units	MD -0.20 lower (-0.29 lower to -0.11 lower) ^d	-	2359 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	A change of ≥ 0.5 is considered the minimum clinically significant difference
Pre-bronchodilator FEV ₁ (L) Follow-up: range 48 weeks to 56 weeks	The mean change in the placebo group ranged from -0.01 L to 0.239 L	MD 0.10 L higher (0.05 L higher to 0.14 L higher)	-	2355 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	
Serious adverse events Follow-up: range 48 weeks to 56 weeks	135 per 1000	109 per 1000 (89 to 136)	RR 0.81 (0.66 to 1.01)	2648 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	
Adverse events leading to discontinuation Follow-up: range 48 weeks to 56 weeks	9 per 1000	19 per 1000 (9 to 41)	RR 2.15 (1.02 to 4.57)	2597 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	

* The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

AQLQ: Asthma Control Questionnaire; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; CI: confidence interval; FEV₁: forced expiratory volume in 1 second; MD: mean difference; IV: intravenous; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate quality: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low quality: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low quality: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

^a Rounded mean of the rate in the placebo group of the eosinophilic and non-eosinophilic arms (as applicable) or the three studies: 1.33, 1.21, 0.68, 0.49, 0.93, 1.21.

^b Rounded mean of the rate in the placebo group of the two studies: 0.18 and 0.04.

^c The mean difference (0.23) is less than the minimum clinically significant difference (≥ 0.5).

Anmerkung/Fazit der Autoren

We found that participants with severe asthma, who had high numbers of a certain type of inflammatory cell (eosinophils) in the blood, benefited from taking mepolizumab, reslizumab or benralizumab through reduced asthma attacks. There were small improvements in quality of life and breathing tests, but these may be too small to be detected by patients. We agree with international guidelines that say that these treatments can be added to standard treatment for people with severe asthma. However, we think that further research is needed to clarify some aspects, such as how to assess treatment response and how long to give treatment for.

3.3 Systematische Reviews

Rogliani P et al., 2021 [29].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- symptomatic patients suffering from uncontrolled asthma

Intervention:

- any triple combination therapy in asthma

Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

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

quality of evidence was assessed for the primary endpoint via GRADE

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

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

- Symptomatic or uncontrolled asthma

Qualität der Studien:

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

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

Judgement
 Some concerns
 Low

Studienergebnisse:

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Agache I et al., 2020 [1].

Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma

Siehe auch [2]; [3]

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- patients with uncontrolled severe asthma

Intervention:

- benralizumab, dupilumab, omalizumab, mepolizumab and reslizumab

Komparator:

- standard of care/placebo

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

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

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Twenty-eight publications from 19 RCTs were evaluated.
- These included three RCTs for benralizumab³⁹⁻⁴¹; three for dupilumab⁴²⁻⁴⁴; three for mepolizumab⁴⁵⁻⁴⁷; five for omalizumab⁴⁸⁻⁵¹; and five for reslizumab.

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:

The systematic review included only English language articles; however, the risk of selection bias is probably small because we screened previous systematic reviews and the GDG included several international experts in the field; thus, the possibility of missing results from non-English articles is unlikely. We did not include observational studies that could have been

informative for some of the outcomes with low or very low-quality evidence from RCTs (eg serious AE).

Studienergebnisse (siehe Anhang):

- Severe asthma exacerbation rate
 - o The annualized exacerbation rates were reported in three benralizumab trials,39-41 three dupilumab trials,42-44 three mepolizumab trials,45-47 three omalizumab trials48,50,51 and five reslizumab trials.52-55 All biologicals reduced asthma exacerbations rate compared to standard of care with high certainty of evidence: benralizumab IRR 0.53; 95% CI 0.39 to 0.72; dupilumab IRR 0.44; 95% CI 0.32 to 0.59; mepolizumab IRR 0.49 95% CI 0.38 to 0.66; omalizumab IRR 0.56; 95% CI 0.40 to 0.77; and reslizumab IRR 0.46; 95% CI 0.37 to 0.58.
- Asthma control
 - o The change in asthma control following biologicals addition was evaluated using Asthma Control Questionnaires (ACQ) scores and the Total Asthma Symptoms Scores (TASS). Dupilumab, omalizumab and mepolizumab probably improve asthma control with moderate certainty of evidence: dupilumab (ACQ-5) MD -0.48; 95% -0.88 to -0.09 42-44; omalizumab (TASS) MD -0.16; 95% -0.51 to 0.19 48-51 and mepolizumab (ACQ-5) MD -0.43; 95% CI -0.56 to -0.31.45-47 Nevertheless, none of the biologicals showed an improvement above the MID threshold of 0.5.
- Quality of life
 - o QoL was reported in three benralizumab trials 39-41; two dupilumab trials42,43; three mepolizumab trials45-47; one omalizumab trial 48 and three reslizumab trials.53-55 Changes in QoL were evaluated using the Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) for all biologicals, except for mepolizumab that used the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) score. All the addition of all biologicals improved QoL with moderate to high certainty, although below the MID: benralizumab MD + 0.23 (95% CI 0.11 to 0.36); dupilumab MD + 0.42 (95% CI + 0.25 to + 0.59); mepolizumab (SGRQ) MD -7.14 (95% CI -9.07 to -5.21); omalizumab MD + 0.13 (95% CI +0.11 to +0.37); and reslizumab MD + 0.17 (95% CI +0.08 to +0.25).
- Safety
 - o Drug-related AE were assessed in two trials for benralizumab,40,41 one trial for dupilumab,42 three mepolizumab trials,45-47 one trial for omalizumab 48 and three trials for reslizumab.52,53,55 For mepolizumab, there is an increased likelihood of drug-related AE (RR 1.35; 95% CI 1.01 to 1.80; high certainty of evidence). Benralizumab and reslizumab probably increases drug-related AE (moderate certainty of evidence): benralizumab RR 1.41, 95% CI 0.87 to 2.27; reslizumab RR 1.18, 95% CI 0.89 to 1.56. For dupilumab and omalizumab, the RR is rather small: dupilumab RR of 1.00, 95% CI 0.88 to 1.13; and omalizumab RR 1.01, 95% CI 0.91 to 1.1.
 - o There is low to very low certainty of evidence that drug-related serious AE may increase with the use of dupilumab RR 1.46 (95% 0.60 to 3.54) and reslizumab RR 4.71 (95% 0.54 to 41.31). For benralizumab and mepolizumab, results are inconclusive: benralizumab RR 0.56 (95% CI 0.22 to 1.44) and mepolizumab RR 0.98 (95% CI 0.06 to 15.63). Data were not fully reported in all trials; thus, the certainty of evidence was downgraded due to the low number of events.
- Reduction in oral corticosteroids use
 - o Benralizumab, dupilumab and mepolizumab showed with high certainty of evidence, a reduction in daily OCS: benralizumab >50% (RR 1.76, 95%CI 1.26 to 2.47); dupilumab 29.4% (95% CI 43.2 lower to 15.57 lower); and mepolizumab >50% (RR 1.61; 95%CI 1.07-2.41).41,44,46 Mepolizumab showed a reduction in OCS to 5mg/day or less (crude RR 1.71; 95%CI 1.11 to 2.55, P = .01) and a reduction of 100% in daily OCS (crude RR 1.91; 95% CI 0.69 to 5.30, P = .2) compared to placebo.
- Reduction of rescue medication use
 - o This end point was assessed only for mepolizumab and showed no clinically significant reduction in the daily use of rescue medication after 24 weeks (MD—0.1 puffs/day; CI 95% -0.35 to 0.15).45
- Lung function - FEV₁
 - o The change from baseline of FEV₁ was assessed for benralizumab,39-41 mepolizumab,45-47 omalizumab 48 and reslizumab.52-55 Compared to standard of care, there was an increase in FEV₁, but below the MID agreed by the GDG (moderate certainty of evidence): benralizumab MD + 140mL (95% CI +90 to +190); mepolizumab

MD + 110.9 mL (95% CI +58.91 to +162.89), reslizumab MD + 141.82 mL (95% CI +89.23 to +194.41); and omalizumab mean percentage change + 3.7% (95% CI 2.1% to 9.5%). There is low certainty of evidence that for patients with baseline eosinophils ≥ 300 cells/ μ L dupilumab may increase FEV1 compared to standard of care [MD + 180 mL (95% CI 110 to 250)].

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our systematic review of efficacy shows high certainty for reducing the rate of severe asthma exacerbations for all the biologicals evaluated (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) as add-on treatment for patients with severe uncontrolled eosinophilic asthma. The certainty is moderate for improving asthma control, QoL and lung function (FEV1) improvement, not reaching the MID. Only benralizumab, dupilumab and mepolizumab provided data about the use of OCS, showing a reduction in the daily dose of OCS compared to standard of care (high certainty of evidence).

Kommentare zum Review

- There are several limitations: The basal exacerbation rate was used to estimate the absolute benefit for each drug/analysis. However, we did not perform a subgroup or sensitivity analysis based on that variable (basal exacerbation rate), as it was not predefined or requested in the protocol or during the systematic review.
- Interessenskonflikte wurden von den Autoren offengelegt. Es bestand zum Teil Funding durch die Industrie.
- Siehe auch Ramonell RP et al., 2020 [27]

Fu Z et al., 2020 [11].

Efficacy and safety of omalizumab in children with moderate-to-severe asthma: a meta-analysis

Fragestellung

To assess the efficacy and safety of omalizumab in children with moderate-to severe asthma.

Methodik

Population:

- children with moderate-to severe asthma.

Intervention:

- Omalizumab

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- number of patients with asthma exacerbations, global evaluation of treatment effectiveness (GETE) assessed by physicians, decrease in ICS dose
- drug-related adverse events.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) to January 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 RCTs
- Of these four papers, three compared the efficacy and safety of omalizumab versus placebo in patients with moderate-to-severe asthma; one was conducted in patients with severe asthma. Treatment duration in two papers was within less than 30 weeks, and two was prolonged for more than 30 weeks.

Charakteristika der Population:

- The age of the children included ranged from 6 to 12 years old in three papers, and one enrolled patients aged 6–20 years old.

Qualität der Studien:

- the selection bias of the sequence generation and allocation concealment was unclear in all studies. Two papers had low risk of performance bias, detection bias, and attrition bias, and two were unclear. All studies were unclear in selective outcome reporting bias.

Studienergebnisse:

- Asthma exacerbations: The data of asthma exacerbations were offered in all studies. Of the 817 patients in the omalizumab group, there were 185 patients with asthma exacerbations (22.6%) and 193 asthma exacerbations occurred in 512 patients in the placebo group (38.2%). Omalizumab therapy decreased asthma exacerbations rate (OR 0.51, 95% CI: 0.44–0.58, $p < 0.001$) compared with placebo with no evidence of heterogeneity ($I^2 = 30.8\%$, $p = 0.23$)
- Global evaluation of treatment effectiveness (GETE) assessed by physicians: Two studies reported GETE which was assessed by physicians. Omalizumab treated patients showed an excellent or good response rate of GETE assessed by physicians than placebo-treated patients (OR 2.75, 95% CI: 2.45–3.09, $p < 0.001$).
- Decrease in inhaled corticosteroid (ICS) dose: Two studies reported mean and SD values of decrease in ICS dose. The results showed people receiving omalizumab had a bigger reduction in the dosage of ICS than placebo group (weighted mean difference, -108 lg/d, 95% CI: -151.19 to -64.81 lg/d, $p < 0.001$; $I^2 = 0\%$, $p = 1.0$) at the end of follow-up.
- Adverse Events: Patients receiving omalizumab had a lower incidence of severe adverse events (OR 0.36, 95% CI: 0.22–0.57). The results of analysis showed that omalizumab therapy had no effects on incidence of any other adverse events

Anmerkung/Fazit der Autoren

These findings suggested that omalizumab had beneficial effects on moderate-to-severe asthma in children. Patients may benefit more from long-term use of omalizumab. In addition, omalizumab reduces the rate of serious adverse events requiring hospitalizations. Future research should involve large-scale multicenter RCTs with high quality and long-term followup durations to realize its full potential in children.

Ando K et al., 2020 [4].

Comparative Efficacy and Safety of Dupilumab and Benralizumab in Patients with Inadequately Controlled Asthma: A Systematic Review

Fragestellung

We conducted an indirect treatment comparison to estimate differences in the efficacy and safety between dupilumab and benralizumab for inadequately controlled asthma using the Bayesian approach.

Methodik

Population:

- Patients with Inadequately Controlled Asthma

Intervention:

- dupilumab and benralizumab

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- primary efficacy endpoint was annual exacerbation rate (AER); the primary safety endpoint was the incidence of any adverse events (AAEs)
- secondary efficacy endpoints was change in forced expiratory volume at 1.0 s (FEV1.0) and asthma quality of life questionnaire (AQLQ score)

Recherche/Suchzeitraum:

- a systematic literature review (PubMed, Embase, CENTRAL and SCOPUS)
- Suchzeitraum: k. A.

Qualitätsbewertung der Studien:

- The risk of bias tool recommended by the Cochrane Collaboration was used to assess the qualities of RCTs included in the present analysis.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 RCTs

Charakteristika der Population:

- Adolescent or adult patients with asthma who met the GINA guidelines diagnostic criteria of 12 years of age or older [2];
- patients with moderate-to-severe persistent asthma who received 200 µg/day fluticasone or an equivalent or more ICS with at least one clinically significant episode (require administration of systemic steroids or consultation at an emergency outpatient center or admission);
- FEV1.0 before bronchodilator administration of less than 80% (an adolescent with less than 90% was acceptable);
- FEV1.0 reversibility after administration of short-acting beta-2 agonist of $\geq 12\%$, or ≥ 200 mL; and the ACQ score of ≥ 1.5 before inclusion.

Qualität der Studien:

- Evaluating the risk of bias using the Cochrane risk of bias tool revealed a low risk of bias for all studies included in this analysis.

	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)	Other bias
CALIMA	+	+	+	+	+	+	+
LIVERTY ASTHMA QUEST	+	+	+	+	+	+	+
SIROCCO	+	+	+	+	+	+	+

Studienergebnisse:

- AER
 - o Dupilumab and benralizumab reduced the AER compared with that of the placebo with the respective rate ratio (RR) and 95% credible interval (CrI) of 0.54 (0.43–0.67) and 0.65 (0.55–0.77) in the overall population and 0.32 (0.24–0.45) and 0.57 (0.46–0.70) in the subgroup with the blood eosinophil count of ≥ 300 .
 - o In the subgroup with blood eosinophil ≥ 150 and < 300 , dupilumab reduced AER compared to placebo with RR and 95% CrI of 0.40 (0.26 to 0.61), whereas benralizumab did not show a significant AER difference compared to placebo (RR and 95% CrI of 0.77 (0.52 to 1.15).
 - o In the sub-group with a blood eosinophil count of < 150 , neither dupilumab nor benralizumab showed a significant difference in AER compared to the placebo with RR and 95% CrI of 1.15 (0.75 to 1.72) and 0.73 (0.48 to 1.10), respectively.
 - o The comparison between the drugs showed that AER was significantly better in the dupilumab group than the benralizumab group for the subgroup with a blood eosinophil count of ≥ 300 and a blood eosinophil count of ≥ 150 but < 300 with RR and 95% CrI of 0.58 (0.39 to 0.84) and 0.51 (0.29 to 0.92), respectively (Figure 3B,C). We found no significant difference in the AER between both drugs in the overall population and in the subgroup with the blood eosinophil count of < 150 with the RR and 95% CrI of 0.83 (0.62–1.09) and 1.57 (0.73–2.82), respectively.
- Secondary Efficacy Endpoint Changes in FEV1.0 and AQLQ Score from Baseline
 - o The changes in FEV1.0 from the baseline for the dupilumab and benralizumab groups were significantly better than those for the placebo with the respective mean difference (MD) and 95% CrI of 0.130 (0.068–0.194) and 0.099 (0.051–0.146) in the overall population, and 0.251 (0.155–0.347) and 0.146 (0.088–0.204) in the subgroup with the blood eosinophil count of ≥ 300 (Figure 4A,B).
 - o The comparison of the two drugs showed no significant difference in the change in FEV1.0 from the baseline in the overall population and the subgroup with the blood eosinophil count of ≥ 300 .
 - o The changes in AQLQ score from baseline in the dupilumab group and benralizumab group were significantly better than the placebo with respective MD and 95% CrI of 0.261 (0.111 to 0.408) and 0.220 (0.106 to 0.333) in the overall population, and 0.342 (0.120 to 0.565) and 0.300 (0.161 to 0.439) in the subgroup with a blood eosinophil count of ≥ 300 .
 - o The comparison between the two drugs showed no significant difference in the AQLQ score from the baseline in the overall population and the subgroup with the blood eosinophil count of ≥ 300 with the MD and 95% CrI of 0.041 (–0.145 to 0.227) and 0.042 (–0.220 to 0.304), respectively.

- Incidence of AAE and SAE
 - o There were no significant differences in the incidence of AAEs between dupilumab or benralizumab and placebo, with the odds ratio (OR) and 95% CrI of 0.830 (0.591–1.165) and 0.811 (0.619–1.061), respectively, and between dupilumab and benralizumab with the OR and 95% CrI of 1.023 (0.688–1.526), and there were no significant differences in the incidence of any SAEs between dupilumab or benralizumab and placebo, with OR and 95% CI of 1.039 (0.657 to 1.639) and 0.787 (0.550 to 1.129), respectively, and between dupilumab and benralizumab, with 1.319 (0.768–2.265)

Anmerkung/Fazit der Autoren

In this study, we compared the efficacy and safety of dupilumab and benralizumab in patients with inadequately controlled asthma. Dupilumab revealed a better efficacy profile than benralizumab in the group with a high eosinophil count, and it was generally well tolerated. Considering that this analysis is an indirect comparison, a further analysis, such as an RCT by direct comparison, is required to confirm the results reported herein.

Henriksen DP et al., 2018 [20]

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

Siehe auch: Yan K et al., 2019 [37].

Fragestellung

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

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

Methodik

Population:

- Patients ≥ 18 years of age with severe, eosinophilic asthma.

Intervention:

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

Komparator:

- Placebo on top of standard care.

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

- on 15 June 2017 in MEDLINE and Embase

Qualitätsbewertung der Studien:

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

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:

- Siehe GRADE Bewertung der Ergebnisse

Studienergebnisse:

- Exacerbations: In total, five randomised trials reported in four papers comprising a total of 2197 patients were included in the meta-analysis. The rate ratio for the number of annual exacerbations showed a favourable effect in the anti-IL-5 group compared to placebo (rate ratio 0.47 [95% CI 0.41; 0.54], which can be translated into an absolute risk reduction of 53% (95% CI 46; 59)
 - o Mepolizumab. Three studies were included comprising 1244 patients. The rate ratio of annual exacerbations was 0.47 [95% CI 0.40; 0.56] in favour of the mepolizumab group compared to placebo. The heterogeneity was low ($I^2 = 0\%$).
 - o Two RCTs reported in the same paper were included comprising 953 patients. The rate ratio of annual exacerbations was 0.46 [95% CI 0.37; 0.59] in favour of the reslizumab group compared to placebo. The heterogeneity was low ($I^2 = 0\%$).
- Number of patients who experience 0 exacerbations annually Combined. In total, four randomised trials reported in three papers comprising a total of 1837 patients were included in the meta-analysis. We found a relative improvement of 1.42 (95% CI 1.3; 1.56) on the percentage of patients experiencing 0 exacerbations in favour of the anti-IL-5 group (Figure 3). The calculated absolute difference was 16.9% (95% CI 12.1; 22.5) compared to placebo, which can be translated to 40 out of 100 who experience 0 exacerbations in the placebo group compared to 57 out of 100 in the anti-IL-5 group. This was larger than the predefined MCID of 10 percentage points. The heterogeneity was low ($I^2 = 0\%$, $p = 0.48$) and quality of evidence was considered moderate.
 - o Mepolizumab. Two studies were included comprising 884 patients. The relative improvement was 1.58 (95% CI 1.33; 1.87) on the percentage of patients experiencing 0 exacerbations in favour of the anti-IL-5 group. The heterogeneity was considered low ($I^2 = 0$, $p = 0.56$).
 - o Reslizumab. Two RCTs reported in the same paper were included comprising 953 patients. The relative improvement was 1.36 (95% CI 1.22; 1.52) on the percentage of patients experiencing 0 exacerbations in favour of the anti-IL-5 group. The heterogeneity was considered low ($I^2 = 0$, $p = 0.99$).
- Oral corticosteroid (OCS) treatment
 - o Median reduction and percentage of patients who experienced $\geq 50\%$ reduction of OCS. A single randomised study ($n = 135$) of mepolizumab was included for further analysis,

which showed a median reduction of OCS of 50% (95% CI 20; 75) compared to a 0% (95% CI -20; 33.3) reduction in the placebo group. Due to the lack of statistical evaluation of the average reduction in OCS between mepolizumab and placebo, it was not possible to assess the predefined MCID of 20%. Instead, we assessed the percentage of patients, who experienced $\geq 50\%$ reduction in OCS treatment. The relative difference was 1.61 (95% CI 1.07; 2.41) in favour of mepolizumab (22/66 in the placebo group experienced a $\geq 50\%$ reduction in OCS compared to 37/69 in the mepolizumab group). We calculated an absolute effect of 20.3%-points (95% CI 2.3; 47.0), which was larger than the defined MCID of 10 percentage points. The quality of evidence was considered low.

