Zusammenfassende Dokumentation

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

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

Dupilumab

Vom 20. Februar 2020

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss 3

1. Rechtsgrundlage 3

2. Eckpunkte der Entscheidung 3

3. Bürokratiekosten 24

4. Verfahrensablauf 24

5. Beschluss 27

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger 35

B. Bewertungsverfahren 39

1. Bewertungsgrundlagen 39

1.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 39

1.2 Nutzenbewertung 39

1.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 39

1.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen 39

1.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 39

1.2.4 Therapiekosten 39

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens 40

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens 41

2. Ablauf der mündlichen Anhörung 45

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen 46

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung 46

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens 48

5.1 Stellungnahme Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 48

5.2 Stellungnahme Novartis Pharma GmbH 101

5.3 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. 105
5.4 Stellungnahme Circassia AG 111
5.5 Stellungnahme Deutsche Atemwegsliga e.V. 118
5.6 Stellungnahme AstraZeneca GmbH 127
5.7 Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie 132
5.8 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) 140
5.9 Stellungnahme Allergie-Centrum-Charité, Prof. Dr. med. Karl Christian Bergmann 149
5.10 Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer 160
5.11 Stellungnahme GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 174
5.12 Stellungnahme Gesellschaft Pädiatrische Pneumologie GPP e.V. 180
5.13 Stellungnahme Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) 186
5.14 Stellungnahme PD Dr. Geßner, Pneumologisch/onkologisch/internistisches Studienzentrum POIS Leipzig GbR 196
5.15 Stellungnahme Prof. Kleine-Tebbe Allergie- u. Asthma-Zentrum Westend 14
D. Anlagen 19
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 19
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 42

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 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 6. Mai 2019 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.

Am 20. Dezember 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Zusammenlegung der Bewertungsverfahren von Dupilumab nach § 35a Absatz 5b SGB V

gestellt. In seiner Sitzung am 7. Februar 2019 hat der G-BA dem Antrag auf Zusammenlegung zugestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 29. August 2019 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Dupilumab eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Dezember 2019 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 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 Methoden[1] wurde in der Nutzenbewertung von Dupilumab 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 (Dupixent®) gemäß Fachinformation

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 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:

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 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:

[1] Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

- hochdosiertes ICS und LABA und LAMA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Mepolizumab (Beschluss vom 22. März 2019)
- Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Benralizumab (Beschluss vom 02. August 2018)
- Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Reslizumab – Aufhebung der Befristung der Geltungsdauer (Beschluss vom 06. Dezember 2018)
- Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Mepolizumab – Aufhebung der Befristung der Geltungsdauer (Beschluss vom 06. Dezember 2018)
- Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Reslizumab (Beschluss vom 06. Juli 2017)
- Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Mepolizumab (Beschluss vom 21. Juli 2016)
- Anlage IV: Therapiehinweis zu Omalizumab (Beschluss vom 17. Dezember 2015).
- Anlage XII / Anlage IX: Festbetragsgruppenbildung Fluticasonfuroat/Vilanterol (Beschluss vom 30. März 2014)

zu 4. Das medikamentöse Stufenschema für Kinder und Jugendliche sowie für Erwachsene der Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma (NVL Asthma 2018, 3. Auflage, Version 1) ist zu berücksichtigen. Auf dieser Basis erfolgt eine Aufteilung der Patienten in jugendliche (Patientengruppe a) und erwachsene Patienten (Patientengruppe b).

Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten der Patientengruppe a) in den Stufen 5 bis 6 des medikamentösen Stufenschemas für Kinder und Jugendliche der NVL Asthma 2018 und die Patienten der Patientengruppe b) in den Stufen 4 bis 5 des medikamentösen Stufenschemas für Erwachsene der NVL Asthma 2018 abgebildet werden.

In den Leitlinien wird sowohl in der Stufe 5 für Kinder und Jugendliche als auch in der Stufe 4 für Erwachsene zusätzlich zu hochdosiertem ICS und LABA die Therapie mit dem

langwirkenden inhalativen Anticholinergikum (LAMA) Tiotropium empfohlen. Die zusätzliche Gabe von Tiotropium zu ICS und LABA zeigte im Bereich der Morbidität Vorteile. Eine weitere Eskalationsmöglichkeit für Kinder und Jugendliche (Stufe 6) und für Erwachsene (Stufe 5) stellt Omalizumab zusätzlich zu hochdosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA dar. Omalizumab kann als eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie nur bei Patienten herangezogen werden, die die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zu Omalizumab vollständig erfüllen. Laut Fachinformation sollte die Behandlung mit Omalizumab "nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-(Immunglobulin E-) vermittelten Asthma ausgegangen werden kann (siehe Abschnitt 4.2)." Omalizumab wird bei Jugendlichen (ab 12 Jahren) und Erwachsenen "als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma angewendet, die einen positiven Hauttest oder *in vitro* Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und sowohl eine reduzierte Lungenfunktion (FEV1 < 80%) haben als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen $Beta_2$-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen hatten" (Fachinformation Xolair®, Juni 2019). Laut Therapiehinweis gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln sollte eine Verordnung von Omalizumab als Zusatztherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren und erwachsenen Patienten darüber hinaus nur erfolgen, sofern das Körpergewicht des Patienten innerhalb der Grenzen der Dosierungstabelle (≥ 20 kg und ≤ 150 kg) liegt und es sich um Nichtraucher handelt.

Unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse sowie der aktuellen Auflage der NVL Asthma vom September 2018 ist die Gabe von OCS als Erhaltungstherapie nicht mehr als regelhaft zweckmäßige Eskalationsoption für Jugendliche und Erwachsene mit schwerem Asthma anzusehen, sondern als nachrangige Alternative in begründeten Fällen. Die Gabe von OCS wurde daher im Rahmen der Aktualisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr als eine zweckmäßige Eskalationsoption benannt. Auch vor der Aktualisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellte die Eskalationsoption mit OCS als Erhaltungstherapie bereits eine nicht zu präferierende Option 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.

Für Patientengruppe a (Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma) werden zusammenfassend langwirkende inhalative Anticholinergika (LAMA) und, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind, Omalizumab ggf. in Kombination mit LAMA als Wirkstoffe für eine patientenindividuelle Therapieeskalation bestimmt.

Die NVL Asthma empfiehlt bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma in Stufe 5 einen Therapieversuch mit Mepolizumab, Reslizumab oder Benralizumab. Gleichfalls konnte für die Wirkstoffe Mepolizumab, Reslizumab und

Benralizumab im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V jeweils in einer Teilpopulation ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt werden.

Für Patientengruppe b (erwachsene Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma) werden im vorliegenden Anwendungsgebiet neben langwirkenden inhalativen Anticholinergika (LAMA) und Omalizumab auch Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab als Wirkstoffe für eine patientenindividuelle Therapieeskalation bestimmt, sofern die für die Anwendung der jeweiligen Antikörper notwendigen Kriterien erfüllt sind. Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab stellen dabei gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar.

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

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

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

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.

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 wie folgt bewertet:

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 hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer zieht zum Nachweis des Zusatznutzens von Dupilumab im gesamten Anwendungsgebiet die Ergebnisse der Studien DRI12544, QUEST und VENTURE heran. Eine getrennte Betrachtung der Patientenpopulationen a) und b) ist nicht erfolgt.

Bei der Studie DRI12544 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-IIb-Studie, in die 776 erwachsene Patienten mit unkontrolliertem mittelschweren bis schweren Asthma, die bereits eine Therapie mit mittel- oder hochdosiertem ICS und LABA in einer stabilen Dosierung erhielten, eingeschlossen wurden. Ein Einschluss von Patienten mit einer oralen Kortikosteroid (OCS)-Erhaltungstherapie war nicht erlaubt. Die Patienten mussten innerhalb des letzten Jahres vor Studienbeginn eine Verschlechterung ihrer Asthmaerkrankung, definiert als ≥ 1 Behandlung mit systemischen Steroiden oder Hospitalisierung bzw. Notaufnahme aufgrund der Symptomverschlechterung aufweisen. Die Studie untersuchte die Gabe von 4 unterschiedlichen Dosierungen von Dupilumab (300 mg alle 2 Wochen, 200 mg alle 2 Wochen, 300 mg alle 4 Wochen und 200 mg alle 4 Wochen im Verhältnis 1:1:1:1, insgesamt 618 Patienten) gegenüber einer Behandlung mit Placebo (158 Patienten). Als primärer Endpunkt wurde die Veränderung der Einsekundenkapazität (FEV1) zu Woche 12 erhoben. Die Behandlungsdauer betrug 24 Wochen, die Nachbeobachtungsphase 16 Wochen. Die Studie wurde an 174 Zentren weltweit im Zeitraum Juni 2013 bis April 2015 durchgeführt.

Für die Nutzenbewertung wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers nur die Teilpopulation an Patienten herangezogen, die die zulassungskonforme Dosierung von Dupilumab (Erhaltungstherapie von 200mg alle 2 Wochen) und zu Studienbeginn eine hohe Dosis ICS erhielten (entsprechend 75 Patienten im Interventionsarm und 77 Patienten im Kontrollarm).

In die randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie QUEST wurden insgesamt 1902 Patienten ab 12 Jahren mit unkontrolliertem mittelschweren bis schweren Asthma untersucht, die bereits eine bestehende Therapie mit mittel- oder hochdosierten ICS und 1 bis 2 weiteren Kontrollmedikationen in stabiler Dosierung erhielten. Ein Einschluss von Patienten mit einer OCS-Erhaltungstherapie war nicht erlaubt. Die Patienten mussten innerhalb des letzten Jahres vor Studienbeginn eine Verschlechterung ihrer Asthmaerkrankung, definiert als ≥ 1 Behandlung mit systemischen Steroiden oder Hospitalisierung bzw. Notaufnahme aufgrund der Symptomverschlechterung aufweisen. Die Studie untersuchte die Gabe von 2 unterschiedlichen Dosierungen von Dupilumab (300 mg alle 2 Wochen und 200 mg alle 2 Wochen) gegenüber 2 Kontrollarmen mit Placebo im Verhältnis 2:2:1:1. Die primären Endpunkte der Studie waren die jährliche Rate schwerer Exazerbationen sowie eine Veränderung des FEV1 zu Woche 12. Die Behandlungsdauer betrug 52 Wochen. Die Studie wurde an 331 Zentren weltweit im Zeitraum April 2015 und November 2017 durchgeführt.

Für die Nutzenbewertung wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers nur die Teilpopulation an Patienten herangezogen, die die zulassungskonforme Dosierung von Dupilumab (Erhaltungstherapie von 200mg alle 2 Wochen) und zu Studienbeginn eine hohe Dosis ICS erhielten. Dies entspricht einer Anzahl von 317 Patienten (davon 6 Jugendliche im Alter von ≥ 12 und < 18 Jahre) im Interventionsarm und 172 Patienten (davon 6 Jugendliche im Alter von ≥ 12 und < 18 Jahre) im Kontrollarm.

Die Studie VENTURE ist eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich von Dupilumab gegenüber Placebo bei 210 Patienten ab 12 Jahren mit unkontrolliertem schweren Asthma, die eine bestehende Asthmatherapie mit hochdosierten ICS und 1 bis 2 weiteren Kontrollmedikationen in stabiler Dosis aufwiesen sowie regelmäßig mit OCS behandelt wurden. Die Studie untersuchte die Gabe von 300mg Dupilumab alle 2 Wochen gegenüber einer Behandlung mit Placebo. Als primärer Endpunkt wurde die Dosisreduktion der regelmäßig angewendeten OCS untersucht. Vor der Randomisierung wurde die OCS-Dosis in einer 3- bis 8-wöchigen Optimierungsphase anhand eines präspezifizierten Titrationsschemas wöchentlich bis auf die niedrigste effektive Dosis verringert. Auf eine Dosisreduktion wurde bei Verschlechterung der Symptomatik verzichtet. Randomisiert wurden nur Patienten, die ihre niedrigste effektive OCS-Dosis für 2 Wochen aufrechterhalten konnten. Innerhalb der 24-wöchigen Behandlungsphase wurde die niedrigste effektive OCS-Dosis nach 4 Wochen alle 4 Wochen bis Woche 20 nach einem vorgegebenen Titrationsschema reduziert, unter der Bedingung, dass die Asthmakontrolle aufrechterhalten wurde. Nach der Behandlungsphase wurden die Patienten für 12 Wochen nachbeobachtet. Die Studie wurde an 68 Zentren weltweit im Zeitraum Oktober 2015 und November 2017 durchgeführt.

Bei Patienten mit schwerem Asthma, die auf orale Kortikosteroide eingestellt sind, entspricht eine Erhaltungstherapie von 300 mg alle zwei Wochen der zugelassenen, empfohlenen Dosierung. Da auch alle Patienten der Studie VENTURE bereits zu Studienbeginn eine hohe Dosis ICS erhielten, wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers alle Patienten für die Nutzenbewertung herangezogen, d.h. insgesamt 103 Patienten (davon 1 Jugendlicher im Alter von ≥ 12 und < 18 Jahre) im Interventionsarm und 107 Patienten (davon 2 Jugendliche im Alter von ≥ 12 und < 18 Jahre) im Kontrollarm.

Eignung der Studien für die Nutzenbewertung

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

Insgesamt wurden für die Nutzenbewertung nur sehr wenige Daten von jugendlichen Patienten mit unzureichend kontrolliertem schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation vorgelegt. In die Studie DRI12544 wurden gemäß Einschlusskriterien keine Jugendlichen eingeschlossen. In der vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung herangezogenen Teilpopulation der Studien QUEST und VENTURE wurden insgesamt 12 Jugendliche (2,5 %) bzw. 3 Jugendliche (ca. 1 %) untersucht. Für die Nutzenbewertung liegen daher keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab als Add-on-Erhaltungstherapie bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung, die bereits hochdosierte ICS und mindestens ein weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Darüber hinaus bestehen große Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe a. Bei den jugendlichen Patienten der relevanten Teilpopulation in den Studien QUEST und VENTURE handelt es sich per Einschlusskriterium um Patienten mit schwerem Asthma, die trotz einer Therapie mit hochdosiertem ICS und

mindestens einem weiteren Controller unzureichend kontrolliert sind. Die unveränderte Fortführung der Therapie, wenn noch die Option einer Therapieeskalation gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA besteht, entspricht daher nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientengruppe a wurde eine patientenindividuelle Therapieeskalation mit einem LAMA und/oder Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind, als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Separate Auswertungen für Jugendliche von 12 bis 17 Jahren liegen im Dossier ausschließlich als Subgruppenanalysen aus der Studie QUEST vor. Diese Analysen zieht der pharmazeutische Unternehmer nicht für die Untersuchung eines Zusatznutzens in dieser Patientengruppe heran. Die Unsicherheiten bezüglich der Ausschöpfung der bestimmten Eskalationsmöglichkeiten werden nachfolgend unter den Ausführungen zu erwachsenen Patienten (Patientengruppe b) diskutiert.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für 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 hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist, nicht belegt, da keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab als Add-on-Erhaltungstherapie vorliegen.

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

Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung berücksichtigten Patienten der Studien DRI12544, QUEST und VENTURE bestand bei ca. 2 Exazerbationen im Vorjahr und einem ACQ-5-Wert von 2 bis 3 (jeweils im Durchschnitt) trotz bestehender Erhaltungstherapie aus hochdosierten ICS und mindestens einem weiteren Controller eine unzureichende Asthmakontrolle. Entsprechend sollten die Optionen für eine patientenindividuelle Therapieeskalation gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA innerhalb der Kontrollarme der Studien ausgeschöpft worden sein, um einerseits die Symptome der Patienten adäquat zu behandeln und um andererseits einen geeigneten Vergleich zwischen Dupilumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorzulegen. In den jeweiligen Kontrollarmen der Studien war jedoch zu Studienbeginn keine Therapieeskalation geplant, während die Patienten in den Interventionsarmen Dupilumab als Zusatztherapie erhielten. Die Begleittherapie sollte während des Studienverlaufs in allen Studienarmen in der vor Studienbeginn bestehenden stabilen Dosierung fortgeführt werden (mit Ausnahme der OCS-Reduktion in der Studie VENTURE).