- Percentage of patients who were discontinued OCS.
 - o In the mepolizumab group, 10 out of 69 patients were discontinued OCS, whereas 5 out of 66 were discontinued OCS in the placebo group, which accounted for a relative difference of 1.91 (95% CI 0.69; 5.30) in favour of the mepolizumab group. This yielded a 6.9% (95% CI -2.3; 32.6%) in favour of mepolizumab. The quality of evidence was considered low. We found no studies on the reduction in OCS when using reslizumab. The quality of evidence was considered low.
- Lung Function: Nine randomised trials of 3160 patients were included in the meta-analysis (four regarding mepolizumab, and five regarding reslizumab [26–29]). No studies presented the number of patients experiencing the MCID of 200 mL in forced expiratory volume (FEV1). We found an absolute difference of FEV1 of 112.93 ml (95% CI 82.44; 143.31) in favour of the anti-IL-5 treatment compared to placebo, which is below the minimal clinically important difference. We found no significant heterogeneity ($I^2 = 0\%$, $p = 0.44$). The quality of evidence was considered moderate.
- Asthma Control: Nine studies of 3165 patients were included; four mepolizumab studies (three using Asthma Control Questionnaire [ACQ]5, and one ACQ6), and reslizumab studies (all used ACQ7). We pooled the results from the different ACQ versions in the meta-analysis and found a change of -0.29 points (95% CI -0.36; -0.23) in the anti-IL-5 group compared to placebo, which was below the minimal clinically important effect of 0.5 points. No significant heterogeneity was observed ($I^2 = 6\%$, $p = 0.38$). The quality of evidence was considered low.
- Quality of Life: We included four studies using the Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ): one mepolizumab study and three reslizumab studies. Further three studies were included, which used SGRQ, in which the MCID is 4 points, which gave a total of 2562 included patients. We pooled all the results by recalculating the scores to SMD and found a significant improvement of quality of life among patients in the anti-IL-5 group compared to the placebo group (SMD 0.32 [95% CI 0.22; 0.43]). We thereafter backtransformed the SMD to AQLQ points by assuming a SD of 1 (the SD was observed to be 0.88–1.12), which showed an improvement of 0.32 (95% CI 0.22; 0.43) in the anti-IL-5 group compared to placebo that was below the MCID of a 0.5 point improvement. Moderate heterogeneity ($I^2 = 43\%$) was observed, but this was not significant ($p = 0.12$). The quality of evidence was considered low.
- Dropout Rate: We included nine studies of 3201 patients (four regarding mepolizumab, and five regarding reslizumab), and found a larger dropout rate in the placebo group compared to the anti-IL-5 group (relative risk reduction of 0.85 [95% CI 0.69; 1.05]). Recalculated to absolute values, we found -2.3%-point (95% CI -4.7; -0.7) difference in dropout in the anti-IL-5 group compared to the placebo group, which was below the MCID of 10%. We found no significant heterogeneity ($I^2 = 0\%$, $p = 0.28$). The quality of evidence was considered moderate.
- SAE: We included nine studies of 3193 patients (four regarding mepolizumab, and five regarding reslizumab), and found an increased risk of SAE in the placebo group compared to the anti-IL-5 group with a relative risk reduction of 0.73 [95% CI 0.57; 0.92] in favour of the anti-IL-5 group. This was recalculated to an absolute value of -2.4%-points (95% CI -0.7; -3.8). The effect estimate was not greater than that MCID of $\pm 5\%$ points. The effect was positive for anti-IL-5 treatment and therefore it did not imply a negative impact on the assessment of the medicines. We found no significant heterogeneity ($I^2 = 0\%$, $p = 0.67$). The quality of evidence was considered moderate.

Comparison of the effect of mepolizumab and reslizumab

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

Mepolizumab and reslizumab provide significant and clinically relevant improvement in exacerbation rate and OCS reduction, whereas improvement in FEV1, asthma control, and asthma-related quality of life is below MCIDs. Indirect inter-study comparisons revealed no differences between the anti-IL-5 drugs in efficacy or safety measures, whilst differences in OCS reduction could not be investigated due to the lack of reslizumab studies with this outcome. Neither of the available studies incorporated novel standards of systematic assessment of difficult-to-treat asthma prior to onset of treatment. To optimise use of healthcare resources, an increasing focus on systematic assessment to differentiate difficult-to-treat asthma from severe asthma before commencing biological agents is developing.

Busse W et al., 2019 [8].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- patients with SEA aged 12 years or greater

Intervention:

- mepolizumab, reslizumab, benralizumab

Komparator:

- Placebo als Brückenkompator

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Primary data source for this ITC was the published Cochrane by Farne et al. → siehe oben Reference [10]. Additional search on January 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Vermutlich analog Cochrane Publikation [10].

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Eleven studies were included: Results of the systematic literature search have previously been reported. From the Cochrane review, 9 studies were identified as eligible for inclusion in this ITC. Additional searches identified 11 further articles, 2 of which presented subgroup analyses relevant for this ITC that were not reported in the primary publications.

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:

- K.A.

Studienergebnisse:

- All treatments significantly reduced the rate of clinically significant exacerbations and improved asthma control versus placebo in all blood eosinophil count subgroups.
- Mepolizumab reduced clinically significant exacerbations by 34% to 45% versus benralizumab across subgroups (rate ratio >400 cells/mL: 0.55 [95% CI, 0.35-0.87]; >300 cells/mL: 0.61 [95% CI, 0.37-0.99]; and >150 cells/mL: 0.66 [95% CI, 0.49-0.89]; all $P < .05$) and by 45% versus reslizumab in the 400 cells/mL or greater subgroup (rate ratio, 0.55 [95% CI, 0.36-0.85]; $P = 5.007$).
- Asthma control was significantly improved with mepolizumab versus benralizumab (all subgroups: $P < .05$) and versus reslizumab in the 400 cells/mL or greater subgroup ($P = 5.004$).
- Benralizumab significantly improved lung function versus reslizumab in the 400 cells/mL or greater subgroup ($P = 5.025$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Xiong XF et al., 2019 [36].

Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of uncontrolled asthma: a metaanalysis of randomized clinical trials.

Fragestellung

to evaluate the overall efficacy and safety of dupilumab for the treatment of uncontrolled asthma.

Methodik

Population:

- adults/adolescents (≥ 12 years old) diagnosed with uncontrolled asthma
 - o Uncontrolled asthma was defined based on current treatment with a medium-to-high-dose inhaled glucocorticoid (fluticasone propionate at a total daily dose of ≥ 500 μg or equipotent equivalent), plus up to 2 additional controllers (e.g., a long-acting β_2 -agonist or leukotriene receptor antagonist);

Intervention:

- dupilumab

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- lung function (FEV1), the 5-item Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) score, fractional exhaled nitric oxide (FENO), AM and PM asthma symptom scores, quality of life (AQLQ), severe exacerbation rate, or adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, the Cochrane Library and Chinese Biological Medicine (CBM) databases for articles published up to June 30, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Five studies involving 3369 patients

Charakteristika der Population:

- A single intervention group (dupilumab 300 mg qw and 300 mg q2w) was presented in 2 trials, and the remaining studies included 2 or more interventions (dupilumab 200 mg q2w, 200 mg q4w, 300 mg q2w, 300 mg q4w).
- Outcome reporting varied among the trials. FEV1 was reported in 5 studies
- Severe asthma exacerbations rate was reported in 4 trials. ACQ-5 scores, FENO, and AM and PM asthma symptom scores were reported in 3 trials. AQLQ was reported in 2 trials.

Qualität der Studien:

- All trials had a low risk of bias in terms of the 6 domains

Studienergebnisse:

- significant improvements with dupilumab in the first-second forced expiratory volume (FEV1) (SMD = 4.29, 95% CI: 2.78–5.81) and Asthma Quality of Life Questionnaire scores (SMD = 4.39, 95% CI: 1.44–7.34).
- Dupilumab treatments were also associated with significantly decreased 5-item Asthma Control Questionnaire scores (SMD = - 4.95, 95% CI: - 7.30 to - 2.60), AM and PM asthma
- symptom scores (SMD = - 5.09, 95% CI: - 6.40 to - 3.77; SMD = - 4.92, 95% CI: - 5.98 to - 3.86, respectively), and severe exacerbation risk (RR = 0.73; 95% CI: 0.67–0.79) compared with placebo, with similar incidence of adverse events.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Dupilumab treatment is relatively well-tolerated and could significantly improve FEV1, symptoms, asthma control, and quality of life, and reduced severe exacerbation risk in patients with uncontrolled asthma.

Kommentare zum Review

- Siehe auch Zayed Y et al. 2018 [38].

Casale TB et al., 2019 [9].

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

Fragestellung

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

MethodikPopulation:

- Patients with severe eosinophilic asthma

Intervention:

- Reslizumab (in addition to best standard of care)

Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

Quality criteria published by the Centre for Reviews and Dissemination

0

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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

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

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

SUCRA, Surface under the cumulative ranking.

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

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Liu W et al., 2019 [23].

Adverse events of benralizumab in moderate to severe eosinophilic asthma: A meta-analysis.

Fragestellung

to assess the incidence of these AEs in published randomized controlled trials (RCTs)

Methodik

Population:

- patients recruited into these studies were diagnosed with moderate to severe eosinophilic asthma; ≥ 12 years old

Intervention:

- intervention must include benralizumab

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- Embase, PubMed and Cochrane from inception to September 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

	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)	Other bias
Bleecker 2016	+	+	+	+	+	+	+
Castro 2014	+	+	+	+	+	+	+
Ferguson 2017	+	+	+	+	+	+	+
FitzGerald 2016	+	+	+	+	+	+	+
Laviolette 2013	+	?	+	+	+	+	+
Nair 2017	+	?	+	+	+	+	+
Nowak 2015	+	+	+	+	?	+	+
Park 2016	+	?	+	+	?	+	+

Figure 2. Risk-of-bias summary.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Eight RCTs with 3788 patients

Charakteristika der Population:

- Of these 3788 patients, 2277 received benralizumab treatment and the remaining 1511 received placebo, and a comparative analysis of different dose groups was included. All patients enrolled in the trials were from various experimental centers in a number of countries. All patients had a history of physician-diagnosed asthma requiring treatment with medium-to-high dose ICS or ICS/LABA for at least 1 year or 2 years prior to screening, and post-bronchodilator reversibility of airflow obstruction $\geq 12\%$.

Qualität der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool

Studienergebnisse:

- Overall AEs (6 trials):
 - o 7.61% (1448/2008) of patients in the benralizumab group developed bronchitis as compared to 10.04% (799/1063) of patients in the placebo group.
 - o Fewer patients treated with benralizumab vs placebo experienced overall AEs (RR 0.94, 95% CI 0.90–0.98, $P=.03$, $I^2=14\%$).
- Serious AEs (SAEs) (7 trials):
 - o benralizumab had a lower chance of suffering SAEs than patients in the placebo group (RR 0.82, 95% CI 0.68–0.98, $P=.03$, $I^2=0\%$)
- Asthma (7 trials):
 - o A statistically significant difference in worsening asthma between the patients receiving benralizumab and patients receiving placebo was observed (RR 0.72, 95% CI 0.61–0.85, $P=.0001$, $I^2=30\%$). Thus, the benralizumab group had a lower risk of worsening asthma than the placebo group
- Bronchitis (5 trials):
 - o The benralizumab group had a lower probability of bronchitis than the placebo group (RR 0.76, 95% CI 0.59–0.96, $P=.02$, $I^2=0\%$)
- Sinusitis (5 trials):
 - o benralizumab group had a lower probability of experiencing sinusitis than the placebo group (RR 0.65, 95% CI 0.49–0.86, $P=.002$, $I^2=0\%$)
- Headache (7 trials):
 - o The benralizumab group was more likely to suffer headache than the placebo group (RR 1.42, 95% CI 1.07–1.87, $P=.01$, $I^2=0\%$)
- Pyrexia (4 trials):
 - o a higher odds of pyrexia in the benralizumab group as compared to the placebo group (RR 2.26, 95% CI 1.32–3.87, $P=.003$, $I^2=0\%$)
- Other AEs: No increased incidence of death, hypersensitivity, injection-site reactions, nasopharyngitis, rhinitis, upper respiratory tract infection, influenza, cough, nausea, back pain or arthralgia was observed with benralizumab compared with placebo.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Benralizumab reduced the risk of SAEs, asthma exacerbation, bronchitis and sinusitis, and aggravated the risk of headache and pyrexia. Other AEs were comparable between the benralizumab group and placebo group. Therefore, benralizumab is a relatively safe drug, but vigilance regarding AEs is imperative during long-term treatment.

Meng JF et al., 2019 [24].

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

Fragestellung

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

MethodikPopulation:

- patients with moderate-to-severe asthma

Intervention:

- tiotropium

Komparator:

- standard therapy or ICS or LABA

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Score

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

The basic characteristics description of included studies.

Study	Treatment		No. of patients		Gender (M: male)	Age (mean±SD)	The severity of asthma	The Jadad score
	Tiotropium group	Control group	Tiotropium group	Control group				
Tom Fardon 2007	ICS+LABA+Tiotropium, 4 weeks	ICS+LABA, 4 weeks	25	25	11M	54±2.44	severe	4
Stephen P. Peters 2010	ICS+LABA+Tiotropium, 14 weeks	ICS, 14 weeks	203	196	69M	42.2±12.3	moderate	4
Eric D. Bateman 2011	ICS+Tiotropium, 16 weeks	ICS, 16 weeks	128	126	97M	43.3±12.3	moderate	6
Huib A. M. Kerstjens 2011	ICS+Tiotropium 5 µg, 8 weeks	ICS, 8 weeks	104	103	46M	54.8±11.7	severe	4
Wolfgang Timmer 2015 a	ICS+LABA+once-daily Tiotropium 5 µg, 4 weeks	ICS+LABA, 4 weeks	94	94	39M	44.3±13.2	moderate	4
Wolfgang Timmer 2015 b	ICS+LABA+twice daily Tiotropium 2.5 µg, 4 weeks	ICS+LABA, 4 weeks	94	94	39M	44.3±13.2	moderate	4
Kai-Michael Beeh 2014 a	ICS+LABA+Tiotropium 5 µg, 4 weeks	ICS+LABA, 4 weeks	146	144	67M	49.3±13.3	moderate	4
Kai-Michael Beeh 2014 b	ICS+LABA+Tiotropium 2.5 µg, 4 weeks	ICS+LABA, 4 weeks	147	144	67M	49.3±13.3	moderate	4
Kai-Michael Beeh 2014 c	ICS+LABA+Tiotropium 1.25 µg, 4 weeks	ICS+LABA, 4 weeks	146	144	67M	49.3±13.3	moderate	4
Huib A. M. Kerstjens 2015 a	ICS+LABA+Tiotropium 5 µg, 24 weeks	ICS+LABA, 24 weeks	517	523	632M	43.1±12.9	moderate	6
Huib A. M. Kerstjens 2015 b	ICS+LABA+Tiotropium 2.5 µg, 24 weeks	ICS+LABA, 24 weeks	519	523	632M	43.1±12.9	moderate	6
Elanne J L E Vrijlandt 2018 a	ICS+LABA+Tiotropium 5 µg, 12 weeks	ICS+LABA, 12 weeks	31	34	61M	-	severe	6
Elanne J L E Vrijlandt 2018 b	ICS+LABA+Tiotropium 2.5 µg, 12 weeks	ICS+LABA, 12 weeks	36	34	61M	-	severe	6
Huib A. M. Kerstjens 2012 a	ICS+LABA+Tiotropium, 48 weeks	ICS+LABA, 48 weeks	237	222	170M	53±12.4	severe	6
Huib A. M. Kerstjens 2012 b	ICS+LABA+Tiotropium, 48 weeks	ICS+LABA, 48 weeks	219	234	191M	53±12.4	severe	6
Stanley J. Szefler 2016 a	ICS+LABA+Tiotropium 2.5 µg, 12 weeks	ICS+LABA, 12 weeks	130	134	183M	9.2±1.6	severe	6
Stanley J. Szefler 2016 b	ICS+LABA+Tiotropium 2.5 µg, 12 weeks	ICS+LABA, 12 weeks	136	134	189M	8.8±1.7	severe	6
Eckard Hamelmann 2017 a	ICS+LABA+Tiotropium 5 µg, 12 weeks	ICS+LABA, 12 weeks	130	135	162M	-	severe	6
Eckard Hamelmann 2017 b	ICS+LABA+Tiotropium 2.5 µg, 12 weeks	ICS+LABA, 12 weeks	127	135	159M	-	severe	6
Eckard Hamelmann 2016 a	ICS+LABA+Tiotropium 5 µg, 48 weeks	ICS+LABA, 48 weeks	134	138	177M	14.5±1.6	moderate	6
Eckard Hamelmann 2016 b	ICS+LABA+Tiotropium 2.5 µg, 48 weeks	ICS+LABA, 48 weeks	125	138	169M	14.2±1.8	moderate	6
Pierluigi Paggiaro 2015 a	ICS+LABA+Tiotropium 5 µg, 12 weeks	ICS+LABA, 12 weeks	155	155	111M	41.9±13	moderate	6
Pierluigi Paggiaro 2015 b	ICS+LABA+Tiotropium 2.5 µg, 12 weeks	ICS+LABA, 12 weeks	154	155	124M	43.8±14	moderate	6
Christian Vogelberg 2015 a	ICS+LABA+Tiotropium 5 µg, 12 weeks	ICS+LABA, 12 weeks	76	76	69M	8.8±1.7	moderate	6
Christian Vogelberg 2015 b	ICS+LABA+Tiotropium 2.5 µg, 12 weeks	ICS+LABA, 12 weeks	74	76	69M	8.8±1.7	moderate	6
Christian Vogelberg 2015 c	ICS+LABA+Tiotropium 1.25 µg, 12 weeks	ICS+LABA, 12 weeks	75	76	69M	8.8±1.7	moderate	6
Huib A. M. Kerstjens 2015 a	ICS+LABA+Tiotropium 5 µg, 24 weeks	ICS+LABA, 24 weeks	517	541	446M	44.3±12.6	moderate	6
Huib A. M. Kerstjens 2015 b	ICS+LABA+Tiotropium 2.5 µg, 24 weeks	ICS+LABA, 24 weeks	519	541	432M	43.4±12.9	moderate	6

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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

- PEF: Seven trials with 2146 patients in the tiotropium group and 2197 patients in the control group studied morning PEF. On the basis of the I² test-value (99.6%>50%) and Chi-squared test P value (.000<.05), the random effects model was selected for analysis of morning PEF. The pooled result showed that the tiotropium group was associated with significant effect in improving morning PEF vs the control group (SMD: 3.29, 95%CI: 2.03–4.55). Eight trials with 2412 patients in the tiotropium and 2465 patients in the control group reported evening PEF. On the basis of the I² test-value (99.5%>50%) and Chi-squared test P value (.000<.05), the random effects model was applied to analyze evening PEF. Based on the pooled results, evening PEF was remarkably improved in the tiotropium group vs the control group (SMD: 3.36, 95%CI: 2.24–4.48)
- AE: Thirteen trials with 4973 patients in the tiotropium and 5049 patients in the control group reported AE. On the basis of the I² test value (0.0%<50%) and Chi-squared test P value (.817>.05), the fixed effects model was selected for analysis of AE. According to the pooled result, no significant difference in the incidence of AE was observed between the 2 groups (RR: 0.98, 95%CI: 0.94–1.02). Nine trials with 2212 patients in the tiotropium and 2234 patients in the control group reported serious AE. On the basis of the I² test value (0.0%<50%) and Chi-squared test P value (.967>.05), the fixed effects model was selected for analysis of serious AE. Based on the pooled result, no significant difference in the incidence of serious AE was found between the two groups (RR: 1.08, 95%CI: 0.77–1.52)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Considering the limitation of number among included studies based on earlier meta-analyses, we conduct a new and more comprehensive meta-analysis to further explore the accurate efficacy of tiotropium in treating moderate-to-severe asthma. Based on the available evidence, tiotropium could increase morning PEF, evening PEF, peak FEV and trough FEV vs the control group based on high-quality RCTs. Besides, there was no significant difference in peak FVC, trough FVC, AE and serious AE between the 2 groups. Given that there was no

significant publication bias and the main Jadad score of included studies was 5.43, high quality of all the included studies should be confirmed. Furthermore high-quality, larger-sample RCTs are warranted to gather more solid evidence of the safety profile of tiotropium in clinical practice.

Kommentare zum Review

Siehe auch Murphy KR et al., 2020 [25]

Bourdin A et al., 2018 [5].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention/Komparator

- Indirekter Vergleich
 - o IL-5R α /anti-IL-5 treatments with placebo

Endpunkte:

- annual rate of clinically significant exacerbations, annual rate of exacerbations requiring emergency department (ED) visit or hospitalisation, and pre-bronchodilator forced expiratory volume in 1 s (FEV1)

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- risk of bias was assessed using a NICE checklist

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

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

Study characteristics	Benralizumab		Mepolizumab		Reslizumab	
	SIROCCO [3]	CALIMA [5]	MENSA [16]	DREAM [18]	Study 3082 [26]	Study 3083 [26]
Publication type	Journal and CSR	Journal and CSR	Journal and CSR	Journal and CSR	Journal	Journal
Interventions	Benralizumab 30 mg Q4W SC	Benralizumab 30 mg Q4W SC	Mepolizumab 75 mg Q4W IV	Mepolizumab 75 mg Q4W IV	Reslizumab 3.0 mg/kg IV	Reslizumab 3.0 mg/kg IV
	Benralizumab 30 mg Q8W SC	Benralizumab 30 mg Q8W SC	Mepolizumab 100 mg Q4W SC	Mepolizumab 250 mg Q4W IV	Placebo	Placebo
	Placebo	Placebo	Placebo	Mepolizumab 750 mg Q4W IV	-	-
	-	-	-	Placebo	-	-
Phase	III	III	III	IIb	III	III
Sample size	1205 (805) ^a	1306 (734) ^a	580	308	489	464
Method of randomisation	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate
Blinding status	Double-blind	Double-blind	Double-blind	Double-blind	Double-blind	Double-blind
Treatment duration	48 weeks	56 weeks	32 weeks	52 weeks	52 weeks	52 weeks
Primary outcome	Annual rate ratio of asthma exacerbations for patients receiving high-dose ICS + LABA vs placebo with baseline blood EOS ≥ 300 cells/μL	Annual rate ratio of asthma exacerbations for patients receiving high-dose ICS + LABA vs placebo with baseline blood EOS ≥ 300 cells/μL	Rate of clinically significant exacerbations	Rate of clinically significant exacerbations	The frequency of clinical asthma exacerbations per patient during the 52 week treatment period, with events adjudicated by an independent review committee	The frequency of clinical asthma exacerbations per patient during the 52 week treatment period, with events adjudicated by an independent review committee

The highlighted cells indicate differences across the trials.

*Number in parenthesis represents patients for benralizumab Q8W and placebo arms.

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

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

Data in bold indicate differences across benralizumab and mepolizumab trials. For cells with no data listed, none were available. ICS: inhaled corticosteroid; Q8W: every 8 weeks (first three doses every 4 weeks); SC: subcutaneous; IV: intravenous; BMI: body mass index; FEV₁: forced expiratory volume in 1 s; PEF: peak expiratory flow; FVC: forced vital capacity; ACQ: Asthma Control Questionnaire; OCS: oral corticosteroid; EOS: eosinophil. ^{*}: data extracted from publications rather than clinical study reports; [#]: data reported at screening visit; [†]: ACQ-6 in SIROCCO, CALIMA and DREAM, and ACQ-5 in MENSA; [§]: calculated from the reported frequency of exacerbations; [/]: calculated from the reported subgroup data; ^{##}: geometric means.

Qualität der Studien:

- “ Only phase 3 studies were included“

Studienergebnisse:

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

MAIC is an accepted method for comparing treatments in lieu of head-to-head trials and is less subject to biases than standard ITC. To our knowledge, this is the first MAIC comparing monoclonal antibodies for the treatment of severe asthma. The MAIC demonstrated that, after adjustment for baseline population characteristics that differed across benralizumab versus mepolizumab trials, reductions in asthma exacerbation rates were similar, and improvements in FEV1 were slightly better but not statistically significant at all time points tested. Comparisons with reslizumab could not be performed because of insufficient ESS.

Sobieraj DM et al., 2018 [32].

Intermittent Inhaled Corticosteroids and Long-Acting Muscarinic Antagonists for Asthma

Siehe auch: **Sobieraj DM et al., 2018 [31].**

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- patients 12 years and older with uncontrolled, persistent asthma

Intervention vs Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's Risk of Bias Tool for RCTs

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 15 RCTs (n=7122)

Charakteristika der Population:

- All trials enrolled adults 18 years or older with the exception of 2 trials^{22,28} that were exclusively focused on children and adolescents aged 12 to 17 years.
- Sample sizes for individual studies ranged from 210²⁹ to 1071 participants.¹⁸ Eight RCTs compared LAMA vs placebo as add-on therapy to inhaled corticosteroids.^{17-22,29}
- Five of these trials^{17-19,29} also included a LABA group and were also used to evaluate the effect of LAMA vs LABA as add-on therapy to inhaled corticosteroids. An additional 3 trials²³⁻²⁵ compared LAMA with another controller, including LABA, doxofylline, and montelukast. Four RCTs evaluated triple therapy vs inhaled corticosteroids and LABA. Trials ranged from 15 days¹⁹ to 18 months²⁵ in duration.
- Trials included in this systematic review defined uncontrolled asthma based on the ACQ score. However, this is only 1 of many criteria recommended for assessment.¹ Likewise, although all patients were considered to have persistent asthma given their use of inhaled corticosteroids maintenance therapy, whether patients had mild, moderate, or severe persistent asthma was left to the reporting of the study authors.

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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

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

Triple Therapy vs Inhaled Corticosteroids and LABA

- Triple therapy was not significantly associated with the risk of exacerbation requiring systemic corticosteroids vs inhaled corticosteroids and LABA when the inhaled corticosteroid dose remained the same (RR, 0.84 [95%CI, 0.57 to 1.22]; RD, -0.01 [95% CI, -0.08 to 0.07]) (Figure 2A)
- it was significantly associated with a lower risk of asthma worsening (RR, 0.78 [95%CI, 0.72 to 0.86]; RD, -0.01 [95%CI, -0.22 to 0.01])
- (eFigure 3 in the Supplement) (Table 3).
- Two studies reported exacerbations requiring hospitalization and neither found a significant association at 48 weeks.
- No deaths occurred in the 3 trials included in this analysis, 2 of which were 48 weeks in duration and the third being 12 weeks in duration.
- No significant associations with ACQ-7 scores were found with triple therapy vs inhaled corticosteroids and LABA (Figure 2B). No consistent association for triple therapy on ACQ response was seen across studies (Table 3).
- Triple therapy was associated with improvements in some measures of spirometry, including FEV1 trough (MD, 0.07 [95%CI, 0.01 to 0.14]) and measures of FVC (peak MD, 0.11 [95% CI, 0.05 to 0.17]; trough MD, 0.09 [95% CI, 0.03 to 0.15]; AUC MD, 0.10 [95% CI, 0.04 to 0.17]) (Figure 3A, eFigures 6-10 in the Supplement).
- No significant association with AQLQ score or AQLQ score response was seen with triple therapy.
- Triple therapy was not significantly associated with improvements in rescue medication use vs combined inhaled corticosteroids and LABA therapy (Figure 3B).

1) Referenzen

- 2) 17.
- 3) Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P, Pivovarov A, Engel M, Fabbri LM. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(2):315-322. PubMedGoogle ScholarCrossref
- 4) 18.
- 5) Kerstjens HA, Casale TB, Bleecker ER, et al. Tiotropium or salmeterol as add-on therapy to inhaled corticosteroids for patients with moderate symptomatic asthma: two replicate, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, active-comparator, randomised trials. *Lancet Respir Med.* 2015;3(5):367-376. PubMedGoogle ScholarCrossref
- 6) 19.
- 7) Lee LA, Yang S, Kerwin E, Trivedi R, Edwards LD, Pascoe S. The effect of fluticasone furoate/umeclidinium in adult patients with asthma: a randomized, dose-ranging study. *Respir Med.* 2015;109(1):54-62. PubMedGoogle ScholarCrossref
- 8) 20.
- 9) Ohta K, Ichinose M, Tohda Y, et al. Long-term once-daily tiotropium Respimat is well tolerated and maintains efficacy over 52 weeks in patients with symptomatic asthma in Japan: a randomised, placebo-controlled study. *PLoS One.* 2015;10(4):e0124109. PubMedGoogle ScholarCrossref
- 10) 21.
- 11) Paggiaro P, Halpin DM, Buhl R, et al. The effect of tiotropium in symptomatic asthma despite low- to medium-dose inhaled corticosteroids: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(1):104-13.e2. PubMedGoogle ScholarCrossref
- 12) 22.
- 13) Hamelmann E, Bateman ED, Vogelberg C, et al. Tiotropium add-on therapy in adolescents with moderate asthma: a 1-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):441-450.e8. PubMedGoogle ScholarCrossref
- 14) 23.
- 15) Rajanandh MG, Nageswari AD, Ilango K. Pulmonary function assessment in mild to moderate persistent asthma patients receiving montelukast, doxofylline, and tiotropium with budesonide: a randomized controlled study. *Clin Ther.* 2014;36(4):526-533. PubMedGoogle ScholarCrossref
- 16) 24.
- 17) Rajanandh MG, Nageswari AD, Ilango K. Assessment of montelukast, doxofylline, and tiotropium with budesonide for the treatment of asthma: which is the best among the second-line treatment? a randomized trial. *Clin Ther.* 2015;37(2):418-426. PubMedGoogle ScholarCrossref
- 18) 25.
- 19) Wechsler ME, Yawn BP, Fuhlbrigge AL, et al; BELT Investigators. Anticholinergic vs long-acting β -agonist in combination with inhaled corticosteroids in black adults with asthma: the BELT randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314(16):1720-1730. ArticlePubMedGoogle ScholarCrossref
- 20) 26.
- 21) Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1198-1207. PubMedGoogle ScholarCrossref
- 22) 27.
- 23) Wang K, Tian P, Fan Y, Wang Y, Liu C. Assessment of second-line treatments for patients with uncontrolled moderate asthma. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(10):19476-19480. PubMedGoogle Scholar
- 24) 28.
- 25) Hamelmann E, Bernstein JA, Vandewalker M, et al. A randomised controlled trial of tiotropium in adolescents with severe symptomatic asthma. *Eur Respir J.* 2017;49(1):1601100. PubMedGoogle ScholarCrossref

- 26) 29.
27) Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Asthma Clinical Research Network. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. N Engl J Med. 2010;363(18):1715-1726.PubMedGoogle ScholarCrossref

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Tian BP et al., 2018 [33].

Efficacy and safety of benralizumab for eosinophilic asthma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

We conducted a systematic review of the literatures to provide a summary of the relevant studies and to assess the efficacy and safety of administering benralizumab on clinical exacerbation, lung function, life quality, and adverse events (AEs) in asthma patients.

Methodik

Population:

- Eosinophilic asthma patients

Intervention:

- benralizumab

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- symptom control, lung function or AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed» Embase, and Cochrane Controlled Trials Register databases until May 31, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 articles on 9 RCTs (n=2321 patients)

Charakteristika der Population:

- The subjects were patients with uncontrolled severe or severe asthma in five articles [21, 29-32], asthma exacerbation in one article [119], and eosinophilic asthma in two studies from one article [20].
- Participants received intravenous benralizumab in two studies [20, 21], and the others received subcutaneous injections.

Qualität der Studien:

Table 2. Risk of bias of the included studies.

Source	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants & personal	Blinding of outcomes assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting
Laviolette (2013)						
Cohort 1	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Cohort 2	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Castro (2014)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Nowak (2015)	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes
Park (2016)	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes
FitzGerald (2016)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Bleecker (2016)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Nair (2017)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

Studienergebnisse:

Asthma Exacerbations.

- All six studies defined asthma exacerbation based on the unscheduled use of rescue medication.
- Among them, five studies defined asthma exacerbation as the use or increase dose of systemic steroids for at least three days [28-32], and one defined the criterion as an uncontrolled Symptom after the use of rescue albuterol or corticosteroids within 2 h, and required a visit to the emergency room [19].

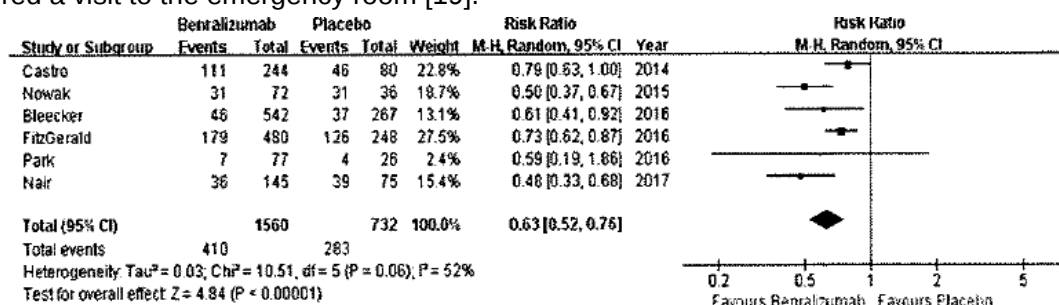


Figure 2. The effect of benralizumab versus placebo on exacerbations.

FEV1% changes from baseline

- Three studies assessed the responsiveness of FEV1 (forced expiratory volume in 1 sec) % of predicted value
- No significant difference was observed between the benralizumab and placebo groups in changes from baseline of FEV1% of the predicted value (SMD: -0.10, 95% CI: -0.31 to 0.10, $p = 0.33$). No statistical heterogeneity was observed ($I^2 = 0\%$, $p = 0.38$).
- Notably, two phase 3 studies (FitzGerald, CALIMA & Bleecker, SIROCCO) suggested that eosinophilic asthma subjects who were treated with benralizumab exhibited significant increases in the pre-bronchodilator FEV1 compared to placebo for patients receiving high-dosage ICSs plus LABA with baseline blood eosinophil counts of at least 300 cells/ μ L on both the Q4W (30 mg, every 4 weeks) and Q8W (30 mg, every 8 weeks) therapeutic schedules [29,30].
- For patients with baseline eosinophil counts lower than 300 cells/ μ L, an improvement in FEV1 after benralizumab treatment was noted in Castro et al.'s study (100 mg) but not in the trials conducted by FitzGerald et al. and Bleecker et al. [21, 29, 30].
- For the severe asthma, benralizumab treatment significantly increased the FEV1 at 20 weeks but not at the entire 28-week trial period versus placebo [31].

Asthma Control Questionnaire (ACQ) score

- Although several trials described the ACQ scores, the ACQ data of four RCTs with 755 participants (544 in the benralizumab treatment group and 217 in the placebo-control group) could be analyzed together [19, 21, 31, 32].

- The findings from the meta-analysis suggested similar outcomes for the ACQ changes from baseline between the benralizumab and control groups (SMD: -0.10, 95% CI: -0.26 to 0.06, $p = 0.22$) in eosinophilic asthmatics.
- No significant heterogeneity was observed among the studies ($I^2 = 32\%$, $\tau^2 = 0.22$) (Figure S2).

Asthma control and Quality of Life Assessment (AQLQ)

- In the eosinophilic asthma subpopulations, life quality was assessed using the AQLQ questionnaire [19, 21].
- The results from the pooled statistical analysis from these two studies showed no obvious improvement for the AQLQ score in the benralizumab arm compared to the placebo arm (SMD: -0.11, 95% CI: -0.32 to 0.10, $p = 0.3$), and statistical heterogeneity was not found ($I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0.58$).
- However, as reported by three phase three clinical trials [29-31], health-related quality of life benefited from benralizumab treatment for the 30 mg Q8 schedule but not for the 30 mg Q4W schedule.

Adverse events

- Although seven studies included AEs, six studies reported total AEs that could be analyzed [20, 21, 29-32].
- A total of 1,216 of 1,646 patients suffered AEs in the benralizumab arms compared to 622 of the 847 controls in asthmatics who had a peripheral blood eosinophil count of at least 300 cells/ μ L, with a RR of 1.00 (95% CI: 0.95-1.05, $p = 0.96$).
- Statistical heterogeneity was not observed among the studies ($I^2 = 40\%$, $p = 0.13$).

- 28) 18. Park HS, Kim MK, Imai N, Nakanishi T, Adachi M, Ohta K, et al. A phase 2a study of benralizumab for patients with eosinophilic asthma in South Korea and Japan. *Internat Arch Allergy Immunol*. 2016; 169(3):135-145.
- 29) 19. Nowak RM, Parker JM, Silverman RA, Rowe BH, Smithline H, Khan F, et al. A randomized trial of benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor alpha monoclonal antibody, after acute asthma. *Am J Emerg Med*. 2015;33(1):14-20.
- 30) 20. Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, Leigh R, Olivenstein R, Katial R, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132(5):1086-1096. e1085.
- 31) 28. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusseau GG, Bardin P, 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. *Lancet Respir Med*. 2015;3(5):355-366.
- 32) 29. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388(10056): 2115-2127.
- 33) 30. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388(10056): 2128-2141.
- 34) 31. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2017; 376 (25):2448-2458.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, we found that the use of benralizumab, a humanized monoclonal antibody against IL-5R α , appears to be safe for controlling exacerbations but may not improve the lung function, ACQ or AQLQ score. These findings provided a foundation for the reasonable use of benralizumab for asthma patients. Additionally, larger samples and more high-quality studies are required to further investigate the efficacy and safety of benralizumab in asthma.

Wang FP et al., 2018 [35].

Anti-interleukin 5 Therapy for Eosinophilic Asthma: a Meta-analysis of Randomized Clinical Trials

Fragestellung

We conducted a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) to assess the overall efficacy and safety of anti-interleukin 5 treatments on eosinophilic asthma.

Methodik

Population:

- adults/ adolescents (12 years or older) with a diagnosis of eosinophilic asthma,
- eosinophilic inflammation was shown by one or more criteria at study entry or in the previous year: a sputum eosinophil count ≥ 2.5 % or the eosinophil/lymphocyte and eosinophil/neutrophil (ELEN; a surrogate blood-based marker of sputum eosinophilia) index was positive, an exhaled nitric oxide concentration (FENO) ≥ 50 ppb, and an asthma-related peripheral blood eosinophil count ≥ 300 μL

Intervention:

anti-interleukin 5 therapy at any dose

Komparator:

others

Endpunkte:

lung function, asthma exacerbations, asthma control and quality-of-life scores, and adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

PubMed, Embase, the Cochrane Library, and the Chinese Biological Medicine (CBM) database for articles published up to June 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

12 RCTs (3340 patients)

Charakteristika der Population:

- The sample sizes ranged from 20 to 621 subjects.
- Of these, five studies used mepolizumab [7–11], four reslizumab [19–22], and three benralizumab [12, 23, 24].
- Treatment duration ranged from 1 day to 52 weeks and follow-up ranged from 12 to 52 weeks.
- The mean age of patients was 46.8 years old. [...]
- Five studies included severe eosinophilic asthmatics [8–11, 19], three studies included refractory or uncontrolled eosinophilic asthmatics [7, 20, 22], and the remaining studies did not specify asthma severity [12, 21, 23, 24].

Qualität der Studien:

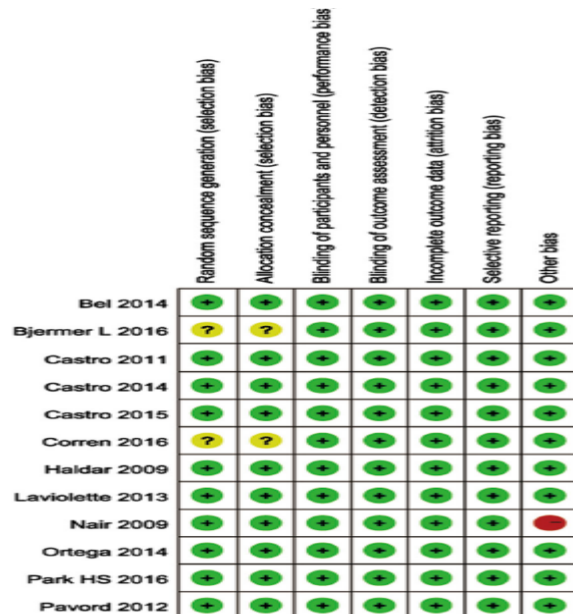


Fig. 8 Risk of bias summary of included studies

Studienergebnisse:

FEV1

- Nine trials reported the data on FEV1.
- Mepolizumab was used in four studies showed significant effect on FEV1 (MD = 0.09; 95 % CI, 0.03 to 0.14; P = 0.002).
- Reslizumab was reported in four studies, also could significantly improve FEV1 (MD=0.15, 95 % CI, 0.09 to 0.22; P < 0.001).
- Benralizumab was used in only one study (MD = 0.14, 95 % CI, 0.02 to 0.26; P = 0.02).
- Overall, anti-interleukin 5 treatment were associated with significant improvements in FEV1 (MD = 0.12; 95 % CI, 0.08 to 0.16; P < 0.001) (Fig. 2), with minimal heterogeneity (I² = 15 %, P = 0.3),

Asthma Quality-of-Life Questionnaire (AQLQ)

- Five trials provided data about AQLQ scores.
- The pooled analysis showed anti-interleukin 5 treatment was associated with a significant increase in AQLQ scores (MD = 0.23; 95 % CI, 0.13–0.34; P < 0.001), with no significant heterogeneity (I² = 0 %; P = 0.81).
- AQLQ scores improved both in
 - o mepolizumab treatment (MD = 0.18; 95 % CI, 0.01–0.36; P = 0.04)
 - o reslizumab (MD = 0.27; 95 % CI, 0.13–0.42; P < 0.001).
 - o Benralizumab only used in one study (MD = 0.21; 95 % CI, –0.12–0.54; P = 0.22).

Asthma Exacerbations

- Six studies were included.
- Overall, compared with placebo, asthma exacerbations risk was significantly decreased with anti-interleukin 5 treatment (RR = 0.52; 95 % CI, 0.46 to 0.59; P < 0.001), and there was no heterogeneity among studies (I² = 0 %, P = 0.5).
- When looking at subgroups, mepolizumab (RR = 0.55; 95 % CI, 0.47 to 0.64; P < 0.001) and reslizumab (RR = 0.46; 95 % CI, 0.37 to 0.58; P < 0.001) were also linked to markedly lower asthma exacerbations.