Die Eskalationsoption mit einem LAMA ist Teil der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie und stellt sowohl für die Patienten der Studie VENTURE, als auch für die Patienten der berücksichtigten Teilpopulationen der Studien DRI12544 und QUEST, die zu Studienbeginn kein Tiotropium als Erhaltungstherapie erhielten, eine mögliche Therapieeskalation dar. Tiotropium wurde im September 2014 für die Indikation „Asthma“ zugelassen. Gemäß den Studienunterlagen war jedoch der Beginn einer Kontrollmedikation

mit LAMA während der Behandlungsphase in keiner der Studien möglich. In der Studie DRI12544 erhielten 2.6 % der Patienten Tiotropium als Begleitmedikation. In den Studien QUEST und VENTURE führten ca. 10 % bzw. ca. 20 % der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Patienten in den Kontrollarmen ihre bestehende Therapie mit LAMA als zweite oder dritte Kontrollmedikation fort. Es bleibt jedoch unklar, für wie viele Patienten ohne bestehende oder vorangegangene LAMA-Therapie ein Therapieversuch mit LAMA geeignet gewesen wäre.

Omalizumab war in den Studien DRI12544, QUEST und VENTURE weder als Begleitmedikation noch als mögliche Therapieeskalation erlaubt. Für die Studien DRI12544 und QUEST liegen keine Angaben dazu vor, bei wie vielen Patienten Omalizumab als Vortherapie bereits angewendet wurde und somit als Therapieeskalation nicht mehr infrage kommt. In die Studie VENTURE wurden keine Patienten eingeschlossen, die zuvor mit einem Anti-IgE-Antikörper behandelt wurden. Auch unter Berücksichtigung der einschränkenden Kriterien entsprechend der Zulassung und dem Therapiehinweis des G-BA bleibt unklar, für wie viele Patienten in den Kontrollarmen der Studien DRI12544, QUEST und VENTURE Omalizumab eine adäquate Eskalationsoption gewesen wäre.

Weitere, für die betrachtete erwachsene Patientenpopulation der Studien DRI12544, QUEST und VENTURE infrage kommende Eskalationsoptionen der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie sind die Anti-IL-5-(R)-Antikörper Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab. In den Studien DRI12544, QUEST und VENTURE waren Biologika weder als Begleitmedikation noch als mögliche Therapieeskalation erlaubt. Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab waren zwar zu Studienbeginn bzw. zum Zeitpunkt der Studiendurchführung von DRI12544, QUEST und VENTURE noch nicht zugelassen und nicht auf dem Markt verfügbar, stellen jedoch zum jetzigen Zeitpunkt empfohlene und zweckmäßige Optionen der Therapieeskalation für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patienten mit schwerem, unkontrolliertem eosinophilem Asthma dar. In den relevanten Teilpopulationen der Studien DRI12544 und QUEST wiesen 87 % bzw. 73%, in der Studie VENTURE 65 % der Patienten in den Kontrollarmen ein eosinophiles Asthma im Sinne eines Bluteosinophilen-Wertes von > 150 Eosinophile/µl auf. Unter Berücksichtigung des aktuell anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse verbleibt daher eine große Unsicherheit bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da davon auszugehen ist, dass ein hoher Anteil von Patienten in den Kontrollarmen der Studien grundsätzlich für einen Therapieversuch mit Mepolizumab, Reslizumab oder Benralizumab infrage gekommen wäre.

Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt mögliche indirekte Vergleiche für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber den Eskalationsoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab, führt diese jedoch aufgrund fehlender Ähnlichkeit der Studien nicht durch.

Es ist unklar, ob vom vorliegenden Anwendungsgebiet auch Patienten umfasst sind, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden Therapie infrage kommt. Der pharmazeutische Unternehmer weist im Stellungnahmeverfahren daraufhin, dass eine Therapie mit einem Anti-IL-5-(R)-Antikörper für Patienten im Anwendungsgebiet, die hohe FeNO-Werte, jedoch keine hohen Eosinophilenwerte aufweisen, laut Zulassung nicht infrage kommt. Laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers trifft dies in der VENTURE-Studie auf 14 Patienten im Kontrollarm (13%) und 8 Patienten im Interventionsarm (8%) zu. Für diese Patienten wurden jedoch keine getrennten Auswertungen für die in der Studie erhobenen

Endpunkte vorgelegt. Auch bleibt unklar, ob für die entsprechenden Patienten eine Eskalation ihrer bestehenden unzureichenden Asthmatherapie mit einem LAMA oder mit Omalizumab geeignet gewesen wäre und in welchem Ausmaß diese Patienten im Versorgungsalltag ein relevantes Patientenkollektiv darstellen.

Die Ergebnisse der Studie VENTURE, sowie die Ergebnisse der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation der Studien DRI12544 und QUEST können zusammenfassend aufgrund der hohen Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Ein Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher für 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, nicht belegt.

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: 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 hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

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 hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

und

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

Zu Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von hochdosiertem ICS und LABA und LAMA *oder* hochdosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind, bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Nachweis des Zusatznutzens von Dupilumab im gesamten Anwendungsgebiet die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien DRI12544, QUEST und VENTURE vor. Eine getrennte Betrachtung der Patientenpopulationen a) und b) ist nicht erfolgt. Insgesamt wurden für die Nutzenbewertung nur sehr wenige Daten von jugendlichen Patienten mit unzureichend

kontrolliertem schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation vorgelegt. Wie für die Patientengruppe b näher erläutert, bestehen darüber hinaus große Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in allen drei Studien. Für die Patientengruppe a liegen daher keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Zu Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Pathogenese des Asthmas unter Auswahl von hochdosiertem ICS und LABA und LAMA oder hochdosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind oder hochdosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab oder Reslizumab oder Benralizumab, sofern die für die Anwendung der jeweiligen Antikörper notwendigen Kriterien erfüllt sind, bestimmt.

Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung berücksichtigten Patienten der Studien DRI12544, QUEST und VENTURE bestand trotz bestehender Erhaltungstherapie aus hochdosiertem ICS und mindestens einem weiteren Controller eine unzureichende Asthmakontrolle. Entsprechend sollten die Optionen für eine patientenindividuelle Therapieeskalation gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA innerhalb der Kontrollarme der Studien ausgeschöpft worden sein, um einen geeigneten Vergleich zwischen Dupilumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorzulegen. In den jeweiligen Kontrollarmen der Studien war jedoch zu Studienbeginn keine Therapieeskalation geplant, während die Patienten in den Interventionsarmen Dupilumab als Zusatztherapie erhielten. Mit Ausnahme der OCS-Dosierung in der Studie VENTURE war auch im Verlauf der Studien keine Änderung oder Dosisanpassung der Erhaltungstherapie vorgesehen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass ein hoher Anteil von Patienten der drei Studien grundsätzlich für einen Therapieversuch mit einer der vom G-BA bestimmten Eskalationsoptionen infrage gekommen wäre. Da bei allen drei Studien große Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen, können die Studien nicht für die Nutzenbewertung für Patientengruppe b herangezogen werden. In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen daher nicht belegt.

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

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zur Patientenzahl zugrunde. Die angegebenen Patientenzahlen sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet, welche sich bei beiden Patientenpopulationen aus den vom pharmazeutischen Unternehmer zugrunde gelegten Operationalisierungen des schweren Asthmas, einer Typ-2-Inflamation und des unkontrollierten Asthmas ergeben. Bei der Bestimmung der Anzahl der Jugendlichen mit Asthma ergibt sich eine weitere Unsicherheit, da eine ärztliche Absicherung bzw. Validierung der vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen KiGGS-Studie (2. Welle) mangels weiterer Studien nur zum Teil erfolgen konnte.

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) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 18. November 2019):

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. Februar 2020).

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

Patientenpopulation a

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)				
Fluticason	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/Patient/ Jahr
Clenbuterol	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)				
Fluticason | Formoterol	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)				
Tiotropium	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)				
Fluticason	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)				
Clenbuterol	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)				
Fluticason | Formoterol	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)				
Tiotropium	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Monoklonare Antikörper				
Omalizumab	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage oder alle 14 Tage	13 oder 26,1	1	13 oder 26,1

<u>Patientenpopulation b</u>

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)				
Budesonid	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)				
Clenbuterol	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)				
Fluticason | Salmeterol	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)				
Tiotropium	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)				
Budesonid	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)				
Clenbuterol	kontinuierlich. 2 x täglich	365	1	365
ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)				
Fluticason | Salmeterol	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)				
Tiotropium	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/Patient/ Jahr
Monoklonare Antikörper				
Mepolizumab	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13	1	13
Omalizumab	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage oder alle 14 Tage	13 oder 26,1	1	13 oder 26,1
Reslizumab	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13	1	13
Benralizumab	kontinuierlich, 1 x alle 56 Tage	6,5	1	6,5

Verbrauch:

Patientenpopulation a

Bezeich-nung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dupilumab	200 mg - 300 mg	200 - 300 mg	1 x 200 mg - 1 x 300mg	26,1	26,1 x 200 mg - 26,1 x 300 mg
Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)					
Fluticason[2]	500 µg	1000 µg	4 x 250 µg	365	1460 x 250 µg
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)					

[2] Die Angaben beziehen sich beispielhaft auf die Dosierungsempfehlung für Jugendliche von 16 bis 17 Jahren

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Clenbuterol	10- 20 µg	20 µg - 40 µg	1 x 20 µg - 2 x 20 µg	365	365 x 20 µg - 730 x 20 µg
ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)					
Fluticason | Formoterol	250 µg/ 10 µg	500 µg/ 20 µg	4 x 125 µg/ 5 µg	365	1460 x 125 µg/5 µg
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)					
Tiotropium	5 µg	5 µg	2 x 2,5 µg	365	730 x 2,5 µg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)					
Fluticason[2]	500 µg	1000 µg	4 x 250 µg	365	1460 x 250 µg
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)					
Clenbuterol	10- 20 µg	20 µg - 40 µg	1 x 20 µg - 2 x 20 µg	365	365 x 20 µg - 730 x 20 µg
ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)					
Fluticason | Formoterol	250 µg/ 10 µg	500 µg/ 20 µg	4 x 125 µg/ 5 µg	365	1460 x 125 µg/5 µg
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)					
Tiotropium	5 µg	5 µg	2 x 2,5 µg	365	730 x 2,5 µg
Monoklonare Antikörper					
Omalizumab	150 mg - 600 mg	150 mg - 600 mg	1 x 150 mg - 4 x 150 mg	13 - 26,1	13 x 150 mg - 104,4 x 150 mg

Patientenpopulation b

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand-lungstage / Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dupilumab	200 mg - 300 mg	200 - 300 mg	1 x 200 mg - 1 x 300mg	26,1	26,1 x 200 mg - 26,1 x 300 mg
Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)					
Budesonid	400 µg	800 µg	2 x 400 µg	365	730 x 400 µg
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)					
Clenbuterol	10 -20 µg	20 µg - 40 µg	1 x 20 µg - 2 x 20 µg	365	365 x 20 µg - 730 x 20 µg
ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)					
Fluticason | Salmeterol	500 µg /50 µg	1.000 µg/ 100 µg	2 x 500 µg /50 µg	365	730 x 500 µg /50 µg
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)					
Tiotropium	5 µg	5 µg	2 x 2,5 µg	365	730 x 2,5 µg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)					
Budesonid	400 µg	800 µg	2 x 400 µg	365	730 x 400 µg
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)					
Clenbuterol	10 -20 µg	20 µg - 40 µg	1 x 20 µg - 2 x 20 µg	365	365 x 20 µg - 730 x 20 µg
ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)					
Fluticason | Salmeterol	500 µg /50 µg	1.000 µg/ 100 µg	2 x 500 µg /50 µg	365	730 x 500 µg /50 µg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand-lungstage / Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)					
Tiotropium	5 µg	5 µg	2 x 2,5 µg	365	730 x 2,5 µg
Monoklonare Antikörper					
Mepolizumab	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	13	13 x 100 mg
Omalizumab	150 mg - 600 mg	150 mg - 600 mg	1 x 150 mg - 4 x 150 mg	13 - 26,1	13 x 150 mg - 104,4 x 150 mg
Reslizumab	225 mg	225 mg	2 x 100 mg + 1 x 25 mg	13	26 x 100 mg + 13 x 25 mg
Benralizumab	30 mg	30 mg	1 x 30 mg	6,5	6,5 x 30 mg

Kosten:

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 langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA), inhalativen Corticosteroide (ICS), und ICS + LABA Fixkombinationen wurde der jeweilige Festbetrag zugrunde gelegt.

Kosten der Arzneimittel:

Patientenpopulation a

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apothekena b-gabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dupilumab 200 mg	6 ILO	4.645,00 €	1,77 €	262,00 €	4.381,23 €
Dupilumab 300 mg	6 ILO	4.645,00 €	1,77 €	262,00 €	4.381,23 €
Clenbuterol 20 µg[3]	100 ED	35,44 €	1,77 €	0,00 €	33,67 €
Fluticason 500 µg[3]	240 ED	51,74 €	1,77 €	3,22 €	46,75 €
Fluticason / Formoterol 125 µg/ 5 µg [3]	360 ED	106,67 €	1,77 €	0,00 €	104,90 €
Tiotropium 5 µg	180 ED	191,27 €	1,77 €	9,98 €	179,52 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Clenbuterol 20 µg[3]	100 ED	35,44 €	1,77 €	0,00 €	33,67 €
Fluticason 500 µg[3]	240 ED	51,74 €	1,77 €	3,22 €	46,75 €
Fluticason / Formoterol 125 µg/ 5 µg [3]	360 ED	106,67 €	1,77 €	0,00 €	104,90 €
Omalizumab 150 mg	10 ILO	4.926,15 €	1,77 €	278,06 €	4.646,32 €
Tiotropium 5 µg	180 ED	191,27 €	1,77 €	9,98 €	179,52 €
Abkürzungen: ED = Einzeldosen; ILO = Injektionslösung; IFK = Konzentrat zur Herstellung eine Injektionslösung					

Patientenpopulation b

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apotheken ab-gabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dupilumab 200 mg	6 ILO	4.645,00 €	1,77 €	262,00 €	4.381,23 €
Dupilumab 300 mg	6 ILO	4.645,00 €	1,77 €	262,00 €	4.381,23 €

[3] Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apotheken ab-gabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte
Budesonid 400 µg[3]	300 ED	63,59 €	1,77 €	4,16 €	57,66 €
Clenbuterol 20 µg[3]	100 ED	35,44 €	1,77 €	0,00 €	33,67 €
Fluticason | Salmeterol 500 µg/50 µg[3]	180 ED	133,65 €	1,77 €	9,70 €	122,18 €
Tiotropium 5 µg	180 ED	191,27 €	1,77 €	9,98 €	179,52 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Benralizumab 30 mg	1 ILO	2.605,98 €	1,77 €	145,55 €	2.458,66 €
Budesonid 400 µg[3]	300 ED	63,59 €	1,77 €	4,16 €	57,66 €
Clenbuterol 20 µg[3]	100 ED	35,44 €	1,77 €	0,00 €	33,67 €
Fluticason | Salmeterol 500 µg/50 µg[3]	180 ED	133,65 €	1,77 €	9,70 €	122,18 €
Mepolizumab 100 mg	3 ILO	3.747,35 €	1,77 €	0,00 €	3.745,58 €
Omalizumab 150 mg	10 ILO	4.926,15 €	1,77 €	278,06 €	4.646,32 €
Reslizumab 100 mg	2 IFK	1.180,75 €	1,77 €	64,76 €	1.114,22 €
Reslizumab 25 mg	2 IFK	303,49 €	1,77 €	16,19 €	285,53 €
Tiotropium 5 µg	180 ED	191,27 €	1,77 €	9,98 €	179,52 €
Abkürzungen: ED = Einzeldosen; ILO = Injektionslösung; IFK = Konzentrat zur Herstellung eine Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2020

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:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) 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 (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) 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. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Mai 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. April 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 29. August 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dupilumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. August 2019 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 beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. November 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Dezember 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Dezember 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Januar 2020 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 11. Februar 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Mai 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	24. April 2019	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	6. Januar 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung,
AG § 35a	14. Januar 2020 04. Februar 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Februar 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Gemeinsamer Bundesausschuss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Februar 2020 (BAnz AT 27.04.2020 B4), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Dupilumab gemäß dem Beschluss vom 17. Mai 2018 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Dupilumab

Beschluss vom: 20. Februar 2020
In Kraft getreten am: 20. Februar 2020
BAnz AT 13.05.2020 B3

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 zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von:

- hochdosiertes ICS und LABA und LAMA

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effekt	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.