Adverse Events

- Eight studies mentioned adverse events.
- Anti-interleukin 5 treatment was associated with a trend of lower adverse events incidence (RR = 0.93; 95 % CI, 0.89 to 0.97; P = 0.001), with no heterogeneity (I² = 0 %, P = 0.55).
- In subgroup analysis, however, we found no significant differences in both mepolizumab (RR = 0.96; 95 % CI, 0.9–1.03; P = 0.3) and benralizumab treatment groups (RR = 0.91; 95 % CI, 0.81–1.02; P = 0.09).
- Only treatment with reslizumab was associated with a trend of lower adverse events incidence (RR = 0.92; 95 % CI, 0.87–0.97; P = 0.003)
- The incidence of serious adverse events was low in the antiinterleukin 5 treatment group (1–16 %). Common adverse events were nasopharyngitis, headache, asthma worsening, injection-site reactions and upper respiratory tract infection

- 35) 7.
36) Halder P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, Marshall RP, Bradding P, Green RH, Wardlaw AJ, Pavord ID (2009) Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 360(10):973–984CrossRefPubMedPubMedCentralGoogle Scholar
- 37) 8.
38) Nair P, Pizzichini MMM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, Hargreave FE, O'Byrne PM (2009) Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 360(10):985–993CrossRefPubMedGoogle Scholar
- 39) 9.
40) Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, Ortega HG, Pavord ID (2014) Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 371(13):1189–1197. doi: 10.1056/NEJMoa1403291 CrossRefPubMedGoogle Scholar
- 41) 10.
42) Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, Humbert M, Katz LE, Keene ON, Yancey SW, Chanez P, Investigators M (2014) Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 371(13):1198–1207CrossRefPubMedGoogle Scholar
- 43) 11.
44) Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, Ortega H, Chanez P (2012) Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England) 380(9842):651–659. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X CrossRefGoogle Scholar
- 45) 12.
46) Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, Pizzichini E, Kuna P, Busse WW, Gossage DL, Ward CK, Wu Y, Wang B, Khatry DB, Merwe R, Kolbeck R, Molfino NA, Raible DG (2014) Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor alpha monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med* 2(11):878–890. doi: 10.1016/S2213-2600(14)2970201-2 CrossRefGoogle Scholar
- 47) 19.
48) Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, Wilkins HJ, Henkel T, Nair P (2011) Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 184(10):1125–1132. doi: 10.1164/rccm.201103-0396OC CrossRefPubMedGoogle Scholar
- 49) 20.
50) Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P (2015) Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 3(5):355–366. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9 CrossRefPubMedGoogle Scholar
- 51) 21.
52) Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M (2016) Phase 3 study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts. *Chest*. doi: 10.1016/j.chest.2016.03.018 PubMedCrossRefGoogle Scholar
- 53) 22.
54) Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M (2016) Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study. *Chest*. doi: 10.1016/j.chest.2016.03.032 PubMedCrossRefGoogle Scholar
- 55) 23.
56) Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, Leigh R, Olivenstein R, Katial R, Busse WW, Wenzel S, Wu Y, Datta V, Kolbeck R, Molfino NA (2013) Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 132(5):1086–1096.e1085. doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.020 CrossRefPubMedPubMedCentralGoogle Scholar
- 57) 24.
58) Park HS, Kim MK, Imai N, Nakanishi T, Adachi M, Ohta K (2016) A phase 2a study of benralizumab for patients with eosinophilic asthma in South Korea and Japan. *Int Arch Allergy Immunol* 169(3):135–145. doi: 10.1159/000444799

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, the current meta-analysis indicated that antiinterleukin 5 treatment was well tolerated and could significantly improve FEV₁, quality of life, and reduced asthma exacerbation risk in patients with eosinophilic asthma. Therefore, the humanized anti-interleukin 5 monoclonal antibodies may be effective and safe for eosinophilic asthma. The

results highlight the importance of selection asthma phenotypes could derive clinical benefit from anti-interleukin 5 therapy. Nasopharyngitis was the most frequently reported adverse event in either study involving anti-interleukin 5 treatments, and benralizumab needs more data to support its safety profile.

Li J et al., 2017 [22].

Fragestellung

The efficacy and safety of reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: A systematic review and meta-analysis

Methodik

Population:

inadequately controlled, eosinophilic asthma

Intervention vs Komparator:

Reslizumab vs. others

Endpunkte:

Asthma exacerbation, a forced expiratory volume in 1 s (FEV1), Asthma Control Questionnaire (ACQ) score, blood eosinophil counts, the proportion of individuals who withdrawn due to adverse event (AE) and Upper respiratory AEs.

Recherche/Suchzeitraum:

Medline, Embase and Cochrane Controlled Trials Register databases until May 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

4 articles [16–19], reporting data from a total of 5 RCTs that compared reslizumab with placebo

Charakteristika der Population:

Table 1. Study and patient characteristics.

Study	Therapy in experimental group	Therapy in control group	Country	Sample size		Administration method	Duration of treatment	Dosage (mg)	Inclusion population
				Experimental	Control				
Castro M 2015 [16]	Reslizumab	Placebo	Asia, Australia, North America, South America, South Africa, and Europe	245/232	244/232	intravenous	16 weeks	(3.0 mg/kg)	Patients aged 12–75 with at least one blood eosinophil count of 400 cells per μ L or higher and inadequately controlled asthma
Castro M 2011 [17]	Reslizumab	Placebo	United States and Canada	53	53	intravenous	15 weeks	(3.0 mg/kg)	Patients aged 18–75 with asthma was poorly controlled associated with induced sputum eosinophils of 3% or more
Corren J 2016 [18]	Reslizumab	Placebo	United States	77	19	intravenous	16 weeks	(3.0 mg/kg)	Patients aged 18–65 years with asthma inadequately controlled
Bjerner L 2016 [19]	Reslizumab	Placebo	Sweden	106	105	Intravenous	16 weeks	(3.0 mg/kg)	Patients aged 12–75 years with inadequately controlled asthma and had at least one blood eosinophil count of ≥ 400 cells/ μ L

Qualität der Studien:

Table 2. Quality assessment of individual study.

Study	Allocation sequence generation	Allocation concealment	Blinding	Loss to follow-up	Calculation of sample size	Statistical analysis	ITT analysis	Level of quality
Castro M 2015 [16]	A	A	A	7	YES	analysis of covariance	YES	A
Castro M 2011 [17]	A	A	A	0	YES	analysis of covariance	YES	A
Corren J 2016 [18]	A	A	A	1	YES	linear regression analysis	NO	A
Bjerner L 2016 [19]	A	A	A	3	YES	stratified Cochran-Mantel-Haenszel test	NO	A

Note. A - all quality criteria met (adequate): low risk of bias. B - one or more of the quality criteria only partly met (unclear): moderate risk of bias. C - one or more criteria not met (inadequate or not used): high risk of bias.

Studienergebnisse:

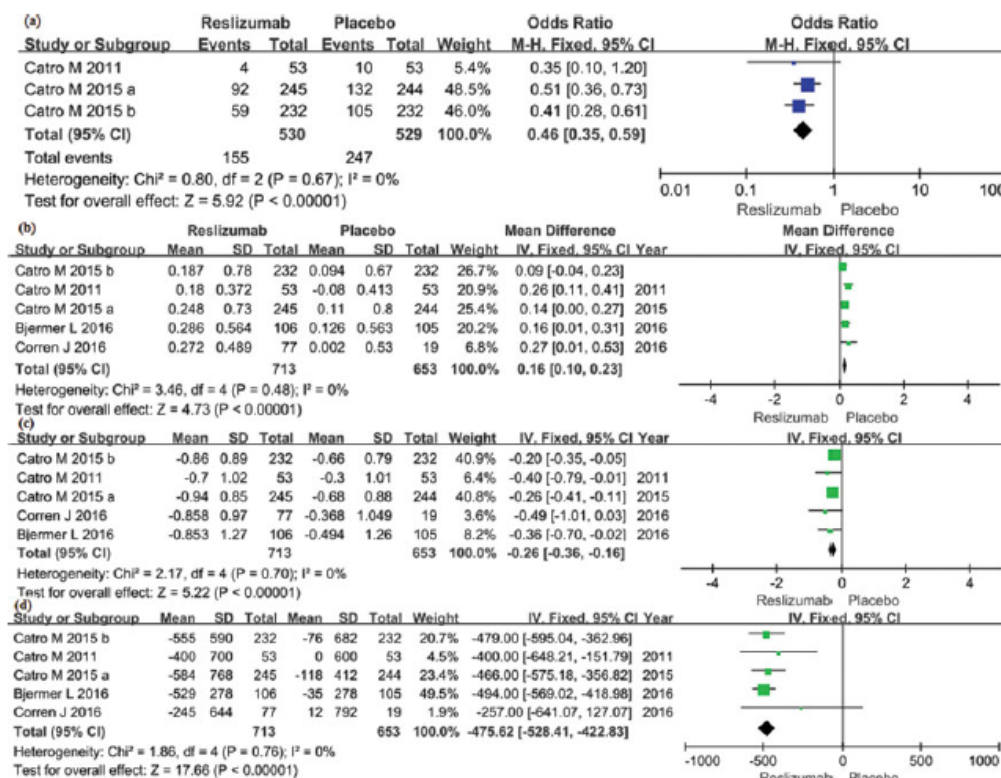


Figure 3. Forest plots showing changes in (a) asthma exacerbation, (b) FEV₁, (c) ACQ score and (d) blood eosinophil counts in the treatment studies. FEV₁: a forced expiratory volume in 1 second; ACQ: Asthma Control Questionnaire; SD: standard deviation, IV: inverse variance; CI: confidence interval, MH: mantel haenszel.

The proportion of individuals who withdrawn due to AE

- Five RCTs included the proportion of individuals who withdrawn due to AE data representing a cohort of 1365 participants (713 in the reslizumab group and 652 in the placebo group)
- The fixed-effects estimate of the OR was 0.86, and the 95% CI was 0.68 to 1.10 ($p = 0.24$). The result suggests that reslizumab and placebo were similar in terms of the incidence of withdrawn due to AE.

Upper respiratory AEs

- Five RCTs included the upper respiratory AEs data representing a cohort of 1365 participants (713 in the reslizumab group and 652 in the placebo group).
- The heterogeneity test showed $P = 0.94$, so we adopted the fixed-effects model (Figure 4), the OR was 0.67, and the 95% CI was 0.38 to 1.17 ($p = 0.16$).
- The result suggests that reslizumab and placebo were similar in terms of the incidence of upper respiratory AEs.

16. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, 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. *Lancet Respir Med* 2015;3(5):355–66.

17. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am Respir Crit Care Med* 2011;184(10):1125–32.

18. 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*. in press.

19. Bjerner 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*. in press.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This meta-analysis indicates reslizumab to be an effective and safe treatment for eosinophilic asthma.

Rodrigo GJ et al., 2017 [28].

Efficacy and safety of tiotropium in school-age children with moderate-to-severe symptomatic asthma: A systematic review

Fragestellung

The aim of this systematic review was to perform the first assessment of the efficacy, safety, and tolerability of tiotropium delivered through Respimat® inhaler in children aged 6-11 years with symptomatic asthma.

Methodik

Population:

- school-age children (6-11 years old) with symptomatic stable asthma receiving maintenance therapy with ICS alone or ICS plus one or more controller medications (eg, LABAs or leukotriene receptor antagonists [LTRAs])

Intervention:

- Tiotropium

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- pulmonary function ([FEV₁] within 3 h after dosing [FEV₁ (0-3 h)] or trough FEV₁ measured at the end of the dosing interval), rescue medication use (puffs/day/ night), asthma control (Asthma Control Questionnaire 7 [ACQ-7] total score, 13) or ACQ-7 responder rate, asthma, and withdrawals (total and due to adverse events [AEs]), and
- safety (AEs and serious AEs [SAEs]) as secondary outcomes.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, CINAHL, SCOPUS, and the Cochrane Controlled Trials Register (CENTRAL) (until April 2017)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 RCTs including around 900 Patients
- included RCTs were all three arm trials with two different doses of tiotropium compared with placebo (OD tiotropium 2.5 and 5 µg) and were therefore included in the treated set for pooled efficacy and safety analysis.

Study	Design	Duration (weeks)	Randomized patients, n (% female)	Mean Age (range), years	Mean baseline FEV ₁ , %predicted	Concomitant medications	Primary outcome	Comparisons of interest
Vogelberg ²⁰	Phase II, R, DB, PC, incomplete CO	4	101 (32)	8.8 (6-11)	80	ICS (medium dose) (100% patients) LTRA (46%)	FEV1 peak	OD TIO 5 µg Respimat® vs PL, OD TIO 2.5 µg Respimat® vs PL
Szeffler ²¹	Phase III, R, DB, PC, PG	12	401 (30)	9.0 (6-11)	80	ICS (high dose) (100% patients) LABA (78% patients) LTRA (85%)	FEV1 peak	OD TIO 5 µg Respimat® vs PL, OD TIO 2.5 µg Respimat® vs PL
NCT01634139 ²²	Phase III, R, DB, PC, PG	48	401 (34)	8.9 (6-11)	78	ICS (medium dose) (100% patients) LABA or LTRA	FEV1 peak	OD TIO 5 µg Respimat® vs PL, OD TIO 2.5 µg Respimat® vs PL

CO, crossover; ICS, inhaled corticosteroids; DB, double-blinded; FEV₁, forced volume in the first second; LTRA, leukotriene receptor antagonist; OD, once daily; PC, placebo-controlled; PG, parallel group; PL, placebo; R, randomized; TIO, tiotropium; LABA, long-acting beta-agonist.

Charakteristika der Population:

- The three studies included moderate-to- severe asthmatics receiving OD tiotropium added to ICS (medium or high dose) plus one or two controllers (LABAs or LTRAs) vs placebo

Qualität der Studien:

TABLE 2 Risk of bias of the eligible studies

Source	Sequence generation	Allocation concealment	Data collection blinded	Complete outcome data	Selective outcome reporting
Vogelberg ²⁰	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Szeffler ²¹	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
NCT01634139 ²²	Low risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk

- Two of three studies had low risk of bias across the five domains of the Cochrane instrument

Studienergebnisse:

- FEV1: The analysis of data indicated that tiotropium was associated with significant improvements in FEV1 peak (mean change from baseline) by 102 mL (P<.0001) and FEV1 trough by 82 mL (P<.0001) compared with placebo
- ACQ-7: Tiotropium significantly increase the rate of ACQ-7 responders (defined as a change from trial baseline ≥ 0.5 points) compared with placebo (82.2% vs 75.4%, NNTB=15, P=.04)
- Asthma exacerbations: tiotropium treatment was associated with a significantly decreased risk of exacerbation (number of patients with at least one episode of asthma exacerbation) in comparison with placebo (29.1% vs 39.8%, with a NNTB of 10, P=.002).
- Finally, there were no significant differences in rescue medication use (day and night-time), withdrawals, withdrawals due to AEs, AEs (43.3% vs 47.5%), and SAEs (1.4% vs 2.3%). None of the three studies showed an increase in the rate of AEs or SAEs compared to placebo. Again, both doses of tiotropium resulted in equivalent effects on different outcomes.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, this systematic review suggests that OD tiotropium Respimat® is efficacious and well tolerated as an add-on to ICS plus one or more controller medications for school-age children with symptomatic asthma. Major benefits are concentrated in lung function, and available data suggest a possible advantage of the OD 5 µg dose over OD 2.5 µg.

Wang FP et al., 2016 [34].

Efficacy and Safety of Anti-Interleukin- Therapy in Patients with Asthma A Systematic Review and Meta-Analysis

Fragestellung

We conducted a meta-analysis of randomized, controlled trials (RCTs) to assess whether anti-IL-5 monoclonal antibodies therapy is safe and effective in patients (more than 12 years) with asthma.

Methodik

Population:

adults/adolescents (12 years) with diagnosis of asthma

Intervention:

anti-interleukin-5 monoclonal antibody therapy at any dose

Komparator:

placebo-controlled or standard therapy

Endpunkte:

Primary outcomes: lung function [first second forced expiratory volume (FEV1), FEV1% of predicted value, peak expiratory flow (PEF), histamine PC20], the Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) scores, and asthma exacerbation

Secondary outcomes: adverse events and efficacy outcomes [blood eosinophil count, sputum eosinophils (%), short-acting β -agonist (SABA) rescue use].

Recherche/Suchzeitraum:

PubMed, Embase, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) were searched for articles published from 1946 to October 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

20 RCTs

Charakteristika der Population:

Sample sizes ranged from 19 to 1306 subjects.

Nine, five, and six trials used mepolizumab [18-26], reslizumab [27-31], and benralizumab [32-37], respectively.

Treatment duration ranged from 1 day to 56 weeks and follow-up ranged from 12 to 56 weeks.

Nine studies involved patients with severe/refractory asthma [22-28, 36, 37]; four studies included patients with mild, mild to moderate, or moderate asthma [18-21]; the remaining studies did not specify asthma severity [29±35]. Corren et al. [30] and Castro et al. [33] studied patients with noneosinophilic asthma.

Qualität der Studien:

Most trials had low risk of bias across the six domains. The allocation sequence was adequately generated and concealed in fourteen trials, [22±29, 32±37]. The randomization techniques included computer generated randomization codes and minimization. The remaining trials did not report the method used, and we were unable to obtain this information. All but one study was described as double-blinded [20]. Almost all RCTs reported complete outcome data, only one trial reported on attrition insufficiently [27].

Studienergebnisse:

Subgroup analysis of asthma exacerbation and FEV₁ in RCTs.

Stratification	asthma exacerbation				FEV ₁			
	No. of Patients (Studies)	RR(95% CI)	P Value	I ² , %	No. of Patients (Studies)	MD(95% CI)	P Value	I ² , %
Subgroup analysis								
Effects model								
random-effects model	6072(13)	0.66(0.59–0.73)	<0.001	51	6725(14)	0.09(0.06–0.12)	<0.001	10
fixed effects model	6072(13)	0.63(0.59–0.67)	<0.001	51	6725(14)	0.09(0.06–0.12)	<0.001	10
Asthma severity								
mild or moderate asthma	362(1)	0.85(0.51–1.43)	0.55	...	365(2)	-0.02(-0.2–0.15)	0.8	0
severe asthma	4090(8)	0.59(0.53–0.65)	<0.001	23	3901(7)	0.11(0.07–0.14)	<0.001	35
mixed asthma	1620(4)	0.73(0.65–0.82)	<0.001	18	2459(5)	0.08(0.04–0.12)	<0.001	0

Studies including patients with severe/refractory asthma

- 59) 22. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2009; 360(10):973±84. doi: 10.1056/NEJMoa0808991
- 60) 23. Nair P, Pizzichini MMM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med*. 2009; 360(10):985±93. doi: 10.1056/NEJMoa0805435
- 61) 24. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2012; 380 (9842):651±9. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X
- 62) 25. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoidsparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014; 371(13):1189±97. doi: 10.1056/NEJMoa1403291
- 63) 26. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014; 371(13):1198±207. doi: 10.1056/NEJMoa1403290 PMID: 25199059.
- 64) 27. Kips JC, O'Connor BJ, Langley SJ, Woodcock A, Kerstjens HA, Postma DS, et al. Effect of SCH55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167(12):1655±9. Epub 2003/03/22. doi: 10.1164/rccm.200206-525OC PMID: 12649124.
- 65) 28. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184 (10):1125±32. Epub 2011/08/20. doi: 10.1164/rccm.201103-0396OC PMID: 21852542.
- 66) Bleecker ER, FitzGerald JM, Chaney P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroid and long-acting beta₂-agonists (SIRIOCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1 PMID: 27609408.
- 67) 37. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8 PMID: 27609406.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our study indicates that anti-interleukin-5 therapy is safe and may reduce asthma exacerbation risk, slightly improve FEV₁, FEV₁%, and quality of life; and decrease blood and sputum eosinophil levels, although PEF, PC20 were not improved or SABA rescue use reduced. Anti-interleukin-5 therapy may therefore be beneficial as adjunct asthma therapy, particularly in severe and eosinophilic asthma.

3.4 Leitlinien

Bundesärztekammer (BÄK), 2020 [6].

Leitlinienreport. 2020 [7].

Nationale VersorgungsLeitlinie 4. Auflage, 2020 Asthma – Langfassung

Leitlinienorganisation/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

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

Dazu gehören ein multidisziplinäres Gremium, in dem alle an der Versorgung beteiligten Fachgruppen und -disziplinen vertreten sind, ein transparentes Management von Interessenkonflikten, die systematische Recherche und Bewertung der Evidenz zu allen relevanten Fragestellungen sowie ein strukturierter, formaler Konsensprozess. Detaillierte Angaben zu dem methodischen Vorgehen sowie zu der Organisation des NVL-Programms sind im Leitlinienreport zur 4. Auflage der NVL Asthma beschrieben [7].