Nebenwirkungen	∅	Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.
Erläuterungen: ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential ↔: kein relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor n.b.: nicht bewertbar		

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

- hochdosiertes ICS und LABA und LAMA

  oder

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

  oder

- hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab oder Reslizumab oder Benralizumab, sofern die für die Anwendung der jeweiligen Antikörper 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	Effekt	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.

Erläuterungen:
↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential
↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential
↔: kein relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine Daten vor
n.b.: nicht bewertbar

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

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

ca. 160 bis 2.900 Patienten

b) Erwachsene 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

ca. 17.400 – 51.400 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: 18. November 2019):

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dupilumab	19.058,35 €
Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)	
Fluticason	284,40 €
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)	
Clenbuterol	122,90 € - 245,79 €
ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)	
Fluticason / Formoterol	425,43 €
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)	
Tiotropium	728,05 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)	
Fluticason	284,40 €
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)	
Clenbuterol	122,90 € - 245,79 €
ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)	
Fluticason / Formoterol	425,43 €
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)	
Tiotropium	728,05 €
Monoklonare Antikörper	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Omalizumab	6.040,22 € - 48.507,58 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dupilumab	19.058,35 €
Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)	
Budesonid	140,31€
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)	
Clenbuterol	122,90 € - 245,79 €
ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)	
Fluticason / Salmeterol	495,51 €
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)	
Tiotropium	728,05 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)	
Budesonid	140,31€
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)	
Clenbuterol	122,90 € - 245,79 €
ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)	
Fluticason / Salmeterol	495,51 €
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)	
Tiotropium	728,05 €
Monoklonare Antikörper	
Omalizumab	6.040,22 € - 48.507,58 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Mepolizumab	16.230,85 €
Reslizumab	16.340,81 €
Benralizumab	15.981,29 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Reslizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13	923 €

II. Inkrafttreten

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Februar 2020 in Kraft.

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

Berlin, den 20. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Mittwoch, 13. Mai 2020
BAnz AT 13.05.2020 B3
Seite 1 von 4

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
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
(neues Anwendungsgebiet: Asthma bronchiale)

Vom 20. Februar 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Februar 2020 (BAnz AT 27.04.2020 B4), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Dupilumab gemäß dem Beschluss vom 17. Mai 2018 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Dupilumab

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 zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von:

- hochdosiertes ICS und LABA und LAMA

  oder

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effekt	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.

Erläuterungen:
↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential
↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential
↔: kein relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine Daten vor
n. b.: nicht bewertbar

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

b) Erwachsene 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

- hochdosiertes ICS und LABA und LAMA

  oder

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

  oder

- hochdosiertes ICS und LABA und gegebenenfalls LAMA und Mepolizumab oder Reslizumab oder Benralizumab, sofern die für die Anwendung der jeweiligen Antikörper 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	Effekt	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.

Erläuterungen:
↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential
↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential
↔: kein relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine Daten vor
n. b.: nicht bewertbar

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

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:

ca. 160 bis 2 900 Patienten

b) Erwachsene 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:

ca. 17 400 bis 51 400 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: 18. November 2019):

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dupilumab	19 058,35 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)	
Fluticason	284,40 €
Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)	
Clenbuterol	122,90 € – 245,79 €
ICS + LABA Fixkombinationen (hoch-dosiert)	
Fluticason/Formoterol	425,43 €
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)	
Tiotropium	728,05 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Inhalative Corticosteroide (ICS, hoch-dosiert)	
Fluticason	284,40 €
Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)	
Clenbuterol	122,90 € – 245,79 €
ICS + LABA Fixkombinationen (hoch-dosiert)	
Fluticason/Formoterol	425,43 €
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)	
Tiotropium	728,05 €
Monoklonale Antikörper	
Omalizumab	6 040,22 € – 48 507,58 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

b) Erwachsene 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:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dupilumab	19 058,35 €
Inhalative Corticosteroide (ICS, hoch-dosiert)	
Budesonid	140,31 €
Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)	
Clenbuterol	122,90 € – 245,79 €
ICS + LABA Fixkombinationen (hoch-dosiert)	
Fluticason/Salmeterol	495,51 €
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)	
Tiotropium	728,05 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Inhalative Corticosteroide (ICS, hoch-dosiert)	
Budesonid	140,31 €
Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)	
Clenbuterol	122,90 € – 245,79 €
ICS + LABA Fixkombinationen (hoch-dosiert)	
Fluticason/Salmeterol	495,51 €
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)	
Tiotropium	728,05 €
Monoklonale Antikörper	
Omalizumab	6 040,22 € – 48 507,58 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Mepolizumab	16 230,85 €
Reslizumab	16 340,81 €
Benralizumab	15 981,29 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/Jahr	Kosten/ Patient/Jahr
Reslizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13	923 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Februar 2020 in Kraft.

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

Berlin, den 20. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. August 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Dupilumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Dezember 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Bewertungsentscheidung

1.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

1.2 Nutzenbewertung

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

1.2.1 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“

1.2.2 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“

1.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

1.2.4 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 Ärztegesellschaften 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

Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Asthma)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.12.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.12.2019
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-482)

Modul 1
(PDF 359.12 kB)

Modul 2
(PDF 390.12 kB)

Modul 3
(PDF 1.23 MB)

Modul 4
(PDF 7.22 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
(PDF 5.16 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Dupilumab (Dupixent®)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ 2 Entzündung charakterisiert durch erhöhte eosinophile Granulozyten und/oder erhöhte FeNO-Werte, die bereits hochdosierte inhalative Corticosteroide (ICS) und mindestens ein weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von:

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

b) Erwachsene Patienten mit unzureichend kontrolliertem schwerem Asthma mit Typ 2 Entzündung, charakterisiert durch erhöhte eosinophile Granulozyten und/oder erhöhte FeNO-Werte, die bereits hochdosierte inhalative Corticosteroide (ICS) und mindestens ein weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Stand der Information: April 2019

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 02.12.2019 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG
(PDF 630.74 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.12.2019
- Mündliche Anhörung: 06.01.2020
  Bitte melden Sie sich bis zum 23.12.2019 **per E-Mail** 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:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 155.50 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 Ärztegesellschaften 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 **23.12.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Dupilumab - 2019-09-01-D-482*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 06.01.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 23.12.2019 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.12.2017 (Verfahren abgeschlossen)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Asthma) - Gemeinsamer Bundesauss

Verfahren vom 01.09.2019 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Verfahren vom 01.12.2019 (Verfahren nach § 35a SGB V begonnen)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 07.01.2020 um 14.00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

1) **Allgemeine Aspekte**

2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]**

3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens**

4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**

5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

6) **Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	20.12.2019
Novartis Pharma GmbH	16.12.2019
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.12.2019
Circassia AG	18.12.2019
Deutsche Atemwegsliga e.V.	23.12.2019
AstraZeneca GmbH	19.12.2019
Bundeverband der Pharmazeutischen Industrie	19.12.2019
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungs-medizin (DGP)	19.12.2019
"Allergie-Centrum-Charité,	20.12.2019
Prof. Dr. med. Karl Christian Bergmann"	20.12.2019
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer	20.12.2019
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	22.12.2019
Gesellschaft Pädiatrische Pneumologie GPP e.V.	23.12.2019
Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)	23.12.2019
PD Dr. Geßner, Leipzig	24.12.2019 (verfristet)

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						
Garbe, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Kenngott, Fr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Niemann, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Zietze, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Novartis Pharma GmbH						
Ziegler, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Wilmer, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Circassia AG						
Bremen, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bauch, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Atemwegsliga e.V.						
Kardos, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
AstraZeneca GmbH						
Meyer, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Jensen, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie						
Schinzel, Hr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Wilken, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungs-medizin (DGP)						
Kardos, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Allergie-Centrum-Charité, Prof. Dr. med. Karl Christian Bergmann						
Bergmann, Hr. Prof. Dr. med.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer						
Mühlbauer, Hr. Prof. Dr. med.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Rascher, Hr. Prof. Dr. med.	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Bednorz, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Wacker, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)						
Lommatzsch, Hr. Prof. Dr.	Ja	Ja	JA	NEIN	JA	NEIN
PD Dr. Geßner, Pneumologisch/onkologisch/internistisches Studienzentrum POIS Leipzig GbR						
Geßner, Hr. PD Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Prof. Kleine-Tebbe Allergie- u. Asthma-Zentrum Westend						
Kleine-Tebbe, Hr. Prof. Dr. med.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	20. Dezember 2019
Stellungnahme zu	Dupilumab (Dupixent®) Anwendungsgebiet: Asthma Vorgangsnummer: 2019-09-01-D-482
Stellungnahme von	*Sanofi-Aventis Deutschland GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund und Inhalte der Stellungnahme Am 29.08.2019 hat die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (im Folgenden Sanofi) für den Wirkstoff Dupilumab (Dupixent®) ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim G-BA eingereicht. Die Nutzenbewertung bezieht sich auf die folgende Indikation: 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, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist. Das Verfahren startete am 01.09.2019. Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 02.12.2019 veröffentlicht. Die vorliegende Stellungnahme von Sanofi befasst sich im allgemeinen Teil mit der Beschreibung der Patientenpopulation, die in besonderem Maße für eine Behandlung mit Dupilumab in Frage kommen. Im zweiten Teil der vorliegenden Stellungnahme finden sich Anmerkungen zu spezifischen Aspekten der IQWiG-Bewertung hinsichtlich folgender Themen: 1. Jugendliche Patienten 2. Erwachsene Patienten 3. Kosten	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Asthma ist eine chronische, systemisch immunvermittelte Erkrankung der Atemwege, der eine dauerhafte Entzündung der Atemwege zugrunde liegt und die mit Luftnot, Brustenge, Giemen und/oder Husten sowie mit einer bronchialen Hyperreagibilität einhergeht. Dabei kommt es zur verstärkten Infiltration von Immunzellen in die entzündeten Gewebe, vermehrter Sputumproduktion und Hypertrophie der bronchialen glatten Muskulatur. Bei der Mehrheit der Asthmapatienten liegt dem Asthma als entzündlicher Prozess eine Typ-2-Inflammation zugrunde. Die hohe Expression von IL-4 und IL-13 nimmt eine zentrale Stellung im Typ-2-Pathomechanismus, sowohl von allergischem, eosinophilem allergischem als auch eosinophilem nicht-allergischem Asthma ein. Damit kommen diese Zytokine bzw. ihre Rezeptoren als mögliche Angriffsziele bei der Behandlung von Asthma mit Typ-2-Inflammation in Frage. IL-4 und IL-13 beeinflussen unter anderem die IgE-Antikörperproduktion und spielen bei dem Transport von Eosinophilen ins Gewebe, z.B. ins Lungengewebe, eine große Rolle [1-5]. Erhöhtes FeNO ist außerdem ein Hinweis auf eine Typ-2-Inflammation mit Beteiligung von IL-4 und IL-13. Dupilumab, als rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG4-Antikörper, blockiert die Signalwege von IL-4 und IL-13 und greift damit direkt in den Typ-2-Pathomechanismus ein. Dupilumab ist angezeigt für Patienten mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation (erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO), die trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert sind [6, 7]. Für bestimmte Patientenkollektive innerhalb der zugelassenen	

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patientenpopulation mit schwerem Asthma ist eine Therapie mit Dupilumab in besonderem Maße geeignet: (1) Patienten mit schwerem allergischem Asthma, die gleichzeitig eine hohe Zahl an Eosinophilen oder einen hohen FeNO-Wert aufweisen. (2) Patienten mit schwerem nicht-allergischem eosinophilen Asthma, die z.B. durch erhöhte FeNO-Werte besonders für eine Dupilumab-Behandlung in Frage kommen. (3) Daneben gibt es Patienten, die weder dem eosinophilen Asthma (erhöhte Eosinophile), noch dem allergischen Asthma (erhöhte IgE-Konzentration) zugeordnet werden können und trotzdem ein Typ-2-vermitteltes Asthma aufweisen, welches sich durch isoliert erhöhte FeNO-Werte bemerkbar machen kann. Für diese Patienten ist Dupilumab die einzig verfügbare zugelassene Antikörpertherapie. (4) Außerdem ist Dupilumab eine wichtige neue Therapieoption bei Patienten für die die weiteren Möglichkeiten der Therapieeskalation bereits ausgeschöpft sind. Bei diesen Patienten besteht ein besonders hoher therapeutischer Bedarf, der durch die zielgerichtete Therapie mit Dupilumab gedeckt werden kann.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 9 ff.	**Fragestellung 1: jugendliche Patienten** <u>Anmerkung:</u> Das IQWiG untersucht die vorgelegten Daten getrennt in zwei Fragestellungen. In Fragestellung 1 wird die Evidenz für Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem schwerem Asthma mit Typ-2-Entzündung untersucht. Fragestellung 2 untersucht entsprechend erwachsene Patienten im Anwendungsgebiet. Diese Aufteilung in zwei Fragestellungen ergibt sich für das IQWiG aus der geänderten zVT durch den G-BA, über die Sanofi am 13.05.2019 informiert wurde. In der Nutzenbewertung des IQWiG wird zur Patientenpopulation angemerkt, dass in den vorgelegten Studien lediglich wenige jugendliche Patienten untersucht wurden. Weiterhin kritisiert das IQWiG, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in den Studien bei jugendlichen Patienten nicht umgesetzt sei. Außerdem merkt das IQWiG an, dass die Auswertungen der jugendlichen Patienten der QUEST Studie lediglich als Subgruppenanalyse im Dossier dargestellt wurden. <u>Position von Sanofi:</u>	Insgesamt wurden für die Nutzenbewertung nur sehr wenige Daten von jugendlichen Patienten mit unzureichend kontrolliertem schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation vorgelegt. In die Studie DRI12544 wurden gemäß Einschlusskriterien keine Jugendlichen eingeschlossen. In der vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung herangezogenen Teilpopulation der Studien QUEST und VENTURE wurden insgesamt 12 Jugendliche (2,5 %) bzw. 3 Jugendliche (ca. 1 %) untersucht. Für die Nutzenbewertung liegen daher keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab als Add-on-Erhaltungstherapie bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung, die bereits hochdosierte ICS und mindestens ein weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus bestehen große Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe a. Bei den jugendlichen Patienten der relevanten

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	1. Position zur jugendlichen Patientenpopulation In die QUEST-Studie wurden insgesamt 107 Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren eingeschlossen, davon 55 Patienten in den zulassungsrelevanten Dupilumab-Arm und den entsprechenden Kontrollarm. In der im Nutzendossier dargestellten ICShigh-Population der QUEST-Studie waren 12 jugendliche Patienten eingeschlossen. Die Zuteilung der Patienten zu der Gruppe mit einer hohen ICS-Dosis wurde bereits zu Studienbeginn anhand der zum Zeitpunkt der Studienplanung geltenden Leitlinie (nach GINA 2014 entspricht > 500 µg/Tag Flutikasonproprionat einer hohen ICS-Dosis) vorgenommen und war ein Stratifizierungsmerkmal der Studie QUEST. Die geringe Anzahl an Jugendlichen mit einer so hohen ICS-Dosierung in der Studie ergibt sich aus der zurückhaltenden Verordnung von hochdosierten Kortikosteroiden bei dieser vulnerablen Patientenpopulation. Bei Jugendlichen kann die dauerhafte Einnahme von ICS in hohen Dosierungen zu Wachstumsverzögerungen und einer Hemmung der Nebennierenfunktion führen [8]. Aus diesem Grund werden für jugendliche Patienten in der neuen nationalen Versorgungsleitline (NVL) nun auch gesonderte Grenzwerte zur Einteilung der ICS-Dosierung genannt [8]. Während bei Erwachsenen eine Flutikasonproprionat-Dosis von > 500 µg/Tag als hohe Dosis	Teilpopulation in den Studien QUEST und VENTURE handelt es sich per Einschlusskriterium um Patienten mit schwerem Asthma, die trotz einer Therapie mit hochdosiertem ICS und mindestens einem weiteren Controller unzureichend kontrolliert sind. Die unveränderte Fortführung der Therapie, wenn noch die Option einer Therapieeskalation gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA besteht, entspricht daher nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientengruppe a wurde eine patientenindividuelle Therapieeskalation mit einem LAMA und/oder Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind, als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Separate Auswertungen für Jugendliche von 12 bis 17 Jahren liegen im Dossier ausschließlich als Subgruppenanalysen aus der Studie QUEST vor. Diese Analysen zieht der pharmazeutische Unternehmer nicht für die Untersuchung eines Zusatznutzens in dieser Patientengruppe heran. Die Unsicherheiten bezüglich der Ausschöpfung der bestimmten Eskalationsmöglichkeiten werden nachfolgend unter den Ausführungen zu erwachsenen Patienten (Patientengruppe b) diskutiert. Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für 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 hochdosierter inhalativer

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	angesehen wird (analog zur GINA-Leitlinie), gilt bei Jugendlichen ab 12 Jahren bereits eine Dosis von > 250 µg/Tag als Hochdosis. Berücksichtigt man diese neuen Grenzen können entsprechend alle 55 jugendlichen Patienten im zulassungsrelevanten Arm der QUEST-Studie als Hochdosis-ICS Patienten betrachtet werden. Diese jugendliche Teilpopulation entspricht jedoch nach wie vor < 20% der zugrundeliegenden Gesamtpopulation (55 von 948 Patienten). Es bleibt daher nach wie vor das Problem einer verringerten statistischen Power aufgrund der geringen Anzahl an jugendlichen Patienten. 2. Position zur Umsetzung der zVT bei jugendlichen Patienten Für jugendliche Patienten im Anwendungsgebiet von Dupilumab kommt, nach der vom G-BA bestimmten zVT, lediglich eine Therapieeskalation mit LAMA oder Omalizumab in Frage. <u>Therapieeskalation mittels LAMA</u> Die Dupilumab-Therapie richtet sich gezielt gegen die Typ-2-inflammatorische Komponente und bekämpft damit die Ursache der entzündlichen Reaktion. Durch die verminderte Signaltransduktion der zentralen Interleukine IL-4 und IL-13 ist die Wirkung breit angelegt und hat sowohl einen Einfluss auf die allergischen Aspekte als auch einen Einfluss auf die eosinophile Komponente mit dem Ziel, dauerhaft die Entzündung zu reduzieren. Der Wirkmechanismus unterscheidet sich damit grundsätzlich von einer	Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist, nicht belegt, da keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab als Add-onErhaltungstherapie vorliegen.