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

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

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

Recherche/Suchzeitraum:

Grundlegend

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

Eine zusätzliche systematische Recherche erfolgte:

- bei weit zurückliegenden Suchzeiträumen in den identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten (z. B. komplementäre und alternative Therapie);

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

LoE

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

GoR

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

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

Empfehlungen

Definition schweres Asthma

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
1-1 ERWACHSENE Bei Erwachsenen liegt ein schweres Asthma vor, wenn unter Therapie mit inhalativen Corticosteroiden (ICS) in Höchstdosis (siehe Tabelle 6) und mindestens einem zusätzlichen Langzeitmedikament (Langwirkendes Beta-2-Sympathomimetikum oder Montelukast) oder oralen Corticosteroiden (OCS) > 6 Monate/Jahr mindestens einer der folgenden Punkte zutrifft bzw. bei Reduktion der Therapie zutreffen würde: • Atemwegsobstruktion: FEV1 < 80% des Sollwertes (FEV1/FVC < LLN); • häufige Exazerbationen: ≥ 2 corticosteroidpflichtige Exazerbationen in den letzten 12 Monaten; • schwere Exazerbationen: ≥ 1 Exazerbation mit stationärer Behandlung oder Beatmung in den letzten 12 Monaten; • teilweise kontrolliertes oder unkontrolliertes Asthma (siehe Abbildung 2).	Statement

Stufenschema

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

4.5.1 Therapieintensivierung

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-8 Falls keine Asthmakontrolle mit der Therapie erzielt wird, sollen zunächst verschiedene Aspekte berücksichtigt werden, bevor die Therapie intensiviert wird: • Überprüfung der Inhalationstechnik (Vorführung durch den Patienten); • Überprüfung des Schulungsbedarfes; • Kontrolle der Therapieadhärenz; • Allergie- und Umweltkontrolle; • Beachtung von Komorbiditäten; • Beachtung aggravierender Faktoren; • Überprüfung der Diagnose Asthma. (siehe Abbildung 6)	↑↑
4-9 Bei unkontrolliertem Asthma soll eine Intensivierung der Therapie den Stufenschemata folgend empfohlen werden.	↑↑
4-10 Bei teilweise kontrolliertem Asthma sollte eine Intensivierung der Therapie den Stufenschemata folgend erwogen werden.	↑
4-11 Nach einer Intensivierung der Langzeittherapie gemäß Stufenschemata soll die Asthmakontrolle innerhalb von drei Monaten überprüft werden.	↑↑



Abbildung 4: Medikamentöses Stufenschema | ERWACHSENE

			Stufe 5	
Stufe 1 Bedarfstherapie: Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol ¹ oder SABA 				

4.8.4 Stufe 4 | ERWACHSENE

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs- grad
4-29 ERWACHSENE Bei Erwachsenen soll in Stufe 4 bevorzugt die Kombination aus einem ICS im mitt- leren oder hohen Dosissbereich und einem LABA angewandt werden.	

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

Alternative in begründeten Fällen in Stufe 4 bei Erwachsenen

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

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

4.8.6 Stufe 5 | ERWACHSENE

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

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

4.8.6.2 Omalizumab

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-34 ERWACHSENE Ein Therapieversuch mit Omalizumab für mindestens vier Monate soll bei Erwachsenen in Stufe 5 empfohlen werden, wenn folgende Kriterien vorliegen: • schweres IgE-vermitteltes allergisches Asthma und • positiver Hauttest oder in-vitro Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen und • IgE-Serumkonzentration unter Berücksichtigung des Körpergewichts im therapierbaren Bereich und • erfolgte Eliminierung vermeidbarer Allergenexpositionen.	

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

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

4.8.6.3 Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-35 ERWACHSENE Ein Therapieversuch mit Mepolizumab, Reslizumab oder Benralizumab für mindestens vier Monate sollte bei Erwachsenen in Stufe 5 erwogen werden, wenn folgende Kriterien vorliegen: • schweres eosinophiles Asthma und • zweimaliger Nachweis einer Konzentration von > 300 Eosinophilen pro μl Blut außerhalb von Exazerbationen in den vergangenen zwei Jahren.	↑↑

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

4.8.6.4 Dupilumab

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-36 ERWACHSENE Ein Therapieversuch mit Dupilumab für mindestens vier Monate sollte bei Erwachsenen in Stufe 5 erwogen werden, wenn folgende Kriterien vorliegen: • schweres eosinophiles Asthma und zweimaliger Nachweis einer Konzentration von > 300 Eosinophilen pro μl Blut außerhalb von Exazerbationen in den vergangenen zwei Jahren oder • zweimaliger Nachweis einer erhöhten FeNO-Konzentration (> 25 ppb).	↑↑

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

4.8.6.6 Orale Corticosteroide

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

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

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



Abbildung 5: Medikamentöses Stufenschema | KINDER UND JUGENDLICHE

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

4.8.5 Stufe 4 | KINDER UND JUGENDLICHE

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

4.8.7 Stufe 5 | KINDER UND JUGENDLICHE

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

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

4.8.8.2 Omalizumab

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-49 KINDER UND JUGENDLICHE Ein Therapieversuch mit Omalizumab für mindestens vier Monate soll bei Kindern ab sechs Jahren sowie Jugendlichen ab Stufe 6 empfohlen werden, wenn folgende Kriterien vorliegen: • schweres IgE-vermitteltes allergisches Asthma und • positiver Hauttest oder in-vitro Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen und • IgE-Serumkonzentration unter Berücksichtigung des Körpergewichts im therapierbaren Bereich und • erfolgte Eliminierung vermeidbarer Allergenexpositionen.	↑↑

4.8.8.3 Mepolizumab

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

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

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

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

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

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

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

4.8.8.4 Dupilumab

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

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

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

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

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

4.8.8.6 Systemische Corticosteroide

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

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

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2017 [26].

Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

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

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

Recherche/Suchzeitraum:

- 09/2016

LoE/GoR

Overall quality of outcome evidence in GRADE

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

Empfehlungen

Pharmacological treatment pathway for adults (aged 17 and over)

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

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

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

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

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

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

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

- increasing the ICS to a high maintenance dose (this should only be offered as part of a fixed-dose regimen, with a SABA used as a reliever therapy) or

- a trial of an additional drug (for example, a long-acting muscarinic receptor antagonist or theophylline) or
- seeking advice from a healthcare professional with expertise in asthma. [2017]

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

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

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

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

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

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

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

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

MART

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

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

GINA – Global Initiative for Asthma

Global strategy for asthma management and prevention (2020 update)

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;

- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE

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

GoR

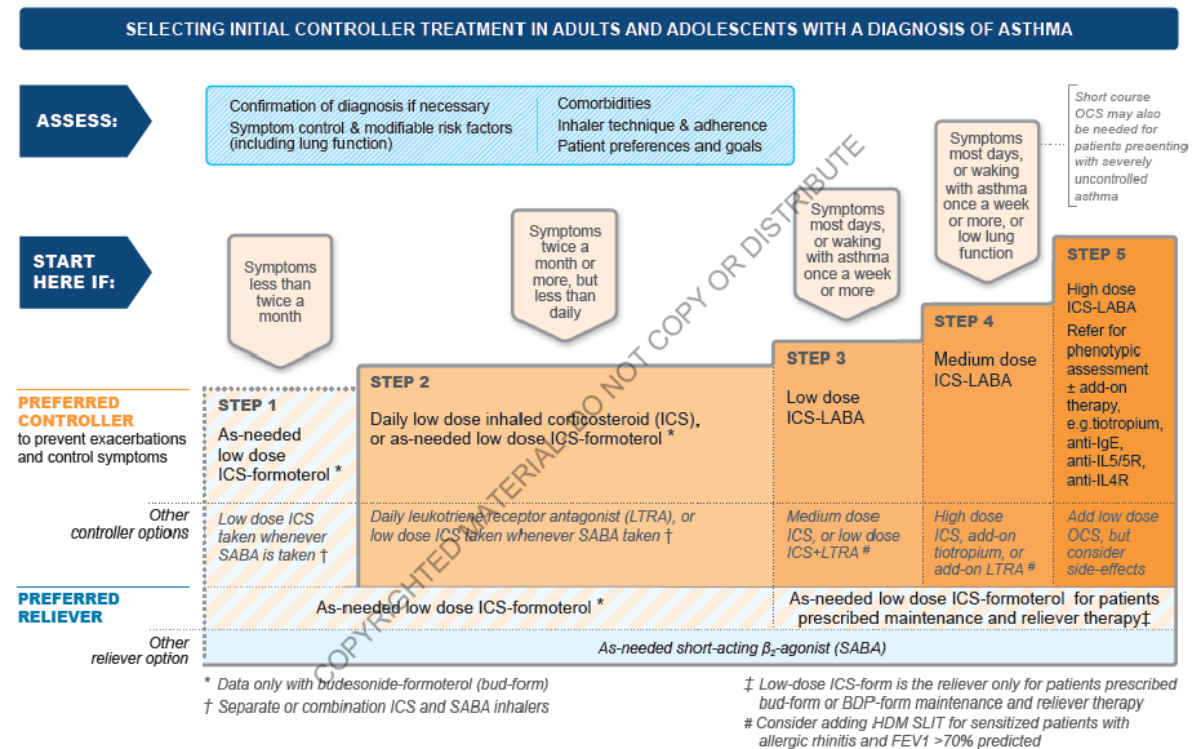
- keine Angabe des GoR.

Sonstige methodische Hinweise

/

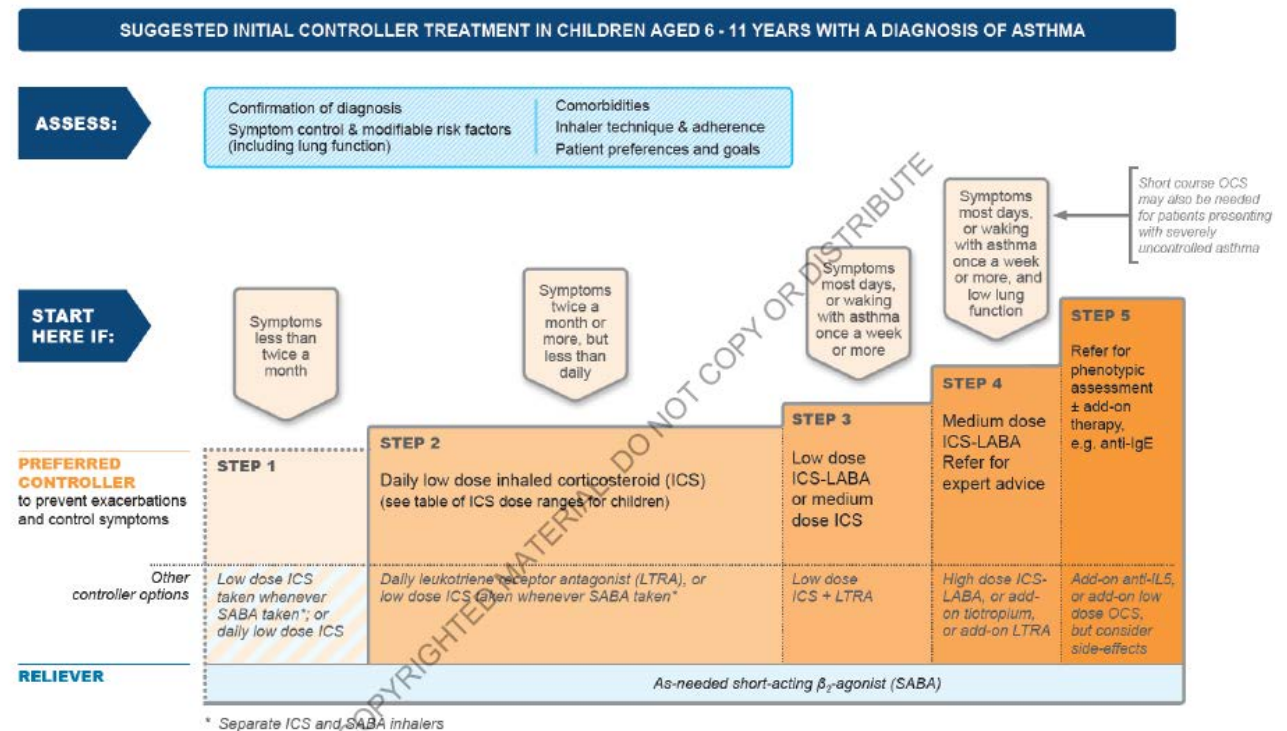
Empfehlungen

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



HDM: house dust mite; ICS: inhaled corticosteroid; LABA: long-acting beta₂-agonist; LTRA: leukotriene receptor antagonist; OCS: oral corticosteroids; SABA: short-acting beta₂-agonist; SLIT: sublingual immunotherapy

Box 3-4D. Selecting initial controller treatment in children aged 6–11 years with a diagnosis of asthma



ICS: inhaled corticosteroid; LABA: long-acting beta₂-agonist; LTRA: leukotriene receptor antagonist; OCS: oral corticosteroids; SABA: short-acting beta₂-agonist

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

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

Preferred Step 4 controller options for adults and adolescents

- The selection of Step 4 treatment depends on the prior selection at Step 3. Before stepping up, check for common problems such as incorrect inhaler technique, poor adherence, and environmental exposures, and confirm that the symptoms are due to asthma (Box 2-4, p.40).
- For adult and adolescent patients with ≥ 1 exacerbations in the previous year, combination low dose ICS-formoterol as maintenance and reliever treatment is more effective in reducing exacerbations than the same dose of maintenance ICS-LABA or higher doses of ICS223 (Evidence A). This regimen can be prescribed with low dose budesonide-formoterol or beclometasone-formoterol as in Step 3; the maintenance dose may be increased to medium if necessary. Based on product information, the maximum recommended total dose of formoterol in a single day is 48mcg (for beclometasoneformoterol) or 72mcg (for budesonide-formoterol).
- Alternatively, for patients taking low dose maintenance ICS-LABA with as-needed SABA, whose asthma is not adequately controlled, treatment may be increased to medium dose ICS-LABA158 (Evidence B); combination ICS-LABA medications are as for Step 3.

Other Step 4 controller options for adults and adolescents

- Tiotropium (long-acting muscarinic antagonist) by mist inhaler may be used as add-on therapy in patients aged 6 years and older; it modestly improves lung function^{235,236} (Evidence A) and modestly reduces exacerbations.²³⁵⁻²³⁷ In Step 4, there is insufficient evidence to support ICS+tiotropium over ICS-LABA combination.²³⁷
- For adult patients with allergic rhinitis and sensitization to house dust mite, with suboptimally controlled asthma despite low-high dose ICS, consider adding sublingual allergen immunotherapy (SLIT), provided FEV1 is $>70\%$ predicted.^{225,226} (see p.68).
- For medium or high dose budesonide, efficacy may be improved with dosing four times daily^{238,239} (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}240-244 (Evidence A), or low dose sustained-release theophylline²⁰⁸ (Evidence B). See note above about the FDA warning for montelukast.²⁰⁵

STEP 5: Preferred option: Refer for phenotypic assessment and consideration of add-on treatment (adults, adolescents and children)

- Patients of any age with persistent symptoms or exacerbations despite correct inhaler technique and good adherence with Step 4 treatment and in whom other controller options have been considered, should be referred to a specialist with expertise in investigation and management of severe asthma¹³⁸ (Evidence D).
- In severe asthma, as in mild-moderate asthma,²⁴⁵ participants in randomized controlled trials may not be representative of patients seen in clinical practice. For example, a registry study found that over 80% of patients with severe asthma would have been excluded from recent studies evaluating biologic therapy.²⁴⁶
- The GINA Pocket Guide and decision tree on Diagnosis and Management of difficult-to-treat and severe asthma in adolescent and adult patients are included in Chapter 3E (p.94). Treatment options that may be considered after optimization of existing therapy may include the following (always check local eligibility and payer criteria):
- Combination high dose ICS-LABA: this may be considered in adults and adolescents, but the increase in ICS dose generally provides little additional benefit^{122,130,228} (Evidence A), and there is an increased risk of side-effects, including adrenal suppression.²⁴⁷ 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^{208,243} Evidence B).

- o Add-on tiotropium (long-acting muscarinic antagonist) in patients aged ≥ 6 years whose asthma is not well controlled with ICS-LABA. Add-on tiotropium (mostly 5 μ g once daily by mist inhaler) modestly improves lung function (Evidence A) and modestly increases the time to severe exacerbation requiring oral corticosteroids (Evidence B).^{236,237} Results with other LAMA preparations are awaited.²³⁶
- o Add-on azithromycin (three times a week) for adult patients with persistent symptomatic asthma despite moderate-high dose ICS and LABA reduced asthma exacerbations in eosinophilic²⁴⁸ and non-eosinophilic asthma^{248,249} (Evidence B) and improved asthma-related quality of life^{248,249} (Evidence B). Diarrhea was more common.²⁴⁸ Since macrolides such as azithromycin can cause ototoxicity and cardiac arrhythmia, asthma patients with hearing impairment²⁴⁸ or abnormal prolongation of the corrected QT interval^{248,249} were excluded from the studies. Before considering add-on therapy with azithromycin in adult patients with uncontrolled or severe asthma, ECG should be checked for long QTc, sputum should be checked for atypical mycobacteria, and the risk of increasing antimicrobial resistance at the patient and the population level should be taken into account. Treatment for at least 6 months is suggested, as a clear benefit was not seen by 3 months. There is no clear evidence about how long treatment should be continued.
- o Add-on anti-immunoglobulin E (anti-IgE) (omalizumab) treatment: for patients aged ≥ 6 years with moderate or severe allergic asthma that is uncontrolled on Step 4–5 treatment^{250,251} (Evidence A).
- o Add-on anti-interleukin-5/5R treatment (subcutaneous mepolizumab for patients aged ≥ 6 years; intravenous reslizumab for ages ≥ 18 years) or anti-interleukin 5 receptor treatment (subcutaneous benralizumab for ages ≥ 12 years), with severe eosinophilic asthma that is uncontrolled on Step 4–5 treatment (Evidence A).^{252–256} Efficacy data for mepolizumab in children 6–11 years are limited to one very small open label uncontrolled study.²⁵⁷
- o Add-on anti-interleukin-4R α treatment (subcutaneous dupilumab) for patients aged ≥ 12 years with severe Type 2 asthma, or requiring treatment with maintenance OCS (Evidence A).^{258–260}
- o Sputum-guided treatment: for adults with persisting symptoms and/or exacerbations despite high dose ICS or ICS-LABA, treatment may be adjusted based on eosinophilia ($>3\%$) in induced sputum. In severe asthma, this strategy leads to reduced exacerbations and/or lower doses of ICS¹⁶¹ (Evidence A).
- o Add-on treatment with bronchial thermoplasty: may be considered for some adult patients with severe asthma^{138,261} (Evidence B). Evidence is limited and in selected patients (see p.69). The long-term effects compared with control patients, including for lung function, are not known.
- o Add-on low dose oral corticosteroids (≤ 7.5 mg/day prednisone equivalent): may be effective for some adults with severe asthma¹³⁸ (Evidence D), but are often associated with substantial side effects^{262,263} (Evidence A). They should only be considered for adults with poor symptom control and/or frequent exacerbations despite good inhaler technique and adherence with Step 4 treatment, and after exclusion of other contributory factors and other add-on treatments including biologics where available and affordable. Patients should be counseled about potential side-effects.²⁶³ 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).²⁶⁴

PART E. DIFFICULT-TO-TREAT AND SEVERE ASTHMA IN ADULTS AND ADOLESCENTS

KEY POINTS

What are difficult to treat and severe asthma?

- Difficult-to-treat asthma is asthma that is uncontrolled despite GINA Step 4 or 5 treatment or that requires such treatment to maintain good symptom control and reduce exacerbations. It does not mean a 'difficult patient'.
- Severe asthma is asthma that is uncontrolled despite adherence with maximal optimized Step 4 or Step 5 therapy and treatment of contributory factors, or that worsens when high dose treatment is decreased. Approximately 3–10% of people with asthma have severe asthma.
- Severe asthma places a large physical, mental, emotional, social and economic burden on patients.

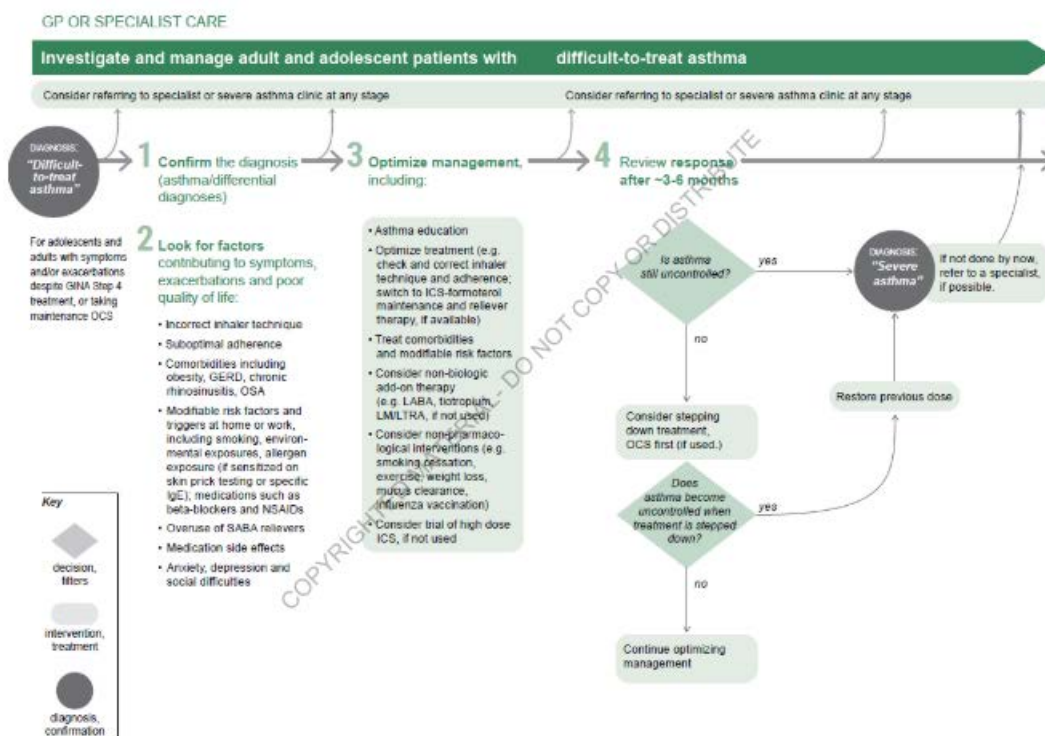
How should these patients be assessed?

- Assess all patients with difficult to treat asthma to confirm the diagnosis of asthma, and to identify and manage factors that may be contributing to symptoms, poor quality of life, or exacerbations.
- Refer for expert advice at any stage, or if asthma does not improve in response to optimizing treatment.
- For patients with persistent symptoms and/or exacerbations despite high dose ICS, the clinical or inflammatory phenotype should be assessed, as this may guide the selection of add-on treatment.

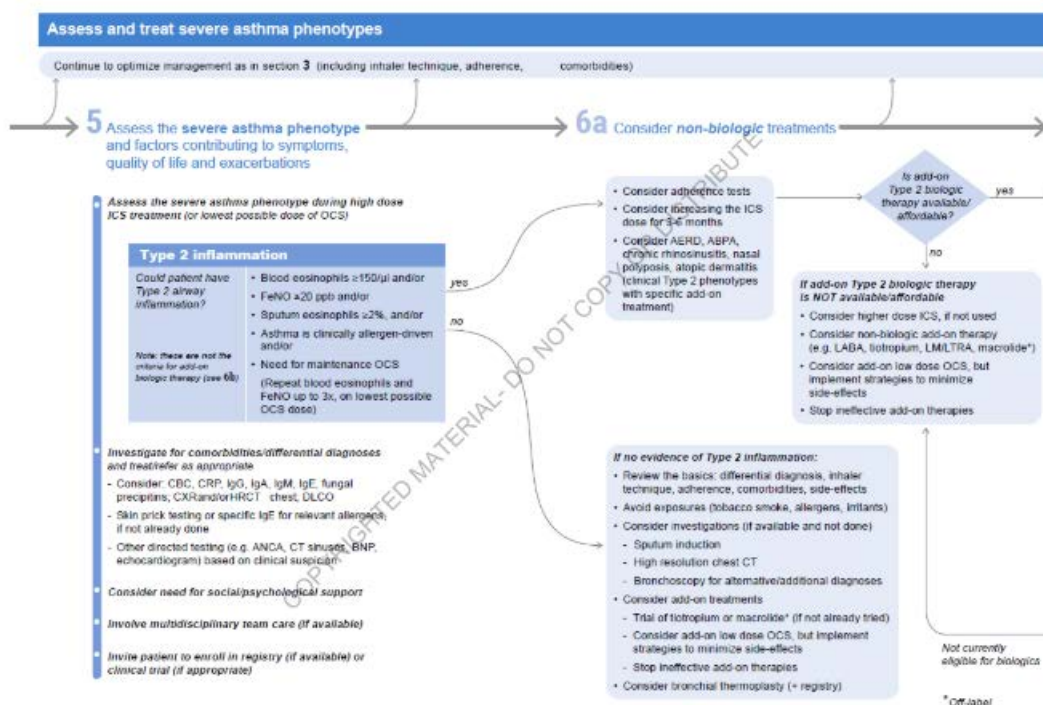
Management of severe asthma

- Add-on treatments for severe asthma include tiotropium, LTRA and low dose macrolides, and biologic agents for severe allergic or severe Type 2 asthma. Maintenance OCS should be avoided if other options are available, because of its serious side-effects.
- Assess the response to any add-on treatment, stop ineffective treatments, and consider other options.
- Utilize specialist multidisciplinary team care for severe asthma, if available.
- For patients with severe asthma, continue to optimize patient care in collaboration with the primary care clinician, and taking into account the patient's social and emotional needs.
- Invite patients with severe asthma to enrol in a registry or clinical trial, if available and relevant, to help fill evidence gaps.

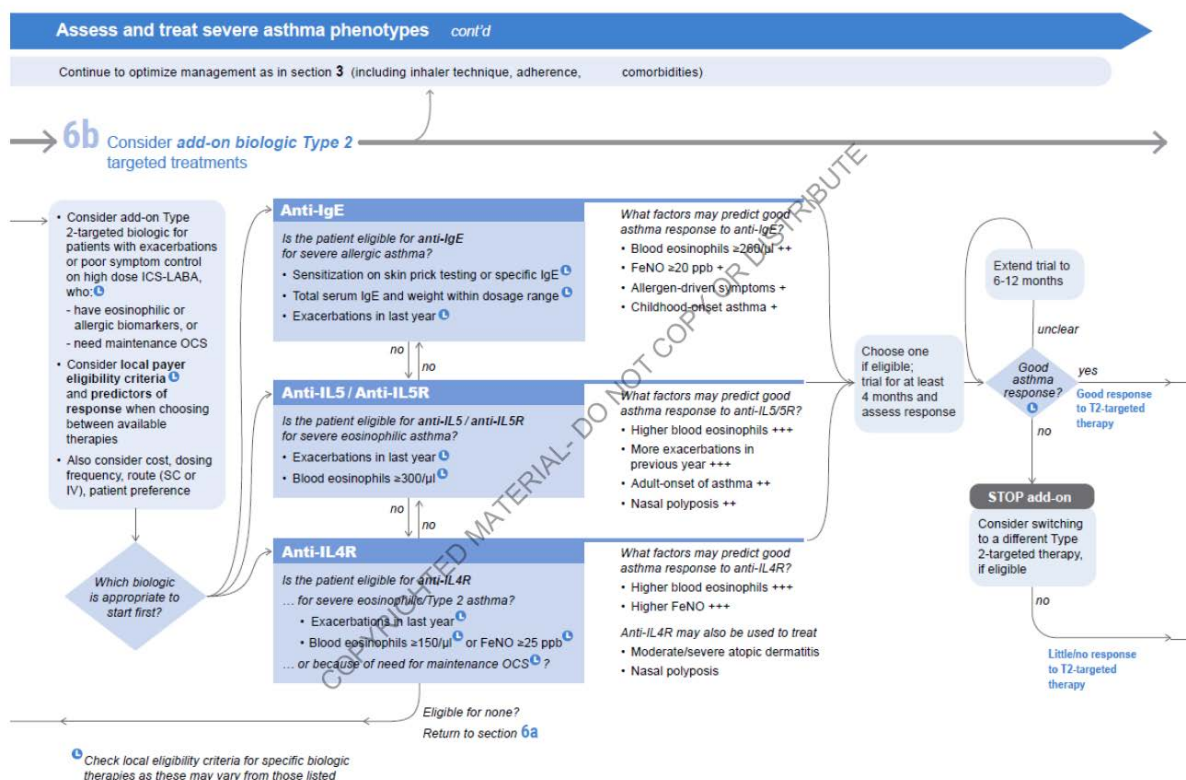
Box 3-16A. Decision tree – Investigate and manage adult and adolescent patients with difficult-to-treat asthma



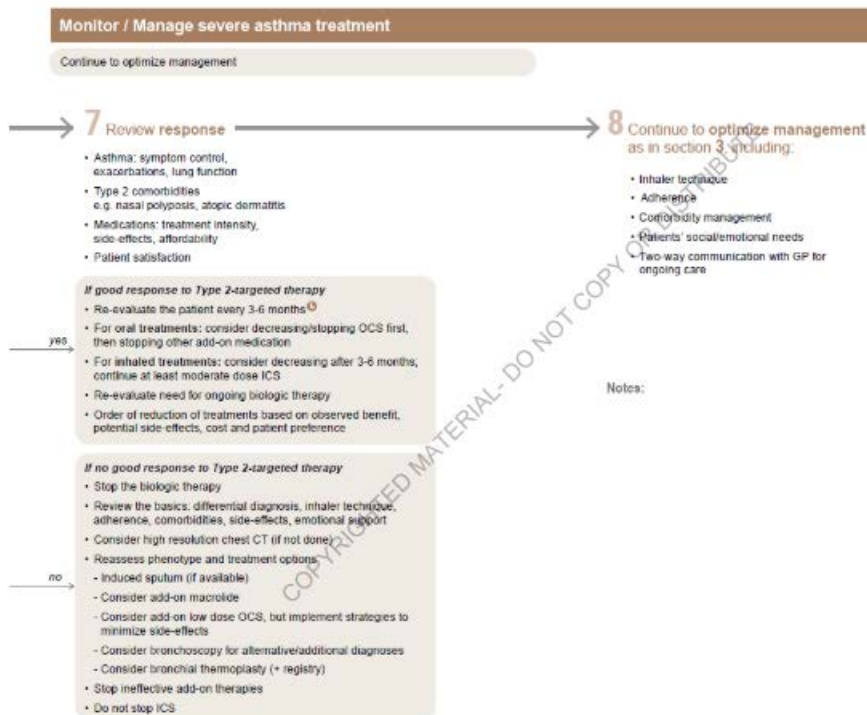
Box 3-16B. Decision tree – assess and treat severe asthma phenotypes



Box 3-16C. Decision tree – consider add-on biologic Type 2 targeted treatments



Box 3-16D. Decision tree – monitor and manage severe asthma treatment



SIGN, 2019 [30].

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) in Kooperation mit British Thoracic Society
British guideline on the management of asthma

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The guideline considers asthma management in all patients with a diagnosis of asthma, although there is less evidence available for people at either age extreme.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; A systematic review of the literature was carried out using an explicit search strategy devised by a SIGN Evidence and Information Scientist. Databases searched include Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO and the Cochrane Library. Internet searches were carried out on various websites including the US National Guidelines Clearinghouse. The main searches were supplemented by material identified by individual members of the development group. Each of the selected papers was evaluated by two members of the group using standard SIGN methodological checklists before conclusions were considered as evidence.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; The evidence base for this guideline was synthesised in accordance with SIGN methodology.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Update: Between 2004 and 2012 sections within the guideline were updated annually. Subsequently, updating moved to a biennial basis, beginning with the 2014 update. This edition of the guideline was issued in 2019. All updates were published on the BTS and SIGN websites. A list of the key questions addressed in this update is given in Annex 1. Any updates to the guideline in the period between scheduled updates will be noted on the SIGN and BTS websites.

Recherche/Suchzeitraum:

Section 7 Pharmacological management

The 2019 revision updated searches for inhaled steroids, long-acting β_2 agonists, theophyllines, leukotriene receptor antagonists, frequency and dose of inhaled steroids, monoclonal antibodies, sublingual immunotherapy and bronchial thermoplasty. The Cochrane Library, Medline and Embase were searched from 2012–2018. SIGN systematic review and RCT filters were applied.

Loe/GoE:

Key to evidence statements and recommendations

Levels of evidence

- 1** | 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

Grades of recommendation

Note: The grade of recommendation relates to the strength of the supporting evidence on which the evidence is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.

- 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

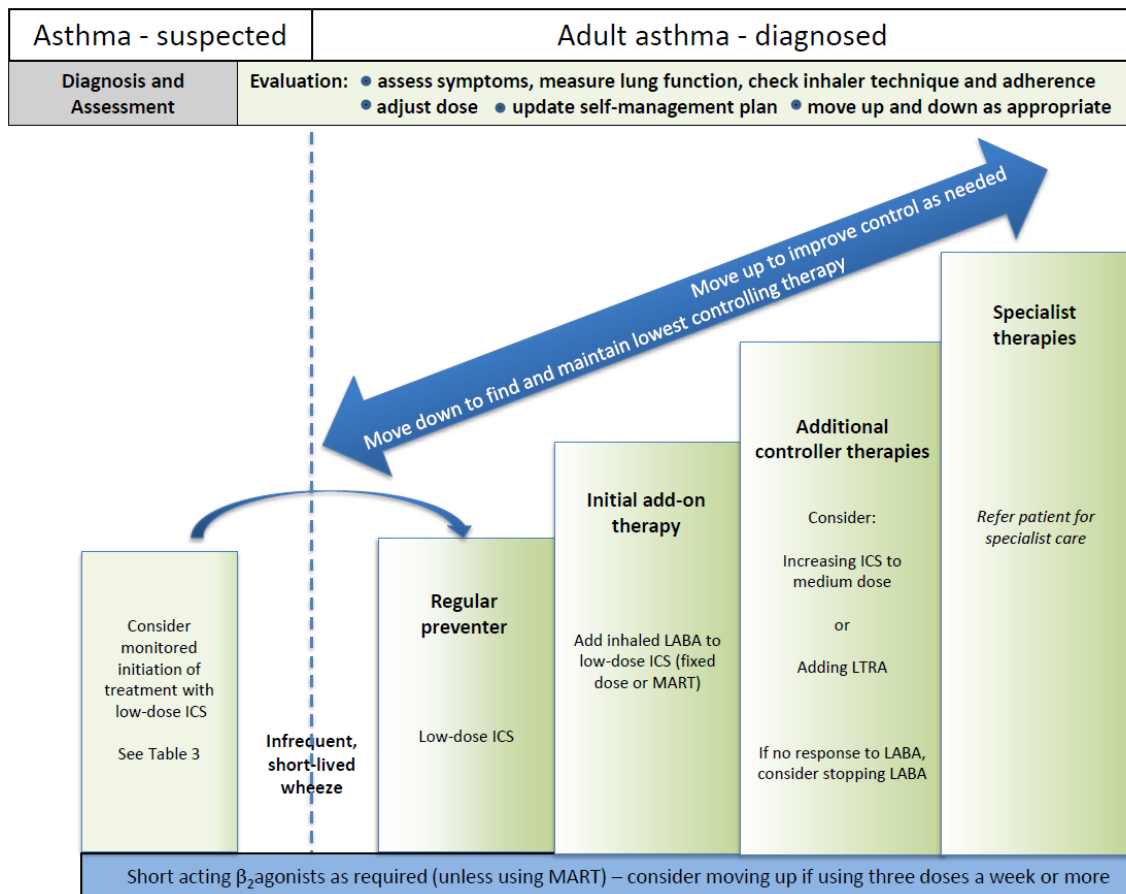
- ✓ | Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group.

Empfehlungen

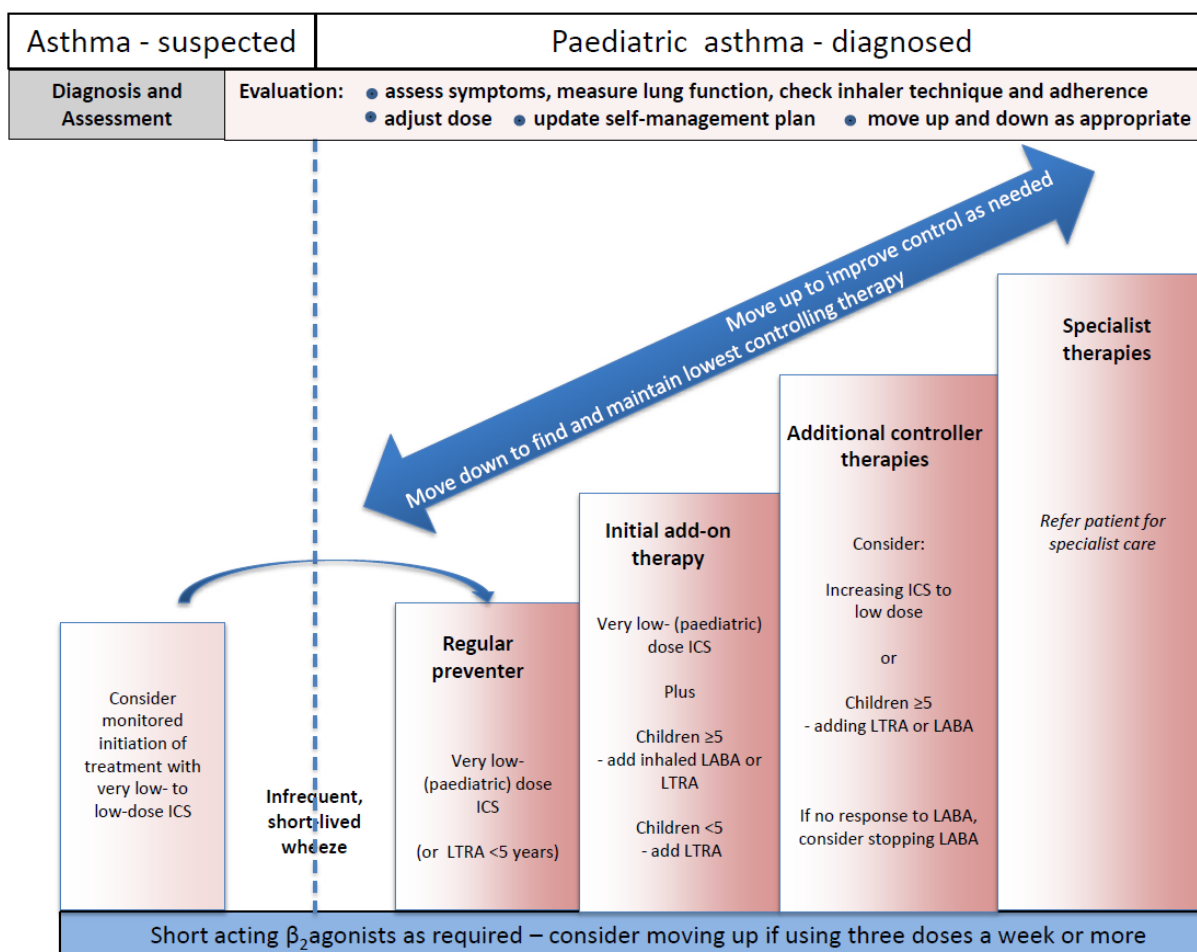
Recommendations in sections 7 and 8 have been graded and the supporting evidence assessed for adults and adolescents over 12 years old, children aged 5–12 years, and children aged under 5 years. The evidence is less clear in children under two and the threshold for seeking an expert opinion should be lowest in these children.

- | | | | |
|---|---|---|--|
| 1 | 2 | 3 | 1 Adults and adolescents aged over 12 |
| | | | 2 Children aged 5-12 years |
| | | | 3 Children under 5 years |
| | | | Recommendation does not apply to this age group. |

Summary of management in adults



Summary of management in children



2.5 Pharmacological management

✓	Before initiating a new drug therapy practitioners should check adherence with existing therapies, check inhaler technique, and eliminate trigger factors.	
A	A	A
Inhaled corticosteroids are the recommended preventer drug for adults and children for achieving overall treatment goals.		
A		
The first choice as add-on therapy to inhaled corticosteroids in adults is an inhaled long-acting β_2 agonist, which should be considered before increasing the dose of inhaled corticosteroids.		
D	D	
If asthma control remains suboptimal after the addition of an inhaled long-acting β_2 agonist then:		
		• increase the dose of inhaled corticosteroids from low dose to medium dose in adults or from very low dose to low dose in children (5–12 years), if not already on these doses. • consider adding a leukotriene receptor antagonist.

7.4 Additional controller therapies

If control remains poor on low-dose (adults) or very low-dose (children aged five and over) ICS plus a LABA, recheck the diagnosis, assess adherence to existing medication and check inhaler technique before increasing therapy. If more intense treatment is appropriate, then the following options can be considered.

7.4.1 Increased dose of inhaled corticosteroids

If there is an improvement when LABA is added, but control remains suboptimal, continue with the LABA and increase the dose of ICS to medium (adults) or low dose (children 5–12 years). If there is no improvement when a LABA is added, consider stopping the LABA before increasing the dose of ICS.⁴⁷⁵

>12 years	5–12 years	<5 years
4	4	

7.4.2 Leukotriene receptor antagonists

Evidence to support the use of LTRA as an add-on therapy to ICS plus LABA is lacking and evidence for their use is largely based on extrapolation from trials of LTRA as add-on therapy to ICS alone. The addition of LTRA to ICS may provide improvement in lung function, a decrease in asthma attacks, and an improvement in symptoms in adults and children over five years of age, although reported benefits differ between studies and evidence is limited in children.^{454, 478, 479}

>12 years	5–12 years	<5 years
1++	1++	

A systematic review of studies comparing the addition of LTRA to ICS with the addition of LABA to ICS showed that the addition of LABA to ICS was more effective at reducing asthma attacks (the primary outcome) and improving secondary outcomes including SABA use, symptoms and quality of life in adults, although differences were generally small. There was insufficient evidence on which to base conclusions regarding which add-on therapy is more effective in children.⁴⁷²

>12 years	5–12 years	<5 years
1++	1++	

In adults, the addition of LTRA to ICS is superior to ICS alone and has a similar effect on asthma control to high-dose ICS. High-dose ICS, however, appears superior to ICS-LTRA for some pulmonary function indices, although further studies to investigate this are required.⁴⁸⁰

>12 years	5–12 years	<5 years
1+		

In adults, if there is no improvement following addition of a LABA, consider stopping the LABA and initiating a trial of LTRA.



If asthma control remains suboptimal after the addition of an inhaled long-acting β_2 agonist then:

- increase the dose of inhaled corticosteroids from low dose to medium dose in adults or from very low dose to low dose in children (5–12 years), if not already on these doses.
- or
- consider adding a leukotriene receptor antagonist.

7.5 Specialist therapies

In a small proportion of patients asthma is not adequately controlled on the recommended initial or additional controller therapies (*see sections 7.3 and 7.4*). There are very few clinical trials in this specific patient group to guide management. For this reason, these patients should be referred for specialist care.

- ✓ All patients whose asthma is not adequately controlled on recommended initial or additional controller therapies should be referred for specialist care.