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapie mit dem bronchodilatatorisch wirkenden LAMA, das eine rein symptomatische Therapie darstellt. Tiotropium ist zur Therapie von schwerem Asthma bei Jugendlichen erst seit Juni 2018 in Deutschland zugelassen. In der QUEST-Studie, die von 2015 bis 2017 durchgeführt wurde, konnte Tiotropium als Therapieoption daher nicht berücksichtigt werden. <u>Therapieeskalation mittels Omalizumab</u> Omalizumab stellt bei jugendlichen Patienten mit schwerem allergischem Asthma eine wichtige Therapieoption dar, die bereits seit 2005 verfügbar ist. Es ist daher davon auszugehen, dass ein Großteil der Jugendlichen, die für eine Omalizumab-Therapie in Frage kommen, diese auch erhalten bzw. ein Therapieversuch unternommen wurde. Aufgrund der zahlreichen Kriterien zum Einsatz von Omalizumab, sowohl bedingt durch die Zulassung [9], als auch durch den Therapiehinweis des G-BA [10], kommen jedoch lediglich Patienten ab 12 Jahren für eine Omalizumab-Therapie in Frage, die <u>alle</u> der folgenden Kriterien erfüllen: • schweres persistierendes allergisches Asthma, • reduzierte Lungenfunktion (FEV1 < 80%), • positiver Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes und vom Patienten nicht vermeidbares Aeroallergen,	

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• das Asthma ist IgE-vermittelt mit IgE-Werten zwischen ≥ 76 und ≤ 1500 I.E./ml vor Beginn der Behandlung, • häufig dokumentierte Symptome während des Tages oder nächtliches Erwachen, • trotz täglicher Therapie mit hochdosierten ICS 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 OCS behandelt wurden, oder o eine Exazerbation, die OCS-Gabe notwendig machte und zur Krankenhausbehandlung bzw. Notfallaufnahme führte, auf. • Das Körpergewicht liegt innerhalb der Grenzen der Dosierungstabelle also ≥ 20 kg und ≤ 150 kg. • Nichtraucher Zusätzlich zu den genannten Einschränkungen sind der Einsatz und die Dosierung von Omalizumab sowohl vom Körpergewicht, als auch vom IgE-Basiswert des Patienten abhängig. So kommt beispielsweise ein Patient mit einem Körpergewicht zwischen 70	

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und 80 kg für eine Behandlung mit Omalizumab nur dann in Frage, wenn der IgE-Basiswert zwischen 150 und 900 I.E./ml liegt [9]. Aufgrund der umfangreichen Einschränkung der Patientenpopulation ist der Behandlungskorridor eng und eine Eignung patientenindividuell abzuwägen. Um die Anzahl der jugendlichen Patienten, die für eine Behandlung mit Omalizumab in Frage kommen, möglichst exakt zu ermitteln, wurden die jugendlichen Patienten der QUEST-Studie identifiziert, die alle der folgenden Kriterien erfüllten: • hochdosis ICS + LABA • ≥ 2 Exazerbationen (im vergangenen Jahr) oder ≥ 1 Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfall-aufnahme erfordert • vorhergesagter prozentualer FEV1 < 80% • 76 ≤ IgE ≤ 1500 I.E./mL • 20 kg ≤ Gewicht ≤ 150 kg • mindestens ein positives Testergebnis auf ein ganzjähriges Allergen (≥ 0,35 kU/L) (getestete Allergene: Alternaria tenuis/alternata IgE, Cladosporium herbarum/hormodendrum IgE, Aspergillus fumigatus IgE, Katzenhautschuppen IgE, Hausstaubmilbe (D. farinae IgE;	

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	D. pteronyssinus IgE), Hundehautschuppen IgE, Deutsche Schabe IgE und Orientalische Schabe IgE.) • Verhältnis von Gewicht und IgE im zulassungsrelevanten Bereich Bei Beachtung sämtlicher o.g. Kriterien kommen in der jugendlichen Population der QUEST-Studie nur 5 von 55 Patienten für eine Omalizumab-Therapie in Frage, dies entspricht einem Anteil von 9%. Aufgrund der geringen Anzahl an jugendlichen Patienten, die für eine Therapie mit Omalizumab geeignet wären, kann die zVT daher als umgesetzt angesehen werden. 3. Position zu den statistischen Auswertungen Wie im Nutzendossier bereits dargestellt konnte im Rahmen der Subgruppenanalysen der ICShigh-Population keine Interaktion bezüglich des Alters mit den Trennpunkten < 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre festgestellt werden [11]. Es kann folglich davon ausgegangen werden, dass das Alter keinen modifizierenden Faktor darstellt. Im Rahmen dieser Stellungnahme wurden die Ergebnisse der jugendlichen Patienten im zulassungsrelevanten Arm der QUEST-Studie (N=55), die nach NVL-Kriterien alle eine hohe ICS-Dosis erhielten, nachträglich ausgewertet. Die Analysen zeigen, dass eine besonders deutliche Verbesserung der Lungenfunktion unter der Dupilumab-Behandlung erreicht wird (siehe Anhang Tabelle 7). Die Auswertung der absoluten Veränderung des FEV1-Wertes ergibt	

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sowohl nach 24-wöchiger, als auch nach 52-wöchiger Behandlungszeit einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (24 Wochen: MWD [95% KI]: 0,36 [0,09; 0,62]; p-Wert = 0,0083; Hedges'g [95% KI]: 0,781 [0,206; 1,356]; 52 Wochen: MWD [95% KI]: 0,37 [0,09; 0,64]; p-Wert = 0,0088; Hedges'g [95% KI]: 0,775 [0,200; 1,350]). Es besteht damit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Die Auswertung der Loss-Of-Asthma-Control (LOAC)-Ereignisse ergab zu 52 Wochen einen signifikanten Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle. Sowohl bei den Auswertungen zur Anzahl der Patienten mit LOAC-Ereignis als auch bei der Auswertung der Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis ergaben sich signifikante Verbesserungen unter Dupilumab-Behandlung (siehe Anhang Tabellen 3 und 4 sowie Abbildung 1). Auch wenn ein Großteil der Effektschätzer aufgrund der geringen Patientenzahl keine statistische Signifikanz erreicht, bestätigt sich dennoch auch für die jugendlichen Patienten der deutliche Vorteil von Dupilumab im Vergleich zur Kontrolle. **<u>Fazit zu Fragestellung 1</u>** Wie bereits im Nutzendossier gezeigt, konnte in der dargestellten ICShigh-Population der QUEST-Studie keine Effektmodifikation	

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bezüglich des Alters festgestellt werden. Die in der Stellungnahme zusätzlich dargestellte Auswertung für jugendliche Patienten der QUEST-Studie bestätigt trotz der geringen Patientenzahl dieses Ergebnis. Zudem ist die zVT in der Population umgesetzt. Sanofi sieht somit die Daten der jugendlichen Patientenpopulation als geeignet zur Ableitung eines Zusatznutzens an.	
S. 14-18	**Fragestellung 2: erwachsene Patienten** <u>Anmerkungen zur Umsetzung der zVT</u> In seiner Nutzenbewertung zu Dupilumab führt das IQWiG an, dass nach seiner Einschätzung die zVT bei erwachsenen Patienten nicht umgesetzt sei. <u>Position von Sanofi:</u> In seiner Kritik nennt das IQWiG als Grund für die Ablehnung, dass innerhalb des Kontrollarms keine Therapieeskalation stattfand. Dabei relativiert das IQWiG diese Aussage und benennt die OCS-Reduktion in der VENTURE-Studie als Ausnahme. In der VENTURE-Studie wurden Patienten eingeschlossen, die aufgrund der notwendigen dauerhaften Begleittherapie mit OCS als besonders schwer betroffen zu bezeichnen sind. OCS-Therapie ist in den Leitlinien lediglich als letzte Therapieoption benannt und sollte möglichst in der niedrigst-wirksamen Dosis verabreicht werden. In der VENTURE-Studie lag die durchschnittliche Dauer der	Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung berücksichtigten Patienten der Studien DRI12544, QUEST und VENTURE bestand bei ca. 2 Exazerbationen im Vorjahr und einem ACQ-5-Wert von 2 bis 3 (jeweils im Durchschnitt) trotz bestehender Erhaltungstherapie aus hochdosierten ICS und mindestens einem weiteren Controller eine unzureichende Asthmakontrolle. Entsprechend sollten die Optionen für eine patientenindividuelle Therapieeskalation gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA innerhalb der Kontrollarme der Studien ausgeschöpft worden sein, um einerseits die Symptome der Patienten adäquat zu behandeln und um andererseits einen geeigneten Vergleich zwischen Dupilumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorzulegen. In den jeweiligen Kontrollarmen der Studien war jedoch zu Studienbeginn keine Therapieeskalation geplant, während die Patienten in den

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Asthmaerkankung seit erstmaliger Diagnose bei ca. 20 Jahren. Auch die Lungenfunktion der Patienten der VENTURE-Studie wies auf eine besondere Krankheitsschwere hin. In Verbindung mit der OCS-Gabe als letzte Therapieoption handelte es sich bei den VENTURE-Patienten demnach um schwerstkranke Patienten, bei denen selbst bei dauerhafter Einnahme von OCS dennoch ein unkontrolliertes Asthma vorlag. Eine Reduktion der OCS-Dosis ist ein wichtiges Therapieziel bei diesem Patientenkollektiv. In der VENTURE-Studie war eine Reduktion der OCS-Dosis nach einem prädefinierten Schema vorgesehen. Falls eine Reduktion der OCS-Dosis aufgrund ärztlicher Bedenken bzw. einer Verschlechterung der Asthmakontrolle nicht angezeigt war, konnte die OCS-Dosis auch patientenindividuell erhöht werden. Sanofi stimmt mit dem IQWiG überein, dass die OCS-Reduktion eine Therapieanpassung darstellt. Durch die Möglichkeit der patientenindividuellen Therapieeskalation oder Therapiedeeskalation bei Bedarf sieht Sanofi die zVT in der Studie als umgesetzt an. Im Folgenden wird näher auf die einzelnen Komponenten der zVT und der Umsetzung in der VENTURE Studie eingegangen.	Interventionsarmen Dupilumab als Zusatztherapie erhielten. Die Begleittherapie sollte während des Studienverlaufs in allen Studienarmen in der vor Studienbeginn bestehenden stabilen Dosierung fortgeführt werden (mit Ausnahme der OCS-Reduktion in der Studie VENTURE).

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 15-16	**Therapieeskalation mittels LAMA** Anmerkung: Das IQWiG sieht die zVT als nicht umgesetzt an, da eine Therapieeskalation mit LAMA innerhalb der Studien nicht stattgefunden habe. Position von Sanofi: Die Dupilumab-Therapie richtet sich gezielt gegen die Typ-2-inflammatorische Komponente und bekämpft damit die Ursache der entzündlichen Reaktion. Durch die verminderte Signaltransduktion der zentralen Interleukine IL-4 und IL-13 ist die Wirkung breit angelegt und hat sowohl einen Einfluss auf die allergischen Aspekte als auch einen Einfluss auf die eosinophile Komponente mit dem Ziel, dauerhaft die Entzündung zu reduzieren. Der Wirkmechanismus unterscheidet sich damit grundsätzlich von einer Therapie mit dem bronchodilatatorisch wirkenden LAMA, das eine rein symptomatische Therapie darstellt. Die Therapie mit LAMA bzw. Tiotropium war kein Ausschlussgrund zur Teilnahme an den Studien. In der Studie VENTURE erhielten ca. 22,5% der Patienten und nicht 19%, wie vom IQWiG angegeben, LAMA als Begleitmedikation [11]. Bei den Patienten der VENTURE-Studie handelt es sich um schwerstkranke Asthmapatienten, bei denen vor Studienbeginn bereits eine dauerhafte Therapie mit OCS begonnen wurde. Eine dauerhafte OCS-Therapie ist mit hohen	Die Eskalationsoption mit einem LAMA ist Teil der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie und stellt sowohl für die Patienten der Studie VENTURE, als auch für die Patienten der berücksichtigten Teilpopulationen der Studien DRI12544 und QUEST, die zu Studienbeginn kein Tiotropium als Erhaltungstherapie erhielten, eine mögliche Therapieeskalation dar. Tiotropium wurde im September 2014 für die Indikation „Asthma“ zugelassen. Gemäß den Studienunterlagen war jedoch der Beginn einer Kontrollmedikation mit LAMA während der Behandlungsphase in keiner der Studien möglich. In der Studie DRI12544 erhielten 2.6 % der Patienten Tiotropium als Begleitmedikation. In den Studien QUEST und VENTURE führten ca. 10 % bzw. ca. 20 % der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Patienten in den Kontrollarmen ihre bestehende Therapie mit LAMA als zweite oder dritte Kontrollmedikation fort. Es bleibt jedoch unklar, für wie viele Patienten ohne bestehende oder vorangegangene LAMA-Therapie ein Therapieversuch mit LAMA geeignet gewesen wäre.

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Risiken und langfristigen, schweren Nebenwirkungen verbunden (z.B. Diabetes, Osteoporose, Bluthochdruck, Cushing-Syndrom). Daher wird sowohl in den aktuellen Leitlinien, als auch in den zum Zeitpunkt der Studiendurchführung aktuellen Leitlinien empfohlen, vor Beginn einer dauerhaften OCS-Therapie alle anderen Therapieoptionen auszuschöpfen und OCS lediglich als Mittel der letzten Wahl einzusetzen. Es ist also davon auszugehen, dass die Patienten der VENTURE-Studie, die keine Begleittherapie mit LAMA erhielten, für eine Therapie mit LAMA nicht in Frage kamen oder die Therapie mit LAMA unzureichend war und daher im Vorfeld abgebrochen wurde. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Sanofi sieht die zVT in Bezug auf die Therapie mit LAMA als hinreichend umgesetzt an.	
S. 16-17	**Therapieeskalation mittels Omalizumab** <u>Anmerkung:</u> Das IQWiG merkt an, dass keine Informationen darüber vorliegen, wie viele Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit Omalizumab in Frage kommen. Dabei argumentiert das IQWiG, dass ca. 50% der Patienten in den Studien das Kriterium des IgE-Basiswertes erfüllen und geht daher davon aus, dass eine relevante Anzahl der Patienten die weiteren Kriterien des Therapiehinweises erfüllen.	Omalizumab war in den Studien DRI12544, QUEST und VENTURE weder als Begleitmedikation noch als mögliche Therapieeskalation erlaubt. Für die Studien DRI12544 und QUEST liegen keine Angaben dazu vor, bei wie vielen Patienten Omalizumab als Vortherapie bereits angewendet wurde und somit als Therapieeskalation nicht mehr infrage kommt. In die Studie VENTURE wurden keine Patienten eingeschlossen, die zuvor mit einem Anti-IgE-Antikörper behandelt wurden.