7.5.1 Tiotropium bromide

	>12 years	5-12 years	<5 years
A review of RCTs in adults taking tiotropium bromide, a long-acting muscarinic antagonist (LAMA), in addition to ICS plus LABA compared with ICS plus LABA, reported fewer asthma exacerbations (although results were inconclusive), improved lung function and some benefits relating to asthma control in those taking tiotropium, but no improvement in quality of life. Evidence relating to serious adverse effects was inconclusive but fewer non-serious adverse events were reported in those taking tiotropium. In two of the three trials included in the review patients were taking high-dose ICS. ⁴⁸¹ The addition of tiotropium to high-dose ICS plus LABA may confer some additional benefit although results are currently inconclusive. Further research is needed to confirm possible benefits or harms of tiotropium in combination with different doses of ICS/LABA. ⁴⁸¹	1++		
There is insufficient evidence to suggest that addition of tiotropium to ICS in patients inadequately controlled on ICS alone has any benefit over addition of LABA to ICS. ⁴⁸² The addition of LABA to ICS remains the first choice for add-on treatment in adults. In adults with asthma who do not respond to ICS plus LABA, the addition of tiotropium to ICS is a possible, although 'off-label' alternative. ^{483, 484}	1++ 1+		
A review comparing the addition of tiotropium to ICS with increased dose of ICS in adults found only one study suitable for inclusion and insufficient evidence to determine if adding tiotropium to ICS ('off-label' use) is safer or more effective than increasing the dose of ICS. ⁴⁸⁵	1+		

7.5.2 Other approaches

	>12 years	5-12 years	<5 years
Theophyllines may improve lung function and symptoms, but are associated with an increase in adverse events. ⁴⁶³	1+	1-	
Addition of short-acting anticholinergics is generally of no value. ^{464, 486} Addition of nedocromil to ICS is of marginal benefit. ^{457, 465}	1+		

- ✓ If control remains inadequate after stopping a LABA and increasing the dose of inhaled corticosteroid, consider sequential trials of add-on therapy, ie leukotriene receptor antagonists or theophyllines.

The following recommendations are largely based on extrapolation from trials of add-on therapy to ICS alone (see sections 7.3 and 7.4).

D	D	If asthma control remains inadequate on medium-dose (adults) or low-dose (children) of inhaled corticosteroid plus a long-acting β_2 agonist or a leukotriene receptor antagonist, the following interventions can be considered: • increase the inhaled corticosteroids to high dose (adults)/ medium dose (children 5–12 years)* or • add a leukotriene receptor antagonist (if not already trialled) or • add tiotropium (adults) or • add a theophylline.
----------	----------	---

*at high doses of inhaled corticosteroid via a pMDI, a spacer should be used.

There are no controlled trials indicating which of these is the best option, although the potential for side effects is greater with theophyllines.

- ✓ If a trial of an add-on treatment is ineffective, stop the drug (or in the case of increased dose of inhaled corticosteroid, reduce to the original dose).
- ✓ Although there are no controlled trials, children (all ages) who are under specialist care may benefit from a trial of higher doses ICS (greater than 800 micrograms/day) before moving to use of oral steroids.

7.5.3 Continuous or frequent use of oral steroids

The aim of treatment is to control asthma using the lowest possible doses of medication.

Some patients with very severe asthma not controlled with high-dose ICS, and who have also been tried on or are still taking LABA, LTRA, tiotropium (adults only) or theophyllines, may require regular long-term steroid tablets. These patients should already be under the care of a specialist asthma service.

- ✓ For the small number of patients not controlled on high-dose therapies, use daily steroid tablets in the lowest dose providing adequate control.
- ✓ Patients requiring frequent or continuous use of oral corticosteroids should be under the care of a specialist asthma service.

7.5.4 Monoclonal antibody

Anti-IgE monoclonal antibody

Omalizumab given by subcutaneous injection can reduce the steroid burden for the patient without increasing the risk of adverse events. ⁴⁸⁹⁻⁴⁹¹ Three systematic reviews reported reductions in asthma exacerbations in patients with moderate or severe allergic asthma receiving omalizumab compared with placebo in addition to oral corticosteroids or ICS. ⁴⁸⁹⁻⁴⁹¹ These studies all reported that more patients on omalizumab compared with placebo withdrew steroids.	>12 years	5-12 years	<5 years
	1++ 2++	1++ 2++	

Omalizumab is given as a subcutaneous injection every two or four weeks depending on the patient's IgE level and weight. Local skin reactions may occur. Anaphylaxis, presenting as bronchospasm, hypotension, syncope, urticaria, and/or angioedema of the throat or tongue have been reported after administration of omalizumab occurring as early as the first dose, and as late as one year. Due to concerns about anaphylaxis, the first three doses of omalizumab should only be administered to patients in a healthcare setting under direct medical supervision.

Guidance on when to consider treatment can be found in NICE technology appraisal guidance TA278.⁴⁸⁹

Anti-IL-5 monoclonal antibody

A systematic review of anti-interleukin-5 (IL-5) monoclonal antibody therapies including trials of mepolizumab (four trials; two intravenous, one subcutaneous, one mixed), reslizumab (four trials intravenous) and benralizumab (five trials subcutaneous), and 6,000 patients aged 12 years and over, most of whom had severe eosinophilic asthma, reported reduced asthma exacerbation rates and emergency department/unscheduled care visits with mepolizumab and benralizumab, and reduced asthma exacerbation rates with reslizumab compared with placebo. No serious excess adverse events were reported although significantly more patients receiving benralizumab than placebo discontinued treatment due to adverse events and this requires further investigation. ⁴⁹² The review did not look at the potential steroid-sparing effect of anti-IL5 therapies. Use of intravenous mepolizumab is not currently licensed.	>12 years	5-12 years	<5 years
	1++		

An RCT of 135 patients with severe eosinophilic asthma receiving 100 mg of mepolizumab subcutaneously or placebo every four weeks, reported a significant glucocorticoid-sparing effect with mepolizumab (28% v 11%, respectively), improved secondary outcomes including fewer exacerbations and improved ACQ-5 scores, and a similar safety profile. ⁴⁹³	>12 years	5-12 years	<5 years
	1++		

No studies were found that directly compared omalizumab with mepolizumab. A systematic review and meta-analysis, however, concluded that mepolizumab was of equivalent benefit compared to omalizumab in patients eligible for both treatments. ⁴⁹⁴ A network meta-analysis comparing omalizumab with mepolizumab showed similar adverse event rates for omalizumab and intravenous mepolizumab (not a licensed route of administration) and a reduction in adverse events compared with placebo and/or baseline therapy (mean annualised asthma exacerbation rate 1.22 v 2.29 omalizumab; 1.28 v 2.56 mepolizumab). ⁴⁹⁵	>12 years	5-12 years	<5 years
	1+		

Head-to-head trials comparing omalizumab with mepolizumab and other IL-5 therapies and of different IL-5 therapies are needed to confirm the relative clinical and cost effectiveness of each approach.

Guidance on use of mepolizumab, reslizumab and benralizumab differs in England/ Wales and Scotland and the relevant NICE or SMC advice should, therefore, be checked prior to considering these treatment approaches.

B	B		Omalizumab given by subcutaneous injection may be considered in eligible patients with a high oral corticosteroid burden.
A			Mepolizumab (subcutaneous), reslizumab (intravenous) and benralizumab (subcutaneous) may be considered in eligible patients with a high oral corticosteroid burden.
✓			• Patients being considered for monoclonal antibody treatment should be assessed to confirm the diagnosis of asthma, that uncontrolled asthma is the cause of their ongoing symptoms, and that they are adherent with current treatment. • An asthma specialist with expertise in monoclonal antibody treatment should assess patients prior to undergoing treatment, and treatment should take place in a specialist centre with the appropriate resources and training, including access to an intensive care unit. • Patients undergoing monoclonal antibody treatment should have their details entered onto the UK Severe Asthma Registry.

Holguin F et al., 2020 [21].

Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: 23 clinicians and researchers with experience in severe asthma and two severe asthma patient representatives; 3 methodologists;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz:
- Evidence profiles and Evidence to Decision tables (supplementary material) developed with the GRADEpro Guideline Development Tool
- iterative consensus process conducted face-to-face and also via teleconference and e-mail, and finally a vote by all members of the Task Force who had no relevant conflicts
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase and Cochrane Central Register of Controlled Trials, beginning in 2008 and ending with a final update on September 27, 2018

LoE

Evidence was appraised using the GRADE

GoR

- A strong recommendation was made for or against an intervention when the panel was certain that the desirable consequences outweighed the undesirable consequences (or the converse for a recommendation against). A strong recommendation is one that most well-informed patients would follow.
- A conditional recommendation was made for or against an intervention when the panel was uncertain that the desirable consequences of the intervention outweighed the undesirable consequences (or the converse for a recommendation against). Reasons for uncertainty included low or very low quality of evidence, the desirable and undesirable consequences being finely balanced, the population in reviewed studies not uniformly meeting ERS/ATS severe asthma criteria, or the underlying values and preferences playing an important role. A conditional recommendation indicates that well-informed patients may make different choices regarding whether to have or not have the intervention. keine Angabe des GoR.

Sonstige methodische Hinweise

/

Empfehlungen

Severe asthma was defined as:

When a diagnosis of asthma is confirmed and comorbidities addressed, severe asthma is defined as “asthma that requires treatment with high dose inhaled corticosteroids [...] plus a second controller (and/or systemic corticosteroids) to prevent it from becoming ‘uncontrolled’ or which remains ‘uncontrolled’ despite this therapy”.

TABLE 2 European Respiratory Society (ERS)/American Thoracic Society (ATS) Severe Asthma Task Force recommendations for the management of severe asthma

Question	Recommendation	Strength	Quality of evidence
1	We suggest an anti-IL-5 strategy as add-on therapy for adult patients with severe uncontrolled asthma with an eosinophilic phenotype and for those with severe corticosteroid-dependent asthma	Conditional	Low
2	We suggest that a blood eosinophil cut-point $\geq 150 \mu\text{L}^{-1}$ can be used to guide anti-IL-5 initiation in adult patients with severe asthma and a history of prior asthma exacerbations	Conditional	Low
3	We suggest using a blood eosinophil cut-off $\geq 260 \mu\text{L}^{-1}$ to identify adolescents (>12 years) and adults with severe allergic asthma more likely to benefit from anti-IgE treatment	Conditional	Low
	We suggest using a F_{ENO} cut-off ≥ 19.5 ppb to identify adolescents (>12 years) and adults with severe allergic asthma more likely to benefit from anti-IgE treatment	Conditional	Low
4	For children, adolescents and adults with severe asthma uncontrolled despite GINA step 4–5 or NAEPP step 5 therapies, we recommend the addition of tiotropium	Strong	Moderate
5	We suggest a trial of macrolide treatment to reduce asthma exacerbations in adult asthma subjects on GINA/NAEPP step 5 therapy that remain persistently symptomatic or uncontrolled	Conditional	Low
	We suggest against the use of chronic macrolide treatment in children and adolescents with severe uncontrolled asthma	Conditional	Low
6	We suggest dupilumab as add-on therapy for adult patients with severe eosinophilic asthma and for those with severe corticosteroid-dependent asthma regardless of eosinophil levels	Conditional	Low

IL: interleukin; R: receptor; F_{ENO} : exhaled nitric oxide fraction; GINA: Global Initiative for Asthma; NAEPP: National Asthma Education and Prevention Program.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 3 of 12, March 2021)
am 18.03.2021**

#	Suchfrage
1	[mh Asthma]
2	asthma*:ti
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Mar 2016 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 18.03.2021

#	Suchfrage
1	„asthma/therapy“[mh]
2	asthma*[ti]
3	(#2) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
4	#1 OR #3
5	(#4) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))

#	Suchfrage
6	(#5) AND ("2016/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 18.03.2021

#	Suchfrage
1	asthma[majr]
2	asthma*[ti]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
5	(#4) AND ("2016/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Agache I, Beltran J, Akdis C, Akdis M, Canelo-Aybar C, Canonica GW, et al.** Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy* 2020;75(5):1023-1042.
2. **Agache I, Rocha C, Beltran J, Song Y, Posso M, Solà I, et al.** Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab and omalizumab) for severe allergic asthma: A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy* 2020;75(5):1043-1057.
3. **Agache I, Song Y, Rocha C, Beltran J, Posso M, Steiner C, et al.** Efficacy and safety of treatment with dupilumab for severe asthma: A systematic review of the EAACI guidelines-Recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy* 2020;75(5):1058-1068.
4. **Ando K, Tanaka A, Sagara H.** Comparative Efficacy and Safety of Dupilumab and Benralizumab in Patients with Inadequately Controlled Asthma: A Systematic Review. *Int J Mol Sci* 2020;21(3):889.
5. **Bourdin A, Husereau D, Molinari N, Golam S, Siddiqui MK, Lindner L, et al.** Matching-adjusted indirect comparison of benralizumab versus interleukin-5 inhibitors for the treatment of severe asthma: a systematic review. *Eur Respir J* 2018;52(5):1801393.
6. **Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma; Langfassung, 4. Auflage [online]. AWMF-Registernummer nvl-002. 09.2020. Berlin (GER): Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ); 2020. [Zugriff: 23.03.2021]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/asthma/asthma-4aufl-vers1-lang.pdf>.
7. **Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma; Leitlinienreport, 4. Auflage [online]. AWMF-Registernummer nvl-002. 09.2020. Berlin (GER): Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ); 2020. [Zugriff: 23.03.2021]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/asthma/asthma-4aufl-vers1-llr.pdf>.
8. **Busse W, Chupp G, Nagase H, Albers FC, Doyle S, Shen Q, et al.** Anti-IL-5 treatments in patients with severe asthma by blood eosinophil thresholds: Indirect treatment comparison. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143(1):190-200.
9. **Casale TB, Pacou M, Mesana L, Farge G, Sun SX, Castro M.** Reslizumab Compared with Benralizumab in Patients with Eosinophilic Asthma: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(1):122-130.
10. **Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ.** Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2017(9):Cd010834. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010834.pub3>.
11. **Fu Z, Xu Y, Cai C.** Efficacy and safety of omalizumab in children with moderate-to-severe asthma: a meta-analysis. *J Asthma* 2020:1-9.

12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Anlage IV: Therapiehinweis Omalizumab, vom 17. Dezember 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 23.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2418/2015-12-17_AM-RL-IV_TH_Omalizumab_BAnz.pdf.
13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL), zuletzt geändert am 17. Dezember 2020, in Kraft getreten am 01. Januar 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 23.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2416/DMP-A-RL_2020-11-20_iK-2021-02-25.pdf.
14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung; Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln, letzte Änderung in Kraft getreten am: 27.06.2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 23.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-487/2020-02-20_Geltende-Fassung_Dupilumab_nAWG_D-482.pdf.
15. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. August 2018 - Benralizumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 23.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-347/2018-08-02_Geltende-Fassung_Benralizumab_D-341.pdf.
16. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 6. Juli 2017 / 6. Dezember 2018 - Reslizumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 23.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-274/2018-12-06_Geltende-Fassung_Reslizumab_D-271.pdf.
17. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Februar 2020 - Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Asthma bronchiale) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 23.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-487/2020-02-20_Geltende-Fassung_Dupilumab_nAWG_D-482.pdf.
18. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Juli 2016 / 06. Dezember 2018 - Mepolizumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 23.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-216/2018-12-06_Geltende-Fassung_Mepolizumab_D-211.pdf.
19. **Global Initiative for Asthma (GINA).** Global strategy for asthma management and prevention (2020 update) [online]. Fontana (USA): GINA; 2020. [Zugriff: 23.03.2021]. URL: <https://ginasthma.org/gina-reports/>.

20. **Henriksen DP, Bødtger U, Sidenius K, Maltbaek N, Pedersen L, Madsen H, et al.** Efficacy, adverse events, and inter-drug comparison of mepolizumab and reslizumab anti-IL-5 treatments of severe asthma - a systematic review and meta-analysis. *Eur Clin Respir J* 2018;5(1):1536097.
21. **Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, et al.** Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 2020;55(1):1900588.
22. **Li J, Wang F, Lin C, Du J, Xiao B, Du C, et al.** 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.
23. **Liu W, Ma X, Zhou W.** Adverse events of benralizumab in moderate to severe eosinophilic asthma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(22):e15868.
24. **Meng JF, Li H, Luo MJ, Li HB.** Efficacy of tiotropium in treating patients with moderate-to-severe asthma: A meta-analysis and systematic review based on 14 randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(33):e16637.
25. **Murphy KR, Chipps BE.** Tiotropium in children and adolescents with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;124(3):267-276.e263.
26. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Chronic asthma: management [online]. 03.2021. London (GBR): NICE; 2017. [Zugriff: 23.03.2021]. (NICE guideline; Band 80). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80/evidence/full-guidelines-november-2017-7079863933?tab=evidence>.
27. **Ramonell RP, Iftikhar IH.** Effect of Anti-IL5, Anti-IL5R, Anti-IL13 Therapy on Asthma Exacerbations: A Network Meta-analysis. *Lung* 2020;198(1):95-103.
28. **Rodrigo GJ, Neffen H.** Efficacy and safety of tiotropium in school-age children with moderate-to-severe symptomatic asthma: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28(6):573-578.
29. **Rogliani P, Ritondo BL, Calzetta L.** Triple therapy in uncontrolled asthma: a network meta-analysis of Phase III studies. *Eur Respir J* 2021.
30. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), British Thoracic Society.** British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline [online]. 07.2019. Edinburgh (GBR): SIGN; 2019. [Zugriff: 23.03.2021]. (SIGN publication; Band 158). URL: <https://www.sign.ac.uk/media/1773/sign158-updated.pdf>.
31. **Sobieraj DM, Baker WL, Nguyen E, Weeda ER, Coleman CI, White CM, et al.** Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting Muscarinic Antagonists With Asthma Control in Patients With Uncontrolled, Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2018;319(14):1473-1484.
32. **Sobieraj DM, Baker WL, Weeda ER, Nguyen E, Coleman CI, White CM, et al.** AHRQ Comparative Effectiveness Reviews [online]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018. [Zugriff: 23.03.2021]. (Intermittent Inhaled Corticosteroids and Long-Acting Muscarinic Antagonists for Asthma). URL: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/cer-194-final-corticosteroids-asthma.pdf>.

33. **Tian BP, Zhang GS, Lou J, Zhou HB, Cui W.** Efficacy and safety of benralizumab for eosinophilic asthma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Asthma* 2018;55(9):956-965.
34. **Wang FP, Liu T, Lan Z, Li SY, Mao H.** Efficacy and Safety of Anti-Interleukin-5 Therapy in Patients with Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11(11):e0166833.
35. **Wang FP, Xiong XF, Liu T, Li SY, Cheng DY, Mao H.** Anti-interleukin 5 Therapy for Eosinophilic Asthma: a Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018;54(2):318-330.
36. **Xiong XF, Zhu M, Wu HX, Fan LL, Cheng DY.** Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of uncontrolled asthma: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Respir Res* 2019;20(1):108.
37. **Yan K, Balijepalli C, Sharma R, Barakat S, Sun SX, Falcao S, et al.** Reslizumab and mepolizumab for moderate-to-severe poorly controlled asthma: an indirect comparison meta-analysis. *Immunotherapy* 2019;11(17):1491-1505.
38. **Zayed Y, Kheiri B, Banifadel M, Hicks M, Aburahma A, Hamid K, et al.** Dupilumab safety and efficacy in uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Asthma* 2019;56(10):1110-1119.

Anhang

Agache I et al., 2020 [1].

Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma

TABLE 3 Summary of findings for Benralizumab compared to standard of care for eosinophilic asthma

Outcomes	No. of participants (studies) Follow-up (range)	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with standard of care	Risk difference with benralizumab
Exacerbations Assessed with annualized asthma exacerbation rate	1373 (3 RCTs) ³⁹⁻⁴¹ 28 to 56 weeks	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{3,ab}	Incidence rate ratio 0.53 (0.39 to 0.72) ^{c,d}	1500 exacerbations per 1000 patients per year	705 fewer exacerbations per 1.000 patients per year (915 fewer to 420 fewer)
Asthma Control Assessed with ACQ-6 score between-group difference at the end of the study	1373 (3 RCTs) ³⁹⁻⁴¹ 28 to 56 weeks	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{3,ab,c,d}	—		mean difference -0.26 (-0.46 to -0.07 fewer) ^{e-f}
Quality of life Assessed with Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 years and older	1333 (3 RCTs) ³⁹⁻⁴¹ 28 to 52 weeks	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{3,ab,i,k}	—		mean difference + 0.23 (+0.11 to + 0.36) ^j
Any drug-related adverse event (AE) Assessed with number of events	478 (1 RCT) ⁴⁰ 56 wk	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{3,b,j}	Risk ratio 1.41 (0.87 to 2.27)	105 per 1.000	43 more per 1.000 (14 fewer to 133 more)
Any serious adverse event (SAE) unrelated to asthma exacerbation Assessed with number of events	148 (1 RCT) ⁴¹ 28 wk	⊕⊕⊕○ LOW ^{3,b,i}	Risk ratio 0.56 (0.22 to 1.44)	147 per 1.000	65 fewer per 1.000 (114 fewer to 65 more)
Decrease in OCS use Assessed with reduction in daily OCS dose of ≥50%	148 (1 RCT) ⁴¹ 28 wk	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{3,b}	Risk ratio 1.76 (1.26 to 2.47)	373 per 1.000	284 more per 1.000 (97 more to 549 more)
Lung function Assessed with prebronchodilator FEV1 (mL) between-group difference at the end of the study	1370 (3 RCTs) ³⁹⁻⁴¹ 28 to 56 wk	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{3,b,j}	—		mean difference + 140 mL (+90 to + 190) ^f
Rescue medication use Assessed with puffs/day	0 studies	—	Not estimable		

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: High confidence that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: Moderate confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Limited confidence in the effect estimate: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: Little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

a. Statistically significant ($I^2 = 65\%$) but probably unimportant heterogeneity.

b. All included studies were funded by industry, and all showed positive results. No industry-independent observational or randomized studies were identified to contrast results. Therefore, the quality of the evidence was downgraded for potential publication bias.⁷⁰

c. The pooled data were assessed at 28 wk⁴¹ and at 48-52 wk.⁷¹ Goldman 2017 included patients aged 12-17 y old.

d. In the current systematic review, 2 studies reporting the effect on exacerbation leading to emergency room visits or hospitalizations were also included. The pooled risk ratio was 0.24 (95% CI 0.03-1.72; see full-text report).

e. Statistically significant ($I^2 = 61\%$) but probably unimportant heterogeneity.

f. The minimal important difference (MID) for ACQ-6 is 0.5 points.⁷⁵

g. In the current systematic review 3, studies reporting the effect on total asthma control score change were also included. The pooled mean difference was -0.19 (95% CI -0.31 to -0.08); see full-text report.

h. Quality of the evidence was downgraded because FEV1 is considered a surrogate outcome for asthma control, with a variable correlation with asthma symptoms.⁷²

i. The panel agreed that minimal important difference for FEV1 is 0.20 L.

j. Statistically significant ($I^2 = 55\%$) but probably unimportant heterogeneity.

k. For AQLQ(S)+12 the MID is 0.5.⁷⁷

l. The effect may both be harmful or beneficial. Small sample size and number of events.