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Position von Sanofi:</u> Eine Therapie mit Omalizumab kommt lediglich für Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma in Frage, bei denen von einem IgE-vermittelten Asthma ausgegangen werden kann. In der VENTURE-Studie wiesen ca. 40% der Patienten einen IgE-Wert ≥ 76 I.E./ml und einen positiven Test auf perenniale Allergene auf (83 von 210 Patienten), weshalb sie dem schweren allergischen Asthma zugeordnet werden können. Bei der Anwendung von Omalizumab sind jedoch, neben den Zulassungskriterien [9], auch die Kriterien des Therapiehinweises des G-BA [10] zu beachten (Auflistung der Kriterien s.o.). Aufgrund der umfangreichen Einschränkung der Patientenpopulation ist der Behandlungskorridor eng und eine Eignung patientenindividuell abzuwägen. Um die Anzahl der erwachsenen Patienten, die für eine Behandlung mit Omalizumab in Frage kommen, möglichst exakt zu ermitteln, wurden Patienten in der VENTURE-Studie identifiziert, die alle der folgenden Kriterien* erfüllten: • hochdosis ICS + LABA • ≥ 2 Exazerbationen (im vergangenen Jahr) oder ≥ 1 Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert	Auch unter Berücksichtigung der einschränkenden Kriterien entsprechend der Zulassung und dem Therapiehinweis des G-BA bleibt unklar, für wie viele Patienten in den Kontrollarmen der Studien DRI12544, QUEST und VENTURE Omalizumab eine adäquate Eskalationsoption gewesen wäre.

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• vorhergesagter prozentualer FEV1< 80% • 76 ≤ IgE ≤ 1500 I.E./mL • 20 kg ≤ Gewicht ≤ 150 kg • mindestens ein positives Testergebnis auf ein ganzjähriges Allergen (≥ 0,35 kU/L) (getestete Allergene: Alternaria tenuis/alternata IgE, Cladosporium herbarum/hormodendrum IgE, Aspergillus fumigatus IgE, Katzenhautschuppen IgE, Hausstaubmilbe (D. farinae IgE; D. pteronyssinus IgE), Hundehautschuppen IgE, Deutsche Schabe IgE und Orientalische Schabe IgE.) • Verhältnis von Gewicht und IgE im zulassungsrelevanten Bereich * Kriterien analog zu der bereits bei Fragestellung 1 genannten Analyse In der VENTURE-Studie treffen diese Omalizumab-Kriterien auf 22 Patienten in der Placebo-Gruppe (20,5%) und 23 Patienten der Dupilumab-Gruppe (22,3%) zu. Das Ergebnis ist mit Unsicherheiten behaftet. Einerseits, da in der Studie lediglich die neun wichtigsten Allergene überprüft wurden, und es möglicherweise Patienten mit positivem Hauttest auf ein nicht getestetes ganzjähriges Allergen geben könnte. Dies führt tendenziell zur Unterschätzung des Ergebnisses. Andererseits, da innerhalb der Studie nicht dokumentiert wurde, ob die Patienten	

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bereits in der Vergangenheit einen Therapieversuch mit Omalizumab unternommen hatten und die Anwendung aus Gründen der unzureichenden Wirksamkeit oder Verträglichkeit wieder abbrachen. Diese Unsicherheit führt tendenziell zu einer Überschätzung der Omalizumab-Population. Da Omalizumab bereits seit 2005 verfügbar ist, kann davon ausgegangen werden, dass bei einem relevanten Anteil der Patienten mit schwerem Asthma und OCS-Dauertherapie bereits ein Therapieversuch mit Omalizumab unternommen wurde, sofern dies möglich war. Während Omalizumab lediglich für eine bestimmte Patientenpopulation, also Patienten mit allergischem Asthma, die die Anforderungen der Fachinformation und des Therapiehinweises erfüllen, in Frage kommt, kann Dupilumab sowohl bei allergischem, als auch bei nicht-allergischem Asthma zum Einsatz kommen, wenn der Patient erhöhte Eosinophilen- oder FeNO-Werte aufweist. Die durch sämtliche o.g. Kriterien bestimmte Teilpopulation kommt daher sowohl für eine Therapie mit Omalizumab, als auch für eine Therapie mit Dupilumab in Frage. In der Gesamtpopulation der VENTURE-Studie kommt demnach eine Teilpopulation von ca. 21,5% auch für eine Behandlung mit Omalizumab in Frage. Entsprechend ist Omalizumab für 78,5% der Patienten keine Therapieoption im Sinne einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das IQWiG-Methodenpapier 5.0 stellt fest, dass es für das Einschlusskriterium bezüglich der Population ausreicht,	

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wenn bei mindestens 80% der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten das entsprechende Kriterium erfüllt ist. Dieses 80%-Kriterium wird in der VENTURE-Studie nur sehr knapp nicht erfüllt. Daher wurde für die vorliegende Stellungnahme eine zusätzliche Subgruppenanalyse durchgeführt. Patienten, die prinzipiell für Omalizumab geeignet sind, und solche, die nicht für eine Behandlung mit Omalizumab in Frage kommen, wurden in einer zusätzlichen Subgruppenanalyse ausgewertet, um mögliche Effektmodifikationen zu identifizieren. Tabelle 1 zeigt Ergebnisse des Interaktionstests. Tabelle 1: Heterogenitäts-p-Werte der Subgruppe „Omalizumab-Eignung“ der VENTURE-Studie	

Endpunkt	**Patienten, die für Omalizumab geeignet sind vs. Patienten, für die Omalizumab keine Therapieoption darstellt**
Prozentuale Reduktion der OCS-Dosis	0,2161
Absolute Reduktion der OCS-Dosis	0,0888
Anteil der Patienten mit min. 50% OCS-Reduktion	0,1484
Anteil der Patienten mit OCS-Reduktion auf < 5 mg/Tag	0,1003

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

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

Anteil der Patienten mit maximal möglicher OCS-Reduktion	0,0798
Anteil der Patienten die kein OCS mehr benötigen	0,0931
Anteil der Patienten mit ≥ 1 schweren Exazerbation	0,1855
Anteil der Patienten mit ≥ 1 schweren Exazerbation die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern	0,6297
Jährliche Rate schwerer Exazerbationen	0,3237
Jährliche Rate schwerer Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern	0,7723
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation	0,2206
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert	0,4936
Veränderung des FEV1	0,1474
Veränderung der Notfallmedikation	0,0492*
Veränderung des nächtlichen Erwachens	0,0324*
Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores	0,4708

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

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

Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores	0,9571
Anteil der Patienten mit Veränderung um ≥ 0,35 im morgendlichen Asthmasymptomscore	0,7148
Anteil der Patienten mit Veränderung um ≥ 0,35 im abendlichen Asthmasymptomscore	0,5510
Veränderung des EQ-5D-VAS	0,5256
Veränderung des ACQ-5	0,7975
Anteil der Patienten mit einer Zunahme im ACQ-5 um ≥ 0,5	0,6379
Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma	0,7193
Veränderung des AQLQ – Gesamtscore	0,8552
Veränderung des AQLQ – Symptome	0,5538
Veränderung des AQLQ – Einschränkung der Aktivität	0,2280
Veränderung des AQLQ – Emotionale Verfassung	0,4794
Veränderung des AQLQ – Umwelteinflüsse	0,5979
Anteil der Patienten mit einer Zunahme um ≥ 0,5	0,4357

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

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

Anteil der Patienten mit UE	0,1615
Anteil der Patienten mit SUE	0,2625
Studienabbrüche aufgrund von UE	0,9791
*s. Detailanalyse Anhang Tabelle A1	

Die Subgruppenanalyse ergibt keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Eignung für eine Therapie mit Omalizumab. Die Ergebnisse der Patienten, die für Omalizumab geeignet sind, und der Patienten, die für eine Therapie mit Omalizumab nicht in Frage kommen, sind homogen.

Vorgeschlagene Änderung:

Der Anteil der Patienten in der VENTURE-Studie, die für Omalizumab geeignet sind, ist als gering anzusehen. Für die Mehrzahl der Patienten ist eine Therapie mit Omalizumab keine Option im Sinne der zVT. Daher ist die zVT in der VENTURE-Studie umgesetzt. Eine Subgruppenanalyse der Omalizumab-Eignung ergab darüber hinaus keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Gruppenzugehörigkeit.

Sanofi sieht die zVT in Bezug auf die Therapie mit Omalizumab als hinreichend umgesetzt an.

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 17-18	**Therapieeskalation mittels Mepolizumab, Reslizumab oder Benralizumab** <u>Anmerkung:</u> Das IQWiG sieht die zVT als nicht umgesetzt an, da eine Therapieeskalation mit Mepolizumab, Reslizumab oder Benralizumab innerhalb der Studien nicht stattgefunden habe. <u>Position von Sanofi:</u> Die neueste Therapiemöglichkeit im Anwendungsgebiet stellt die Therapie mit Anti-IL-5 bzw. Anti-IL-5-Rezeptor Antikörpern dar. Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab waren jedoch zum Zeitpunkt des Studienbeginns noch nicht zugelassen bzw. noch nicht in der Versorgung verankert. Eine Therapieeskalation mit den Antikörpern konnte innerhalb der Studien daher nicht durchgeführt werden. Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab sind zugelassen zur Behandlung von Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma. Ein eosinophiles Asthma liegt vor, wenn die Anzahl der Eosinophilen im Blut einen bestimmten Grenzwert dauerhaft überschreitet, wobei der Grenzwert bisher nicht eindeutig definiert wurde. In den pivotalen Studien der drei Antikörper wurden jeweils Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Eosinophilenzahl bei Studieneinschluss von 150 Zellen/µl, von 300 Zellen/µl oder von 400 Zellen/µl aufwiesen. Die Antikörper kommen daher zur Therapie	Weitere, für die betrachtete erwachsene Patientenpopulation der Studien DRI12544, QUEST und VENTURE infrage kommende Eskalationsoptionen der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie sind die Anti-IL-5-(R)-Antikörper Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab. In den Studien DRI12544, QUEST und VENTURE waren Biologika weder als Begleitmedikation noch als mögliche Therapieeskalation erlaubt. Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab waren zwar zu Studienbeginn bzw. zum Zeitpunkt der Studiendurchführung von DRI12544, QUEST und VENTURE noch nicht zugelassen und nicht auf dem Markt verfügbar, stellen jedoch zum jetzigen Zeitpunkt empfohlene und zweckmäßige Optionen der Therapieeskalation für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patienten mit schwerem, unkontrolliertem eosinophilem Asthma dar. In den relevanten Teilpopulationen der Studien DRI12544 und QUEST wiesen 87 % bzw. 73%, in der Studie VENTURE 65 % der Patienten in den Kontrollarmen ein eosinophiles Asthma im Sinne eines Bluteosinophilen-Wertes von > 150 Eosinophile/µl auf.

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einer Teilpopulation von Patienten in Frage, die ein unkontrolliertes eosinophiles Asthma aufweisen und bei denen keine weitere Therapieeskalation mehr möglich ist. Um diese Teilpopulation der Patienten mit hohen Eosinophilenwerten im Blut zu berücksichtigen, wurde im vorliegenden Dossier zusätzlich zur Gesamtpopulation der VENTURE-Studie auch die EOShigh-Teilpopulation dargestellt. Dupilumab ist zugelassen 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 inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist. Erhöhtes FeNO ist ein deutlicher Hinweis auf eine Typ-2-Inflammation mit Beteiligung von Interleukin (IL)-4 und IL-13. Dupilumab hemmt spezifisch die Signalwege von IL-4 und IL-13. Daher können durch die Messung des FeNO-Wertes diejenigen Patienten identifiziert werden, die von einer Behandlung mit Dupilumab besonders profitieren. Dupilumab ist als neue Therapieoption für Patienten mit erhöhtem FeNO von besonders großer therapeutischer Bedeutung. Daher wurde diese Teilpopulation in der VENTURE-Studie ebenfalls berücksichtigt und im Nutzendossier dargestellt.	Unter Berücksichtigung des aktuell anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse verbleibt daher eine große Unsicherheit bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da davon auszugehen ist, dass ein hoher Anteil von Patienten in den Kontrollarmen der Studien grundsätzlich für einen Therapieversuch mit Mepolizumab, Reslizumab oder Benralizumab infrage gekommen wäre. Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt mögliche indirekte Vergleiche für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber den Eskalationsoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab, führt diese jedoch aufgrund fehlender Ähnlichkeit der Studien nicht durch. Es ist unklar, ob vom vorliegenden Anwendungsgebiet auch Patienten umfasst sind, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden Therapie infrage kommt. Der pharmazeutische Unternehmer weist im Stellungnahmeverfahren daraufhin, dass eine Therapie mit einem Anti-IL-5-(R)-Antikörper für Patienten im Anwendungsgebiet, die hohe FeNO-Werte, jedoch keine hohen Eosinophilenwerte aufweisen, laut Zulassung nicht infrage kommt. Laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers trifft dies in der VENTURE-Studie auf 14 Patienten im Kontrollarm (13%) und 8 Patienten im Interventionsarm (8%) zu. Für diese Patienten wurden jedoch keine getrennten Auswertungen für die in der Studie

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Analyse der Teilpopulationen der VENTURE-Studie zeigt, dass durch die Behandlung mit Dupilumab sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in den dargestellten Teilpopulationen EOShigh und FeNOhigh bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle, die OCS-Dosis zur Dauertherapie deutlich reduziert, die Zahl der Asthmaexazerbationen verringert und die Lungenfunktion verbessert werden konnten. Für Patienten, die keine hohen Eosinophilenwerte, jedoch einen hohen FeNO-Wert aufweisen, ist Dupilumab eine entscheidende neue Therapiealternative. Bei diesen Patienten kommt eine Therapie mit Mepolizumab, Reslizumab oder Benralizumab nicht in Frage, da deren Zulassung sich auf Patienten mit erhöhten Eosinophilenwerten beschränkt. Außerdem verbleibt ein Anteil an Patienten, bei denen z.B. Mepolizumab trotz erhöhter Eosinophilenwerte keine ausreichende Wirkung zeigt und die Asthmaerkrankung trotz dessen Anwendung unkontrolliert bleibt [12, 13]. Der Anteil dieser Non-Responder liegt in aktuellen Studien zwischen 24% und 40% [14, 15]. Auch für dieses Patientenkollektiv mit besonders hohem medizinischem Bedarf ist Dupilumab eine wichtige neue Therapiealternative. Die Subgruppe der Patienten mit einer niedrigen Zahl an Eosinophilen bei hohem FeNO Wert (EOSlow/FeNOhigh) in der VENTURE-Studie umfasst 14 Patienten im Placebo-Arm (13%) und	erhobenen Endpunkte vorgelegt. Auch bleibt unklar, ob für die entsprechenden Patienten eine Eskalation ihrer bestehenden unzureichenden Asthmatherapie mit einem LAMA oder mit Omalizumab geeignet gewesen wäre und in welchem Ausmaß diese Patienten im Versorgungsalltag ein relevantes Patientenkollektiv darstellen. Die Ergebnisse der Studie VENTURE, sowie die Ergebnisse der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation der Studien DRI12544 und QUEST können zusammenfassend aufgrund der hohen Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Ein Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher für 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, nicht belegt.

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	8 Patienten im Dupilumab-Arm (8%). Aufgrund der geringen Patientenzahlen geht eine Auswertung für dieses Patientenkollektiv mit einer deutlichen Verringerung der statistischen Power einher. Im Rahmen einer zusätzlich für die Stellungnahme durchgeführten Subgruppenanalyse konnte keine Effektmodifikation zwischen den EOSlow/FeNOhigh-Patienten und dem Rest der Gesamtpopulation festgestellt werden (Tabelle 2). Tabelle 2: Heterogenitäts-p-Werte der EOSlow/FeNOhigh-Population der VENTURE-Studie	

Subgruppe	**EOSlow/FeNOhigh vs. Rest der Gesamtpopulation**
Prozentuale Reduktion der OCS-Dosis	0,6835
Absolute Reduktion der OCS-Dosis	0,8054
Anteil der Patienten mit min, 50% OCS-Reduktion	0,6043
Anteil der Patienten mit OCS-Reduktion auf < 5 mg/Tag	0,3273
Anteil der Patienten mit maximal möglicher OCS-Reduktion	0,4734

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

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

Anteil der Patienten die kein OCS mehr benötigen	0,4740
Anteil der Patienten mit ≥ 1 schweren Exazerbation	0,7836
Anteil der Patienten mit ≥ 1 schweren Exazerbation die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern	0,9957
Jährliche Rate schwerer Exazerbationen	0,5703
Jährliche Rate schwerer Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern	0,9441
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation	0,6479
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert	0,9895
Veränderung des FEV1	0,8354
Veränderung der Notfallmedikation	0,4902
Veränderung des nächtlichen Erwachens	0,5164
Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores	0,6040

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

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

Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores	0,4354
Anteil der Patienten mit Veränderung um ≥ 0,35 im morgendlichen Asthmasymptomscore	0,4835
Anteil der Patienten mit Veränderung um ≥ 0,35 im abendlichen Asthmasymptomscore	0,9231
Veränderung des EQ-5D-VAS	0,9968
Veränderung des ACQ-5	0,4244
Anteil der Patienten mit einer Zunahme im ACQ-5 um ≥ 0,5	0,8635
Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma	0,7972
Veränderung des AQLQ - Gesamtscore	0,7202
Veränderung des AQLQ - Symptome	0,1958
Veränderung des AQLQ – Einschränkung der Aktivität	0,8957
Veränderung des AQLQ – Emotionale Verfassung	0,3042
Veränderung des AQLQ - Umwelteinflüsse	0,9372

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

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

Anteil der Patienten mit einer Zunahme um ≥ 0,5	0,8845
Anteil der Patienten mit UE	0,0868
Anteil der Patienten mit SUE	0,2337
Studienabbrüche aufgrund von UE	0,9774

Diese Analyse, unterstützt durch die Beobachtung, dass auch in den EOShigh- und FeNOhigh-Populationen jeweils übereinstimmende Effekte mit der Gesamtpopulation beobachtet werden können, spricht für ein insgesamt sehr homogenes Patientenkollektiv in der VENTURE-Studie. Es besteht keinerlei Hinweis darauf, dass der Behandlungseffekt von Dupilumab in einer der genannten Teilpopulationen von den Beobachtungen in der Gesamtpopulation abweicht. Entsprechend kann also davon ausgegangen werden, dass die Zugehörigkeit zu einer der Teilpopulationen keinen modifizierenden Faktor darstellt und Patienten mit hohem FeNO-Werten unabhängig von der Anzahl der Eosinophilen von Dupilumab profitieren.

Vorgeschlagene Änderung:

Sanofi sieht die zVT in Bezug auf die Therapie mit Anti-IL-5 Antikörpern als hinreichend umgesetzt an.

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Fazit zu Fragestellung 2</u> Die im Nutzendossier dargestellte Population der VENTURE-Studie ist zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet. Die zVT in der Population ist umgesetzt. Die im Nutzendossier dargestellten Ergebnisse der Gesamtpopulation der VENTURE-Studie zeigen einen deutlichen Vorteil zugunsten von Dupilumab im Bereich Morbidität bei den Endpunkten zur OCS-Reduktion, Asthmaexazerbationen und Lungenfunktion. Diese Ergebnisse können zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.	
S. 35-36	**Kosten** <u>Anmerkungen zum Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V</u> Das IQWiG sieht die Kosten für eine Therapie mit Beclometason, Budesonid und Fluticason, dem LABA Formoterol, den Fixkombinationen aus ICS plus LABA Beclometason/ Formoterol, Budesonid/Formoterol, Salmeterol/Fluticason und Fluticason/Vilanterol sowie des OCS Prednison als überschätzt und die Kosten für eine Therapie mit Salmeterol als unterschätzt an, weil der Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V nicht berücksichtigt wurde. <u>Position von Sanofi:</u>	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 langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA),

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Diese Kritik steht im Widerspruch zur Verfahrensordnung des G-BA Kapitel 5, §9 (7) „[1]Der pharmazeutische Unternehmer hat die Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung gemessen am Apothekenabgabepreis und die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu übermitteln; sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Abgaben darzulegen.[2]Die Angabe der Kosten erfolgt sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien. [3]Maßgeblich sind die direkten Kosten der gesetzlichen Krankenversicherung über einen bestimmten Zeitraum. [4]Bestehen bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind die damit verbundenen Kostenunterschiede für die Feststellung der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen.“ [16]. Der vom IQWiG angenommene Herstellerrabatt, hier im Speziellen der Herstellerrabatt nach §130a (3b) SGB V, gilt nach aktuellem	inhalativen Corticosteroide (ICS), und ICS + LABA Fixkombinationen wurde der jeweilige Festbetrag zugrunde gelegt.

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Preis- und Produktstand bei den angeführten Arzneimitteln der Originalanbieter folgendermaßen: • Bei Beclometason, Fluticason (im speziellen FlutiHEXAL), Beclometason/Formoterol, Budesonid/Formoterol, Fluticason/Salmeterol und Fluticason/Vilanterol fällt für die Arzneimittel der Originalanbieter, die preislich auf oder unterhalb des Festbetrags taxieren, kein Herstellerrabatt nach § 130a (3b) SGB V an. • Bei Budesonid und Prednison entspricht der angesetzte Herstellerrabatt dem maximalen Betrag, der für die Arzneimittel der Originalanbieter, die preislich auf dem Festbetrag taxieren, anfällt. • Bei Formoterol fällt für die Arzneimittel der Originalanbieter, die preislich auf dem Festbetrags taxieren, kein Herstellerrabatt nach § 130a (3b) SGB V an. • Bei Salmeterol taxiert die zweckmäßig gewählt Packungsgröße des einzigen Originalanbieters oberhalb des Festbetrags. Hierbei weist sie einen entsprechenden Herstellerrabatt nach § 130a (3b) SGB V aus, der oberhalb der vom IQWiG pauschal angewendeten 10 % des Festbetrags liegt. Konsistent zum angewendeten Vorgehen wird hier der Wert angerechnet, der für diese Packung nach den Angaben der Lauer-Taxe anfällt. Da die der GKV tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen sind, darf demnach der Herstellerrabatt nach §	

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	130a (3b) SGB V regelhaft nicht für alle Produkte mit den genannten festbetragsgeregelten Substanzen angerechnet werden. Vielmehr ist zur Abbildung der Versorgungsrealität zu berücksichtigen, welche Marktanteile die nach Nettokosten zu differenzierenden Arzneimittel aufweisen und ob nach Lauer-Taxe Daten als Grundlage für die Abrechnung tatsächlich ein Herstellerrabatt an die Krankenkassen erstattet wird.	
S. 36	<u>Anmerkungen zur Anwendung der Hilfstaxe</u> Das IQWiG führt an, dass bei der Kostendarstellung von Mepolizumab und Reslizumab die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen vernachlässigt werden. <u>Position von Sanofi:</u> In Modul 3 (Abschnitt 3.3) findet sich hierzu ein Verweis auf die Kosten, die im Rahmen der Hilfstaxe abrechnungsfähig sind. Gemäß der Hilfstaxe sind Zuschläge für die Herstellung einer parenteralen Lösung durch die Apotheke im Rahmen der intravenösen Anwendung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung abrechnungsfähig. Pro applikationsfertiger Einheit ist jeweils die Abrechnung von maximal 71,00 € möglich (parenterale Lösung mit monoklonalen Antikörpern) [17]. Diese	Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) 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 (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018)

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sonstigen GKV-Leistungen wurden in den Beschlüssen des G-BA zu Benralizumab, Reslizumab und zu Mepolizumab nicht berücksichtigt [18-21] Analog zu dem Vorgehen des G-BA kommt es im Rahmen des Modul 3 zu keiner additiven Verrechnung der Kosten der Hilfstaxe mit den Jahrestherapiekosten, auch wenn die Auffassung geteilt wird, dass etwaige Kosten für die Kosten der Therapie von Relevanz sind und entsprechend berücksichtigt werden sollten.	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.
S. 36	<u>Anmerkungen zur Unterschätzung von Jahrestherapiekosten bei Budesonid/Formoterol</u> Das IQWiG merkt an, dass bei der Fixkombination aus Budesonid/Formoterol die Obergrenze aufgrund der möglichen höheren Dosierung unterschätzt ist. <u>Position von Sanofi:</u>	Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zur Patientenzahl zugrunde. Die angegebenen Patientenzahlen sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet, welche sich bei beiden Patientenpopulationen aus den vom pharmazeutischen Unternehmer zugrunde gelegten

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die vom IQWiG angemerkt Dosierung kommt hierbei laut Fachinformation nur bei einigen Patienten zum Einsatz [22]. Dosierungen, die nur für einen kurzen Zeitraum benötigt werden oder nur für eine spezielle Gruppe innerhalb der Patienten mit schwerem Asthma angezeigt sind, werden zur standardisierten Kostenberechnung des Modul 3 nicht herangezogen.	Operationalisierungen des schweren Asthmas, einer Typ-2-Inflamation und des unkontrollierten Asthmas ergeben. Bei der Bestimmung der Anzahl der Jugendlichen mit Asthma ergibt sich eine weitere Unsicherheit, da eine ärztliche Absicherung bzw. Validierung der vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen KiGGS-Studie (2. Welle) mangels weiterer Studien nur zum Teil erfolgen konnte.
S. 36	<u>Anmerkung zur wirtschaftlicheren Alternative bei Budesonid</u> Das IQWiG merkt an, dass für Budesonid zum angesetzten Datenstand eine wirtschaftlichere Alternative verfügbar ist. <u>Position von Sanofi:</u> Hierbei referenziert das IQWiG vermutlich auf die Packung Budesonid mit 300 Einzeldosen à 400 µg. Diese führt bei einem Festbetrag i.H.v. 63,53 € zu Jahrestherapiekosten von 150,28 € pro Patient und liegt damit 11,89 € unter dem im Nutzendossier dargestellten Jahrestherapiekosten. Es ergeben sich dementsprechend geringfügig niedrigere Jahrestherapiekosten.	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 41/ 44	<u>Anmerkung zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung</u> Das IQWiG merkt an, dass bei Dupilumab zusätzlich eine Erhaltungstherapie verabreicht werden muss und daher neben den Kosten für Dupilumab auch Kosten für die Erhaltungstherapie anfallen. Dieser Hinweis fehlt bei den monoklonalen Antikörpern Omalizumab, Mepolizumab, Reslizumab, sowie Benralizumab, die ebenfalls ausschließlich eine Zulassung als Add-on-Therapie aufweisen. <u>Position von Sanofi:</u> Im Sinne der konsistenten Darstellung der Jahrestherapiekosten sollte der Hinweis zur Erhaltungstherapie entweder auch bei den monoklonalen Antikörpern der zVT entsprechend aufgenommen werden oder aber ebenfalls bei Dupilumab gestrichen werden.	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

1. Defrance T, Carayon P, Billian G, Guillemot JC, Minty A, Caput D, et al. (1994): Interleukin 13 is a B cell stimulating factor. The Journal of experimental medicine; 179(1):135-43.
2. Pene J, Rousset F, Briere F, Chretien I, Bonnefoy JY, Spits H, et al. (1988): IgE production by normal human lymphocytes is induced by interleukin 4 and suppressed by interferons gamma and alpha and prostaglandin E2. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America; 85(18):6880-4.
3. Punnonen J, Aversa G, Cocks BG, McKenzie AN, Menon S, Zurawski G, et al. (1993): Interleukin 13 induces interleukin 4-independent IgG4 and IgE synthesis and CD23 expression by human B cells. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America; 90(8):3730-4.
4. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD (2016): Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. Nature reviews Drug discovery; 15(1):35-50.
5. Hammad H, Lambrecht BN (2008): Dendritic cells and epithelial cells: linking innate and adaptive immunity in asthma. Nature reviews Immunology; 8(3):193-204.
6. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Oktober 2019 [Zugriff: 17.12.2019]. URL: http://www.fachinfo.de.
7. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Oktober 2019 [Zugriff: 17.12.2019]. URL: http://www.fachinfo.de.
8. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2018): Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma; 3. Auflage. Version 1 2018. [Zugriff: 21.03.2019]. URL: https://www.leitlinien.de/nvl/asthma.
9. Novartis Europharm Ltd (2005): Xolair® 150 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2019 [Zugriff: 17.12.2019]. URL: http://www.fachinfo.de.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): 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 - Omalizumab (Beschluss vom: 17.12.2015 In Kraft getreten am: 05.03.2016). [Zugriff: 18.12.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-526/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2019-04-06.pdf.
11. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2019): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dupilumab (Dupixent®) Modul 4 B. [Zugriff: 11.12.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3308/2019-08-28_Modul4_Dupilumab.pdf.
12. Buhl R, Humbert M, Bjermer L, Chanez P, Heaney LG, Pavord I, et al. (2017): Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. The European respiratory journal; 49(5)
13. Emma R, Morjaria JB, Fuochi V, Polosa R, Caruso M (2018): Mepolizumab in the management of severe eosinophilic asthma in adults: current evidence and practical experience. Ther Adv Respir Dis; 12:1753466618808490.
14. Drick N, Seeliger B, Welte T, Fuge J, Suhling H (2018): Anti-IL-5 therapy in patients with severe eosinophilic asthma - clinical efficacy and possible criteria for treatment response. BMC pulmonary medicine; 18(1):119.

15. Zhang P, Vitari CA, Wenzel SE (2017): Real World Effectiveness and Safety of Anti-IL-5/Mepolizumab in an Academic Severe Asthma Clinic. URL: https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1_MeetingAbstracts.A3187.

16. Gemeinsamer Bundesausschuss (2008): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008. Zuletzt geändert am 16. Juli 2019. In Kraft getreten am 19. November 2019. [Zugriff: 18.12.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1970/VerfO_2019-07-18_iK-2019-11-19.pdf.

17. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband (2018): Anlage 3 zur Hilfstaxe - Preisbildung für parenterale Lösungen - Änderungsfassung mit Stand 01.02.2018. [Zugriff: 20.12.2019]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Hilfstaxe_Anlage_3_i.d.F.des_rechtskraeftigen_Schiedsspruches_01-2018.pdf.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Benralizumab. [Zugriff: 19.12.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5169/2018-08-02_AM-RL-XII_Benralizumab_D-341_TrG.pdf.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Reslizumab. [Zugriff: 19.12.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4458/2017-07-06_AM-RL-XII_Reslizumab_D-271_TrG.pdf.

20. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Mepolizumab. [Zugriff: 19.12.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3894/2016-07-21_AM-RL-XII_Mepolizumab_D-211_TrG.pdf.

21. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (2018): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Mepolizumab (Nucala®) Modul 4 A (Patienten ab 6 Jahren). [Zugriff: 11.12.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2581/2018-09-21_Modul4A_Mepolizumab.pdf.

22. Orion Pharma GmbH (2016): Bufori Easyhaler 320 Mikrogramm/9 Mikrogramm; Fachinformation. Stand: Dezember 2017 [Zugriff: 19.12.2019]. URL: http://www.fachinfo.de.