TABLE 4 Summary of findings of Dupilumab compared to standard of care for eosinophilic asthma

Outcomes	No. of participants (studies) Follow-up (range)	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with standard of care	Risk difference with dupilumab
Exacerbations Assessed with annualized asthma exacerbation rate	1712 (3 RCTs) ⁴²⁻⁴⁴ 24 to 52 wk	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,b}	Incidence rate ratio 0.44 (0.32 to 0.59)	1570 exacerbations per 1000 patients per year	894 fewer exacerbations per 1000 patients per year (1086 fewer to 655 fewer) ^f
Asthma control Assessed with: Asthma Control Questionnaire –5 Scale from: 1 to 5	507 (1 RCT) ⁴² 24 wk	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{c,d,a,b,g}	—		mean difference— 0.48 (–0.88 lower to –0.09)
Quality of life Assessed with asthma Quality of Life Questionnaire Scale from: 1 to 7	958 (2 RCTs) ^{43,44} 24 to 52 wk	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{c,d,a,b,h}	—		mean difference = 0.42 (+0.25 to +0.59)
Treatment-related adverse events (AE) Assessed with number of events	264 (1 RCT) ⁴² 24 wk	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{c,a,b,i}	Risk ratio 1.00 (0.88 to 1.13)	794 per 1,000	0 fewer per 1,000 (95 fewer to 103 more)
Treatment-related serious adverse events (SAE) Assessed with number of events	264 (1 RCT) ⁴² 24 wk	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,i,j}	Risk ratio 1.46 (0.60 to 3.54)	59 per 1,000	27 more per 1,000 (24 fewer to 149 more)
Decrease in OCS dose Assessed with percentage of reduction compared to baseline	150 (1 RCT) ⁴² 24 wk	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,b}	—		mean difference— 29.4% (–43.23 to –15.57)
Lung function Assessed with FEV1 in mL	1030 (3 RCTs) ⁴²⁻⁴⁴ 24 to 52 wk	⊕⊕○○ LOW ^{d,e,f,g,h,i,j}	—		mean difference = 180 mL (+110 to +250)
Fraction of exhaled nitric oxide Assessed with mean % change (ppb) from baseline	150 (1 RCT) ⁴² 24 wk	⊕⊕○○ LOW ^{d,30-32,a,b,i,j}	—		mean difference— 40.11% (–78.68 to –1.55)
Rescue medication use Assessed with puffs/day	143 (1 RCT) ⁴² 24 to 52 wk	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{c,d,7,a,b,k,l}	—		mean difference— 0.56 puffs/day (–2.28 to +1.16)

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: High confidence that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: Moderate confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Limited confidence in the effect estimate: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: Little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

a. All included studies had a high risk of selective reporting bias.⁴²⁻⁴⁴ However, the evidence quality was not downgraded because most of the outcomes of interest for our analysis were reported.

b. All included studies were founded by industry and the same company (Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals), and all showed positive results. No industry-independent observational or randomized trials were identified to contrast the results. Therefore, the quality of the evidence was downgraded for potential publication bias.⁷⁰

c. Two studies (Rabe 2018, Wenzel 2016) assessed exacerbations at 24 wk and Castro 2018 at 52 wk.

d. The quality of the evidence was downgraded because FEV1 is considered a surrogate outcome of asthma control, with a variable correlation with asthma symptoms.⁷²

e. The panel agreed that minimal important difference (MID) for FEV1 is 0.20 L and considered the effect as imprecise.

f. The panel agreed that minimal important difference (MID) for FEV1 is 0.20 L and thus the effect was considered as imprecise.

g. Downgraded because the effect of dupilumab is beneficial but the lower side of the CI is less than the MID(0.5 points).³⁷

h. Downgraded because the effect of dupilumab is beneficial but the lower side of the CI is less than the MID(0.5 points).³⁷

TABLE 4 (Continued)

i. Downgraded because FeNO is not consistently considered a good surrogate of eosinophilic inflammation.^{73,74}
j. From one visit to the next, a change greater than 20% for basal values over 50 ppb or more than 10 ppb for basal values lower than 50 ppb may indicate significant response.²⁶
k. Downgraded because the effect may both be beneficial and harmful.
l. The MID for rescue medication use is a reduction by 0.81 puffs/d.³⁵
m. The effect may both be harmful or beneficial. Small number of events.

TABLE 5 Summary of findings of mepolizumab compared to standard of care for eosinophilic asthma

Outcomes	No. of participants (studies) Follow-up (range)	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with standard of care	Risk difference with mepolizumab
Exacerbations Exacerbation rate ratio Assessed with the annualized rates of asthma exacerbations	1071 (3 RCTs) ⁴⁵⁻⁴⁷ 24 to 32 wk	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{4,3,a,b,c}	Incidence rate ratio 0.49 (0.38 to 0.66)	1700 exacerbations per 1000 patients per year	870 fewer exacerbations per 1000 patients per year (592 fewer to 1079 fewer)
Exacerbations leading to hospitalization Assessed with the annualized rate of asthma exacerbations leading to hospitalization	(2 RCTs) ^{45,47} 24 to 32 wk	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{4,3}	Incidence rate ratio 0.30 (0.13 to 0.71)	100 exacerbations per 1000 patients per year	70 fewer exacerbations per 1000 patients per year (29 fewer to 87 fewer)
Asthma control Assessed with: ACQ-5 score between-group difference at the end of the study Scale from: 0 to 6 ⁵⁴	912 (3 RCTs) ^{45,47}	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{4,5,a,c,j}	—	—	mean difference -0.43 (-0.56 to -0.31)
Quality of life Assessed with St. George's Respiratory Questionnaire between-group difference at the end of the study	1045 (3 RCTs) ⁴⁵⁻⁴⁷ 24 to 32 wk ^{10,k}	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{4,5,a,c,j}	—	—	mean difference -7.14 (-9.07 to -5.21)
Treatment-related adverse events (AE) Assessed with number of events	1071 (3 RCTs) ⁴⁵⁻⁴⁷	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{4,3,i}	Risk ratio 1.35 (1.01 to 1.80)	796 per 1,000	279 more per 1,000 (8 more to 637 more)
Treatment-related serious adverse events (SAE) Assessed with number of events	385 (1 RCT) ⁴⁷	⊕○○○ VERY LOW ^{4,5,c,e,v}	Risk ratio 0.98 (0.06 to 15.63)	5 per 1,000	0 fewer per 1,000 (-5 fewer to 77 more)
Lung function assessed with prebronchodilator FEV1 (mL) between-group difference at the end of the study	1043 (3 RCTs) ⁴⁵⁻⁴⁷ 24 to 32 wk ^{6,a}	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{4,5,7,a,c,f}	—	—	mean difference + 110.9 mL (+58.91 to +162.89)
Lung function assessed with AM peak expiratory flow (PEF)	936 (2 RCTs) ⁷⁷ 24 wk ^{6,h}	⊕⊕○○ LOW ^{4,5,i,j}	—	—	mean difference + 22.46 (+13.98 to +30.94)
Rescue medication use assessed with puffs/day	(1 RCT) ⁴⁵ 21 to 24 wks ⁹	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{4,3,i}	—	—	mean difference -0.1 puff/d (-0.35 to +0.15)

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: High confidence that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: Moderate confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low certainty: Limited confidence in the effect estimate: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low certainty: Little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

(Continues)

TABLE 5 (Continued)

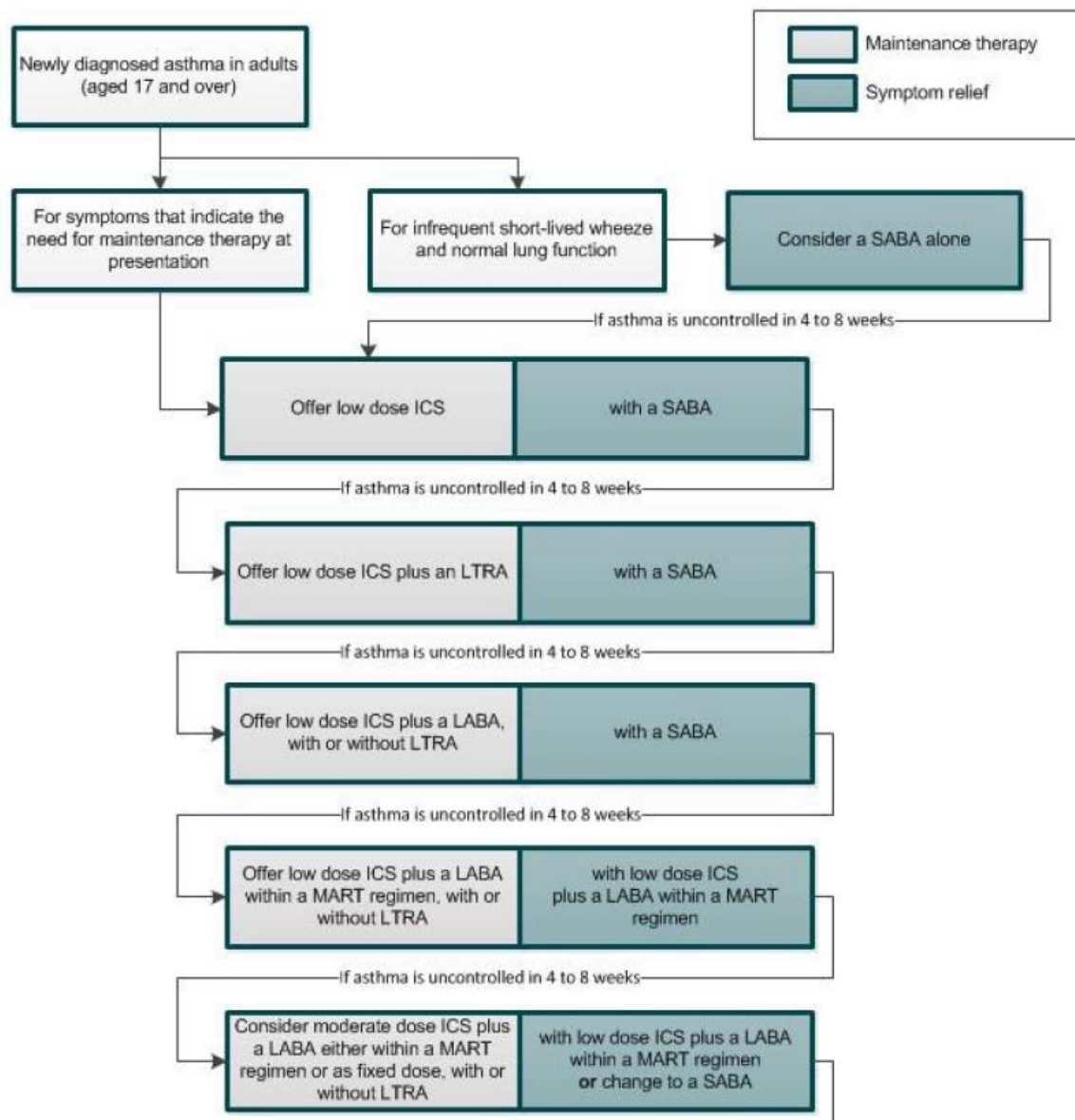
Explanations

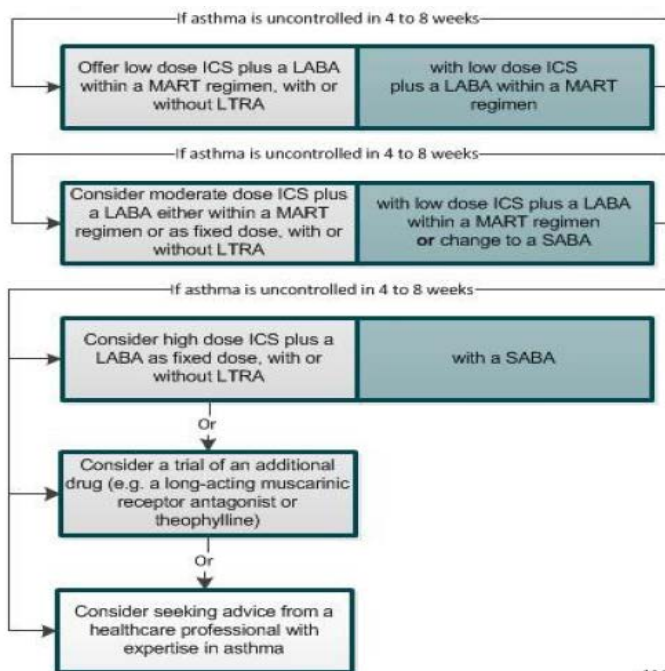
- a. Two of three studies had a high risk of attrition bias.^{45,47} Modified intention-to-treat analysis was conducted (ie patients were analysed as treated, not as randomized).
b. Probable unimportant heterogeneity
c. Included studies were all funded by industry, and all showed positive results. We identified two industry-independent observational trials that showed similar effects with our meta-analysis.^{76,77}
d. Mean rates of exacerbation requiring hospitalization across studies were very low (ie from 0.02 to 0.10 exacerbations requiring hospitalization per person-year), both in the placebo and intervention arms
e. The panel agreed that minimal important difference (MID) for FEV1 is 0.20 L.
f. Downgraded because FEV1 is considered a surrogate outcome of asthma control of symptoms, with a variable correlation with asthma symptoms.⁷²
g. The MID of PEF is 18.8 L/min.²⁰
h. Potential attrition bias because PEF baseline values reported in the primary publication⁴⁷ differed from values reported in post hoc analysis publication.⁷⁷
i. Downgraded because the lower CI boundary crosses the MID threshold
j. 0.5 points is the minimal important difference for the Asthma Control Questionnaire (ACQ-5 score).³⁷
k. >-4.0 was considered the threshold for the MID for quality of life measured with the St. George's Respiratory Questionnaire.³⁶
l. The St. George's Respiratory Questionnaire SGRQ is not a disease-specific questionnaire for asthma.
m. Findings from only 1 RCT available. Downgraded due to publication bias
n. Very few numbers of events per arm
o. The minimal important difference for rescue medication use is -0.81 puffs/d.³⁵

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2017 [26].

Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management.

Algorithm C: Pharmacological treatment of chronic asthma in adults aged 17 and over





Abbreviations:
ICS, inhaled corticosteroid
LABA, long-acting beta agonist
LTRA, leukotriene receptor antagonist
MART, maintenance and reliever therapy
SABA, short-acting beta agonist

Kontakt Daten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 13.04.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

Patienten zwischen 6 und 11 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.

Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

In der oben geschilderten Situation stehen in der Altersgruppe 6–11 Jahre neben den mittel- bis hochdosierten ICS vier weitere Optionen zur Verfügung, die in Kombination oder einzeln zum Erreichen der Asthmakontrolle eingesetzt werden: a) Langwirksame Betamimetika (LABA) b) Langwirksame Anticholinergika (LAMA); c) Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten; d) Monotherapie mit einer hochdosierten ICS-Gabe. Es gibt einige wenige Studien, die in dieser Indikation das Therapieansprechen auf Option a – c und d verglichen haben. Da die Zulassung von LAMA noch nicht lange besteht, fehlen hier vergleichende Daten, entsprechende klinische Studien sind aber in Vorbereitung. Zusammenfassend zeigen die Studien, dass das Therapieansprechen auf die unterschiedlichen Optionen individuell unterschiedlich ist. Numerisch ist das Therapieansprechen auf Option a am besten. Offenbar ist das Therapieansprechen auch vom ethnischen Hintergrund der Patienten abhängig.

In der derzeitigen Versorgungspraxis in Deutschland ist nach den Vorgaben der Nationalen Versorgungsleitlinie folgendes praktisches Vorgehen vorgesehen:

- 1) Ausschöpfen aller in Therapiestufe IV und V vorgesehenen Möglichkeiten, einschließlich einer Kombination dieser Wirkstoffe.
- 2) Überprüfen der Asthmadignose und der Therapieadhärenz (ggf. Vorstellung an einem kinderpneumologischen Zentrum; ggf. Überprüfen von Rehabilitationsmaßnahmen).
- 3) Sollten die unter 1 und 2 aufgeführten Maßnahmen keinen Erfolg zeigen, so ist der Einsatz eines Biologikums zu erwägen.
- 4) Die meiste Erfahrung in dieser Altersgruppe besteht mit dem monoklonalen Anti-IgE-Antikörper Omalizumab. Der Einsatz in dieser Altersgruppe ist auf Kinder beschränkt, die eine perenniale Sensibilisierung aufweisen (z. B. gegen Hausstaubmilbe oder Katze etc.), die trotz der unter Punkt 1 und 2 geschilderten Maßnahmen und Therapie weiterhin ein unkontrolliertes Asthma haben und die mit ihren gesamt-IgE-Konzentrationen im Serum im angegebenen Dosisbereich für Omalizumab liegen.
- 5) Mit Mepolizumab ist ein Anti-IL-5 Antikörper verfügbar. Die Datengrundlage im Kindes-

und Jugendalter ist bislang noch beschränkt.

- 6) Mit Dupilumab ist ein Anti-IL4/IL13-Rezeptor-Antikörper für Asthma bronchiale ab 12 Jahren und für die schwere atopische Dermatitis (AD) ab 6 Jahren zugelassen. Da Effekte auf die Lungenfunktion für Dupilumab in der Altersgruppe ab 12 Jahre vielversprechend sind und Effekte auf die AD ab 6 Jahren in klinischen Studien gut belegt sind, erscheint diese Therapieoption insbesondere für Patienten mit Asthma und der AD als atopischer Komorbidität vielversprechend.

Literatur I

1. Agache I, Beltran J, Akdis C et al.: Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy* 2020; 75: 1023-1042.
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung: <https://www.leitlinien.de/nvl/asthma> (letzter Zugriff: 6. April 2021). AWMF-Register Nr. nvl-002, 4. Auflage, Version 1, 2020.
3. Cork MJ, Thaci D, Eichenfield LF et al.: Dupilumab provides favourable long-term safety and efficacy in children aged ≥ 6 to < 12 years with uncontrolled severe atopic dermatitis: results from an open-label phase IIa study and subsequent phase III open-label extension study. *Br J Dermatol* 2020; Epub ahead of print.
4. De Keyser HH, Ramsey R, Federico MJ: They just don't take their medicines: Reframing medication adherence in asthma from frustration to opportunity. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55: 818-825.
5. Gupta A, Ikeda M, Geng B et al.: Long-term safety and pharmacodynamics of mepolizumab in children with severe asthma with an eosinophilic phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144: 1336-1342.
6. Gupta A, Pouliquen I, Austin D et al.: Subcutaneous mepolizumab in children aged 6 to 11 years with severe eosinophilic asthma. *Pediatr Pulmonol* 2019; 54: 1957-1967.
7. Liu NM, Carlsen KCL, Cunningham S et al.: First analysis of the Severe Paediatric Asthma Collaborative in Europe registry. *ERJ Open Res* 2020; 6: 00566-2020.
8. McGregor MC, Krings JG, Nair P, Castro M: Role of biologics in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 433-445.
9. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC et al.: Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2020; 156: 44-56.
10. Tan DJ, Bui DS, Dai X et al.: Does the use of inhaled corticosteroids in asthma benefit lung function in the long-term? A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2021; 30: 200185.
11. Vogelberg C, Goldstein S, Graham L et al.: A comparison of tiotropium, long-acting beta2-agonists and leukotriene receptor antagonists on lung function and exacerbations in paediatric patients with asthma. *Respir Res* 2020; 21: 19.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Patienten zwischen 6 und 11 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Bislang gibt es außer den genannten Eosinophilenzahlen und dem exhalieren Stickstoffmonoxid folgende Kriterien, die bei der Therapieentscheidung regelmäßig berücksichtigt werden:

- Gesamt-IgE-Konzentration (für die Entscheidung z. B. für oder gegen Omalizumab)
- Spezifisches IgE gegen ein perenniales, inhalatives Allergen (für die Entscheidung z. B. für oder gegen Omalizumab)
- Atopische Komorbiditäten wie z. B. das atopische Ekzem (für die Entscheidung z. B. für oder gegen Dupilumab)

Literatur II

2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung: <https://www.leitlinien.de/nvl/asthma> (letzter Zugriff: 6. April 2021). AWMF-Register Nr. nvl-002, 4. Auflage, Version 1, 2020.