Anhang

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Patientencharakteristika der jugendlichen Population der QUEST Studie 88

Tabelle 2: Ergebnisse für Jugendliche in der QUEST-Studie: Raten Endpunkte.....91

Tabelle 3: Ergebnisse für Jugendliche in der QUEST-Studie: Anteil der Patienten mit LOAC-Ereignis oder Exazerbation 92

Tabelle 4: Ergebnisse für Jugendliche in der QUEST-Studie: Zeit-bis-zum-Ereignis-Analysen 93

Tabelle 5: Ergebnisse für Jugendliche in der QUEST-Studie: Binäre Endpunkte.....95

Tabelle 6: Ergebnisse für Jugendliche in der QUEST-Studie: Unerwünschte Ereignisse.....96

Tabelle 7: Ergebnisse für Jugendliche in der QUEST-Studie: Stetige Endpunkte 97

Tabelle 8: Detailanalyse zur Subgruppenanalyse „Omalizumab-Eignung“ der VENTURE-Studie: Stetige Endpunkte mit Heterogenitäts-p-Wert < 0,05.....100

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Kaplan-Meier Kurve der Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf 93

Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve der Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf 94

Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve der Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert, einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf.....94

Tabelle 1: Patientencharakteristika der jugendlichen Population der QUEST Studie

	QUEST – Jugendliche Population	
Patientencharakteristika	**Dupilumab 200 mg**	**Placebo**
N	**34**	**21**
Demographie und Patientencharakteristika		
Alter (Jahre)		
MW (SD)	14,1 (1,9)	14,2 (1,8)
Geschlecht (%)		
weiblich	10 (29,4%)	4 (19,0%)
männlich	24 (70,6%)	17 (81,0%)
Rasse n (%)		
Kaukasisch	31 (91,2%)	19 (90,5%)
Schwarz	1 (2,9%)	0
Asiatisch	2 (9,5%)	2 (5,9%)
Ethnie n (%)		
hispanisch	15 (44,1%)	7 (33,3%)
nicht-hispanisch	19 (55,9%)	14 (66,7%)
Größe (cm)		
[MW (SD)]	163,21 (10,23)	162,55 (12,65)
Gewicht (kg)		
[MW (SD)]	60,50 (16,64)	56,19 (16,69)
BMI (kg/m^2)		
[MW (SD)]	22,55 (5,18)	20,93 (4,46)
Region[b] n (%)		
Asien	0	2 (9,5%)
Lateinamerika	15 (44,1%)	9 (42,9%)
Osteuropa	12 (35,3%)	6 (28,6%)
Westliche Staaten	7 (20,6%)	4 (19,0%)
Territorium[c]		
Nordamerika	6 (17,6%)	3 (14,3%)
EU	5 (14,7%)	2 (9,5%)
Rest der Welt	23 (67,6%)	16 (76,2%)
Atemwegs- und andere Krankheitsmerkmale		
Alter bei erstmaliger Erkrankung (Jahre) [MW (SD)]	6,4 (4,1)	4,3 (4,3)
Zeit seit erstmaliger Diagnose (Jahre) [MW (SD)]	7,86 (4,36)	9,90 (4,00)
Raucherstatus zum Studieneintritt n (%)		
ehemaliger Raucher	0	0
Nichtraucher	34 (100%)	21 (100%)

	QUEST – Jugendliche Population	
Patientencharakteristika	**Dupilumab 200 mg**	**Placebo**
N	**34**	**21**
Lungenfunktion		
Prä-Bronchodilatator FEV1 zu Baseline (L) [MW (SD)]	2,21 (0,58)	2,42 (0,67)
Prä-Bronchodilatator FEV1 -Sollwert zu Baseline (%) [MW (SD)]	-	-
Post-Bronchodilatator FEV1 zu Baseline (L) [MW (SD)]	2,68 (0,63)	2,93 (0,85)
FEV1 Reversibilität zu Baseline (%) [MW (SD)]	25,63 (15,71)	24,66 (11,62)
Asthmasymptomscore		
AM PEF zu Baseline (L/min) [MW (SD)]	277,22 (89,62)	323,23 (115,08)
PM PEF zu Baseline (L/min) [MW (SD)]	291,46 (96,32)	344,29 (106,78)
AM Symptomscore zu Baseline	1,00 (0,66)	0,88 (0,52)
PM Symptomscore zu Baseline	1,18 (0,67)	1,17 (0,67)
Nächtliches Erwachen innerhalb 24 h zu Baseline	0,32 (0,47)	0,17 (0,29)
Asthmaexazerbationen		
Zeit seit der letzten schweren Asthmaexazerbation vor Studienbeginn (Monate) [MW (SD)]	6,18 (2,76)	5,62 (2,77)
Anzahl der schweren Asthmaexazerbationen des letzten Jahres [MW (SD)]	1,97 (1,68)	2,14 (1,62)
1 [n (%)]	20 (58,8%)	9 (42,9%)
2 [n (%)]	6 (17,6%)	7 (33,3%)
3 [n (%)]	4 (11,8%)	3 (14,3%)
≥ 4 [n (%)]	4 (11,8%)	2 (9,5%)
Anzahl der Asthmaexazerbationen die eine Hospitalisierung oder Notfallbehandlung erfordern innerhalb des vorhergehenden Jahres		
[MW (SD)]	1,15 (1,67)	1,05 (1,32)
0 [n (%)]	15 (44,1%)	10 (47,6%)
1 [n (%)]	10 (29,4%)	4 (19,0%)
2 [n (%)]	5 (14,7%)	5 (23,8%)
3 [n (%)]	2 (5,9%)	1 (4,8%)
≥ 4 [n (%)]	2 (5,9%)	1 (4,8%)
ACQ-Score		
ACQ-5 Score zu Baseline [MW (SD)]	2,60 (0,57)	2,47 (0,72)
ACQ-7 Score zu Baseline [MW (SD)]	2,61 (0,52)	2,44 (0,57)
AQLQ		
AQLQ Gesamtscore zu Baseline [MW (SD)]	4,38 (0,96)	5,17 (0,78)
Eosinophile		
Eosinophilenanzahl zu Baseline (GIGA/L) [MW (SD)]	0,43 (0,48)	0,48 (0,38)
Eosinophilengruppe (GIGA/L)		

	QUEST – Jugendliche Population	
Patientencharakteristika	**Dupilumab 200 mg**	**Placebo**
N	**34**	**21**
< 0,15 [n (%)]	7 (20,6%)	4 (19,0%)
≥ 0,15- < 0,3 [n (%)]	13 (38,2%)	5 (23,8%)
≥ 0,3 [n (%)]	14 (41,2%)	12 (57,1%)
IgE		
Gesamt IgE zu Baseline [IU/ml]	852,06 (1117,82)	789,57 (1205,52)
Periostin (Shino-Test)		
Periostin [ng/ml]	95,59 (26,79)	92,66 (39,97)
FeNO		
FeNO [ppb]	33,91 (30,34)	52,48 (39,76)
Aspirin oder NSAID Hypersensitivität		
Ja [n (%)]	0	1 (4,8%)
Ongoing condition [n (%)]	0	1 (4,8%)
Andere Erhaltungstherapie (Controller)		
LABA [n (%)]	33 (97,1%)	20 (95,2%)
LAMA [n (%)]	1 (2,9%)	0
LTRA [n (%)]	8 (23,5%)	6 (28,6%)
Methylxanthine [n (%)]	1 (2,9%)	0
Kombinationstherapien		
ICS/LABA [n (%)]	25 (73,5%)	15 (71,4%)
ICS/LABA/LTRA [n (%)]	6 (17,6%)	5 (23,8%)
andere [n (%)]	1 (2,9%)	0
Atopische Krankheitsgeschichte zu Baseline		
Ja [n (%)]	31 (91,2%)	21 (100%)
Atopische Erkrankung zu Baseline [n (%)]		
Atopische Dermatitis	8 (23,5%)	6 (28,6%)
Allergische Konjunktivis	1 (2,9%)	3 (14,3%)
Allergische Rhinitis	30 (88,2%)	20 (95,2%)
Eosinophile Ösophagitis	0	0
Nahrungsmittelallergie	3 (8,8%)	3 (14,3%)
Nesselsucht	1 (2,9%)	1 (4,8%)
Gesamt-IgE ≥ 100 IE/ml und mindestens ein aeroantigenspezifischer IgE ≥ 0,35 kU/l		
Ja [n (%)]	25 (73,5%)	18 (85,7%)

NE: nicht erhoben

a: schwarz oder afro-amerikanisch; amerikanische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas; Ureinwohner Hawaiis oder der pazifischen Inseln

b: Asien: Japan, Südkorea und Taiwan, Lateinamerika: Argentinien, Brasilien, Kolumbien, Chile und Mexiko; Osteuropa: Ungarn, Polen, Russland, Türkei und Ukraine; Westliche Staaten: Australien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien,

	QUEST – Jugendliche Population	
Patientencharakteristika	**Dupilumab 200 mg**	**Placebo**
N	**34**	**21**
Südafrika, Spanien Großbritannien und USA c: Nordamerika: Kanada und USA; EU: Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Polen, Spanien, Großbritannien; Rest der Welt: Argentinien, Australien, Brasilien, Kolumbien, Chile, Japan, Mexiko, Russland, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Türkei und Ukraine		

Tabelle 2: Ergebnisse für Jugendliche in der QUEST-Studie: Raten Endpunkte

Studie QUEST - Jugendliche	**N**	**Anzahl Ereignisse insgesamt**	**adjustierte jährliche Exazerbations-rate [95%-KI]**	**N**	**Anzahl Ereignisse insgesamt**	**adjustierte jährliche Exazerbations-rate [95%-KI]**	**Rate Ratio [95%-KI], p-Wert**
	Dupilumab 200 mg			**Placebo**			**Behandlungseffekt**
Rate der LOAC-Ereignisse							
24 Wochen	34	34	2,045 [1,183; 3,536]	21	26	2,769 [1,562; 4,907]	0,739 [0,369; 1,480] 0,3889
52 Wochen	34	59	1,617 [0,910; 2,874]	21	66	3,332 [1,791; 6,199]	0,485 [0,232; 1,014] 0,0544
jährliche Rate schwere Exazerbationen							
24 Wochen	34	8	0,230 [0,079; 0,667]	21	6	0,356 [0,131; 0,966]	0,646 [0,211; 1,979]; 0,4406
52 Wochen	34	12	0,177 [0,076; 0,410]	21	12	0,336 [0,159; 0,713]	0,527 [0,233; 1,192]; 0,1223
jährliche Rate schwerer Exazerbationen die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern							
24 Wochen	34	2	0,135 [0,021; 0,871]	21	0	0,106 [0,013; 0,891]	1,273 [0,117; 13,869] 0,8416
52 Wochen	34	3	0,046 [0,005; 0,409]	21	0	0,021 [0,001; 0,364]	2,239 [0,108; 46,229]; 0,5984
Methodische Durchführung der Analysen analog zu den primären Analysen [11]. KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten							

Tabelle 3: Ergebnisse für Jugendliche in der QUEST-Studie: Anteil der Patienten mit LOAC-Ereignis oder Exazerbation

Studie QUEST - Jugendliche	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert**
	Dupilumab 200 mg		**Placebo**		**Behandlungseffekt**
Anteil der Patienten mit mindestens einem LOAC-Ereignis					
24 Wochen	34	16 (47,1)	21	14 (66,7)	0,44 [0,14; 1,38]; 0,1596 0,71 [0,44; 1,13]; 0,1442 -19,61 [-46,15; 6,93]; 0,1459
52 Wochen	34	16 (47,1)	21	16 (76,2)	0,28 [0,08; 0,93]; 0,0379 0,62 [0,40; 0,95]; 0,0278 -29,13; [-54,19; -4,07]; 0,0231
Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation					
24 Wochen	34	8 (23,5)	21	5 (23,8)	0,98 [0,27; 3,54]; 0,9810 0,99 [0,37; 2,62]; 0,9810 -0,28 [-23,69; 23,13]; 0,9811
52 Wochen	34	9 (26,5)	21	7 (33,3)	0,72 [0,22; 2,35]; 0,5868 0,79 [0,35; 1,18]; 0,5837 -6,86 [-32,19; 18,46]; 0,5921
Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert					
24 Wochen	34	2 (5,9)	21	0 (0,0)	5,20 [0,29; 92,54]; 0,2619 0,00 [NB; NB]; NB 5,88 [-7,49; 19,25]; 0,3849
52 Wochen	34	3 (8,8)	21	0 (0,0)	5,36 [0,50; 57,59]; 0,1654 0,00 [NB; NB]; NB 8,82 [-11,09; 28,74]; 0,3816
Methodische Durchführung der Analysen analog zu den primären Analysen [11]. KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz (Angabe in Prozentpunkten); RR: Risk Ratio; RRR: Reversed Risk Ratio					

Tabelle 4: Ergebnisse für Jugendliche in der QUEST-Studie: Zeit-bis-zum-Ereignis-Analysen

Studie QUEST - Jugendliche	n/N (%)	Median [95%-KI]	n/N (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI], p-Wert
	Dupilumab 200 mg		**Placebo**		**Behandlungseffekt**
Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis					
52 Wochen	16/34 (47,1)	NB [137; NB]	16/21 (76,2)	141,0 [35; 175]	0,459 [0,221; 0,952];0,0364
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation					
52 Wochen	9/34 (26,5)	NB [NB; NB]	7/21 (33,3)	NB [149; NB]	0,555 [0,198; 1,555]; 0,2628
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert					
52 Wochen	3/34 (8,8)	NB [NB; NB]	0/21 (0,0)	NB [NB; NB]	182E6 [0; I]; 0,9987
Methodische Durchführung der Analysen analog zu den primären Analysen [11]. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NB: nicht berechenbar					

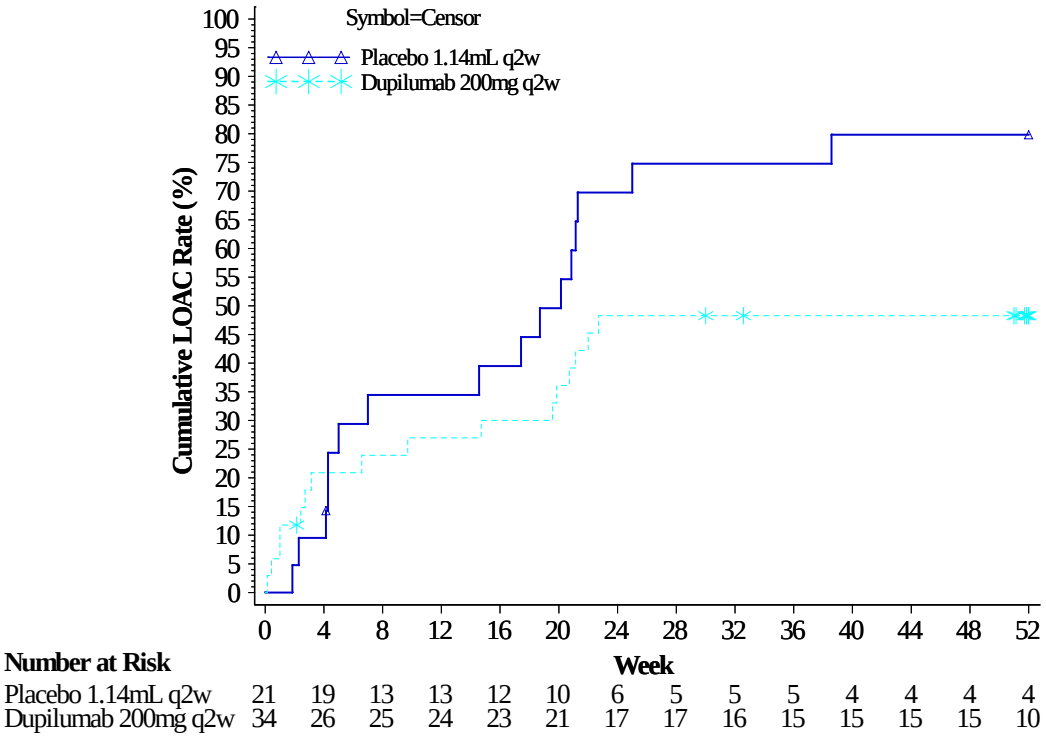


Abbildung 1: Kaplan-Meier Kurve der Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf

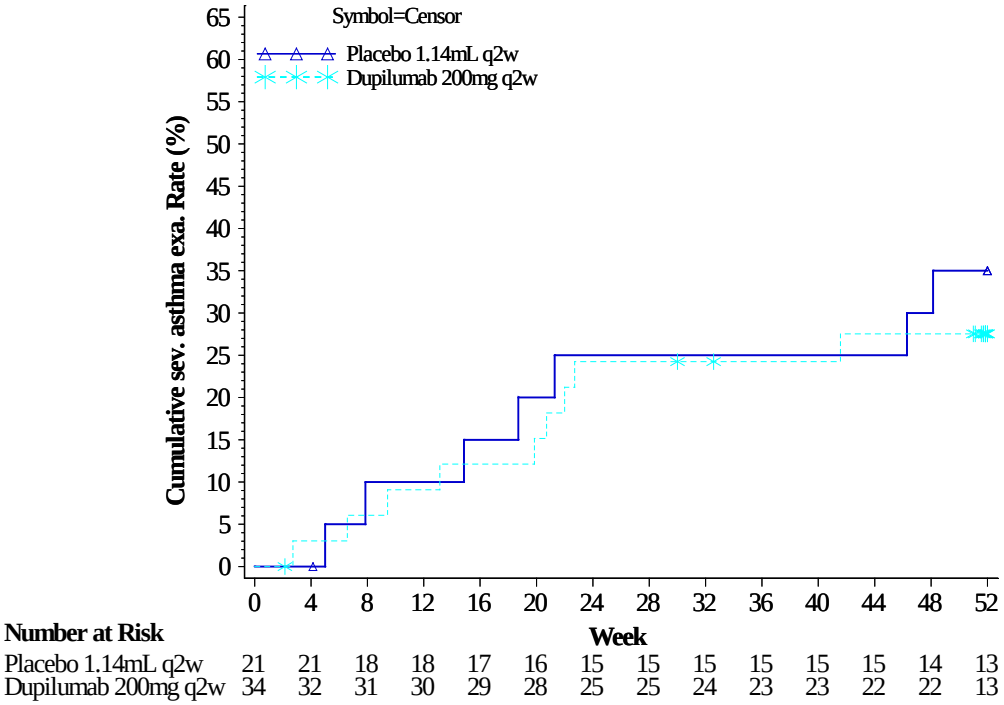


Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve der Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf

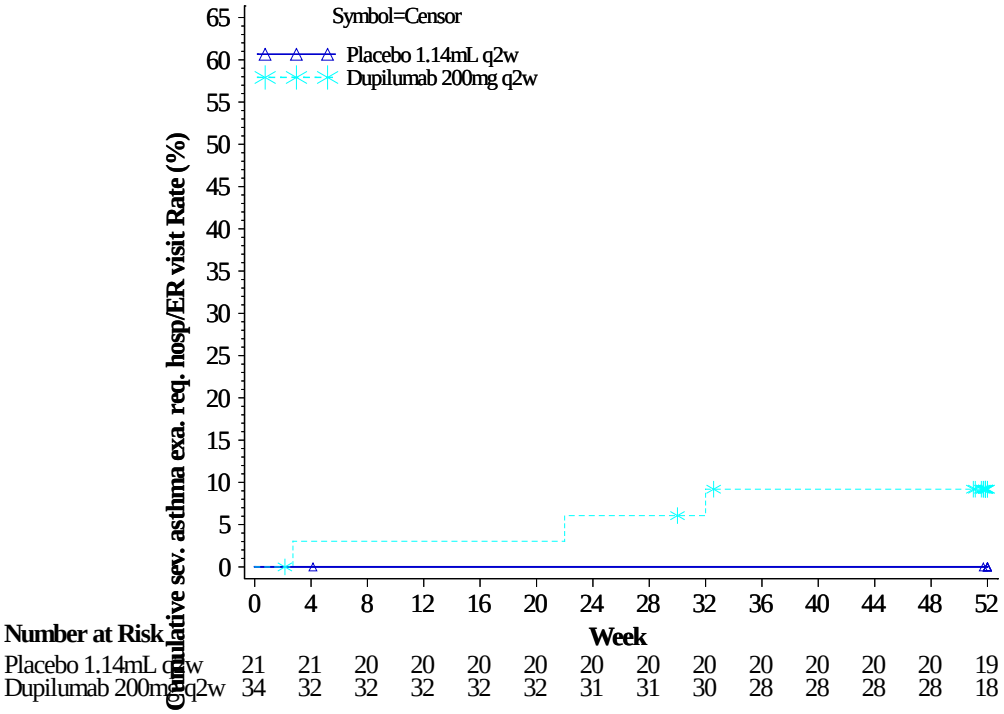


Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve der Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert, einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf

Tabelle 5: Ergebnisse für Jugendliche in der QUEST-Studie: Binäre Endpunkte

Studie QUEST - Jugendliche	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert**
	Dupilumab 200 mg		**Placebo**		**Behandlungseffekt**
Anteil der Patienten mit einer Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores von ≥ 0,35					
24 Wochen	34	13 (38,2)	21	7 (33,3)	0,91 [0,25; 3,36]; 0,8884 0,95 [0,45; 2,01]; 0,8827 -2,79 [-30,25; 24,67]; 0,8407
52 Wochen	34	17 (50,0)	21	7 (33,3)	1,77 [0,52; 6,01]; 0,3577 1,19 [0,58; 2,42]; 0,6362 7,33 [-18,38; 33,04]; 0,5731
Anteil der Patienten mit einer Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores von ≥ 0,35					
24 Wochen	34	14 (41,2)	21	9 (42,9)	0,81 [0,22; 2,96]; 0,7511 0,94 [0,49; 1,81]; 0,8466 -6,58 [-34,39; 21,24]; 0,6400
52 Wochen	34	15 (44,1)	21	10 (47,6)	0,78 [0,23; 2,65]; 0,6867 0,87 [0,44; 1,73]; 0,6860 -6,74 [-35,71; 22,23]; 0,6456
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 0,5 im ACQ-5					
24 Wochen	34	24 (70,6)	21	15 (71,4)	0,90 [0,26; 3,09]; 0,8659 0,93 [0,64; 1,36]; 0,7032 -4,65 [-30,80; 21,51]; 0,7251
52 Wochen	34	27 (79,4)	21	16 (76,2)	1,09 [0,28; 4,21]; 0,9051 1,07 [0,79; 1,46]; 0,6606 RRR: 0,93 [0,68; 1,27]; 0,6606 4,15 [-18,14; 26,43]; 0,7129
Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 ≤ 0,75)					
24 Wochen	34	12 (35,3)	21	6 (28,6)	1,44 [0,43; 4,82] 0,5507 1,22 [0,53; 2,78] 0,6366 RRR 0,82 [0,36; 1,87] 0,6366 10,74 [-16,07; 37,55] 0,4287
52 Wochen	34	15 (44,1)	21	5 (23,8)	2,52 [0,74; 8,64] 0,1384 1,86 [0,78; 4,45] 0,1620 RRR 0,54 [0,22; 1,29] 0,1620 20,28 [-4,89; 45,45] 0,1131
Anteil der Patienten mit Verbesserung im AQLQ um 0,5					
24 Wochen	34	21 (61,8)	21	12 (57,1)	0,71 [0,19; 2,63]; 0,6081 0,83 [0,44;1,56]; 0,5520 -12,55 [-43,61; 18,51]; 0,4244
52 Wochen	34	23 (67,6)	21	12 (57,1)	1,20 [0,33; 4,37]; 0,7813 0,90 [0,51; 1,60]; 0,7234 -3,87 [-34,67; 26,94]; 0,8038
Methodische Durchführung der Analysen analog zu den primären Analysen [11]. KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz (Angabe in Prozentpunkten); RR: Risk Ratio; RRR: Reversed Risk Ratio					

Tabelle 6: Ergebnisse für Jugendliche in der QUEST-Studie: Unerwünschte Ereignisse

Studie QUEST - Jugendliche	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	Dupilumab 200 mg		**Placebo**		**Behandlungseffekt**
UE	34	24 (70,6)	21	16 (76,2)	0,75 [0,22; 2,61] 0,6509 0,93 [0,67; 1,28]; 0,6429 -5,60 [-29,68; 18,48]; 0,6455
SUE	34	3 (8,8)	21	0 (0,0)	5,36 [0,50; 57,59]; 0,1654* 0,00 [NB; NB]; NB 8,82 [-2,41; 20,05]; 0,1222
Studien-abbrüche	34	1 (2,9)	21	0 (0,0)	5,04 [0,09; 284,83]; 0,4319* 0,00 [NB; NB]; NB 2,94 [-6,91; 12,79]; 0,5551
UESI	34	3 (8,8)	21	0 (0,0)	5,36 [0,50; 57,59]; 0,1654* 0,00 [NB; NB]; NB 8,82 [-3,71; 21,36]; 0,1657

Methodische Durchführung der Analysen analog zu den primären Analysen [11].

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz (Angabe in Prozentpunkten); RR: Risk Ratio; RRR: Reversed Risk Ratio; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; UESI: unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

* Peto-Odds Ratio

Tabelle 7: Ergebnisse für Jugendliche in der QUEST-Studie: Stetige Endpunkte

Studie QUEST - Jugendliche	**Baseline**		**Analysezeitpunkt**		**Veränderung MW(SE)**	**Baseline**		**Analysezeitpunkt**		**Veränderung MW(SE)**	**MWD [95%-KI] p-Wert**	**Hedges'g [95%-KI]**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**			
	Dupilumab 200 mg					**Placebo**					**Behandlungseffekt**	
Veränderung des Prä-Bronchodilatator FEV1-Wertes												
24 Wochen	34	2,21 (0,58)	33	2,74 (0,70)	0,48 (0,10)	21	2,42 (0,67)	19	2,68 (0,81)	0,13 (0,11)	0,36 [0,09; 0,62]; 0,0083	0,781 [0,206; 1,356]
52 Wochen			30	2,88 (0,70)	0,63 (0,10)			20	2,76 (0,87)	0,26 (0,11)	0,37 [0,09; 0,64]; 0,0088	0,775 [0,200; 1,350]
Veränderung der täglich verwendeten Anzahl an Notfallmedikation (Inhalationen)												
24 Wochen	34	2,47 (2,99)	30	1,63 (2,32)	-0,80 (0,44)	21	2,11 (2,93)	20	0,88 (1,58)	-0,78 (0,52)	-0,02 [-1,31; 1,26] 0,9743	NN
52 Wochen			26	1,24 (1,67)	-1,20 (0,44)			18	0,55 (0,82)	-0,97 (0,52)	-0,24 [-1,54; 1,07] 0,7223	NN
Veränderung der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens aufgrund der Asthmaerkrankung												
24 Wochen	34	0;32 (0;47)	32	0,15 (0,46)	-0,24 (0,07)	21	0;17 (0;29)	20	0,01 (0,03)	-0,13 (0,06)	0,10 [-0,07; 0,28] 0,2365	0,338 [-0,225; 0,902]
52 Wochen			32	0,15 (0,36)	-0,13 (0,05)			19	0,03 (0,10)	-0,22 (0,06)	0,09 [-0,07; 0,24] 0,2759	0,313 [-0,254; 0,880]
Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscore												

Studie QUEST - Jugendliche	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges'g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
24 Wochen	34	1,00 (0,66)	32	0,62 (0,60)	-0,30 (0,10)	21	0,88 (0,52)	20	0,53 (0,47)	-0,33 (0,11)	0,04 [-0,23; 0,30]; 0,7933	0,075 [-0,492; 0,642]
52 Wochen			32	0,53 (0,68)	-0,39 (0,11)			19	0,52 (0,48)	-0,32 (0,12)	-0,08 [-0,37; 0,22]; 0,6187	-0,143 [-0,711; 0,425]
Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscore												
24 Wochen	34	1,18 (0,67)	31	0,66 (0,62)	-0,42 (0,11)	21	1,17 (0,67)	20	0,60 (0,57)	-0,47 (0,13)	0,06 [-0,25; 0,36] 0,7154	0,104 [-0,462; 0,671]
52 Wochen			28	0,51 (0,67)	-0,49 (0,12)			19	0,58 (0,45)	-0,53 (0,13)	0,05 [-0,27; 0,37] 0,7739	0,083 [-0,488; 0,654]
Veränderung der EQ-5D-VAS												
24 Wochen	31	75,61 (14,79)	31	82,32 (16,34)	7,87 (2,95)	21	72,76 (16,44)	20	83,80 (10,90)	10,39 (3,16)	-2,52 [-10,32; 5,27] 0,5214	-0,190 [-0,778; 0,397]
52 Wochen			31	86,52 (14,56)	13,98 (3,24)			20	82,70 (15,15)	8,80 (3,57)	5,19 [-3,68; 14,06] 0,2483	0,341 [-0,242; 0,925]
Veränderung des ACQ-5												
24 Wochen	34	2,60 (0,57)	32	1,22 (0,95)	-1,15 (0,17)	21	2,47 (0,72)	19	1,11 (0,73)	-1,26 (0,20)	0,11 [-0,38; 0,59] 0,6638	0,125 [-0,446; 0,697]
52 Wochen			30	0,87 (0,88)	-1,50 (0,18)			20	1,23 (0,82)	-1,16 (0,20)	-0,33 [-0,83; 0,16] 0,1860	-0,383 [-0,954; 0,188]

Studie QUEST - Jugendliche	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges'g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
Veränderung des AQLQ												
24 Wochen	31	4,38 (0,96)	31	5,57 (1,11)	0,95 (0,19)	21	5,17 (0,78)	20	5,97 (0,70)	1,09 (0,20)	-0,14 [-0,63; 0,36] 0,5888	-0,165 [-0,767; 0,438]
52 Wochen			31	5,90 (1,07)	1,25 (0,19)			20	6,00 (0,75)	1,15 (0,20)	0,11 [-0,39; 0,60] 0,6747	0,128 [-0,475; 0,730]
Methodische Durchführung der Analysen analog zu den primären Analysen [11]. KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung												

Tabelle 8: Detailanalyse zur Subgruppenanalyse „Omalizumab-Eignung“ der VENTURE-Studie: Stetige Endpunkte mit Heterogenitäts-p-Wert < 0,05

Gesamt-population VENTURE	**Baseline**		**24 Wochen**		**Veränderung MW (SE)[a]**	**Baseline**		**24 Wochen**		**Veränderung MW (SE)**	**MWD [95%-KI] p-Wert**	**Hedges' g [95%-KI]**
	N	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**		**N**	**MW (SD)**	**N**	**MW (SD)**			
	Dupilumab 300 mg					**Placebo**					**Behandlungseffekt**	
Subgruppe: Omalizumab-Kriterien zutreffend												
Nächtliches Erwachen (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0324)												
Ja	23	1,43 (2,39)	22	0,39 (0,71)	-0,74 (0,22)	22	0,71 (1,02)	22	0,68 (1,26)	-0,34 (0,22)	-0,40 [-1,02; 0,22] 0,1998	-0,396 [-1,010; 0,218]
Nein	80	0,74 (0,92)	77	0,47 (0,96)	-0,27 (0,08)	85	0,76 (1,09)	84	0,45 (0,84)	-0,29 (0,07)	0,02 [-0,18; 0,23] 0,8193	0,036 [-0,273; 0,345]
Veränderung der Notfallmedikation (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0492)												
Ja	23	5,50 (5,48)	22	2,38 (2,55)	-3,15 (0,59)	22	5,79 (7,22)	22	4,26 (5,93)	-1,43 (0,57)	-1,72 [-3,36; -0,09] 0,0395	-0,636 [-1,239; -0,032]
Nein	80	3,94 (3,91)	76	2,82 (3,77)	-1,12 (0,32)	85	4,72 (6,52)	83	3,36 (4,48)	-1,24 (0,30)	0,12 [-0,72; 0,96] 0,7781	0,044 [-0,266; 0,355]

Methodische Durchführung der Analysen analog zu den primären Analysen [11].

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung

5.2 Stellungnahme Novartis Pharma GmbH

Datum	16. Dezember 2019
Stellungnahme zu	Dupilumab / Dupixent ®
Stellungnahme von	*Novartis Pharma GmbH*

Am 01.09.2019 hat ein Verfahren der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Dupilumab (Handelsname Dupixent®) begonnen. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 02.12.2019 den IQWiG-Bericht - Nr. 845 (Dossierbewertung A19-74) zur Nutzenbewertung von Dupilumab in Asthma gemäß § 35a SGB V im Internet veröffentlicht.

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

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

Überschneidung der Anwendungsgebiete von Dupilumab und Omalizumab

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Hersteller erwähnt in Modul 4b, S. 114, dass Omalizumab nur einen engen Behandlungskorridor erlaube, und daß nur ein geringer Teil der für Dupilumab geeigneten Patienten auch für Omalizumab in Frage käme, sich die Anwendungsgebiete der beiden Wirkstoffe also nur geringfügig überschneiden. Diese Darstellung ist aus Sicht von Novartis nicht stichhaltig. Es gibt eine beträchtliche Überschneidung der Asthma-Phänotypen „IgE-vermitteltes Asthma“ und dem im Anwendungsgebiet von Dupilumab erwähnten „Typ-2 entzündlichen Asthma“, da beide Phänotypen über denselben Th2-Signalweg vermittelt werden und jeweils identische molekulare und zelluläre Faktoren an der Entzündungsreaktion beteiligt sind (Fahy 2015). Weiterhin belegen dies auch Daten von Humbert et al. (2018), der in der Stellair-Studie eine von der Eosinophilenzahl unabhängige Wirksamkeit von Omalizumab nachweisen konnte.	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

1. Fahy JV, Type 2 inflammation in asthma — present in most, absent in many. Nat Rev Immunol. 2015 Jan;15(1):57-65.
2. Humbert et al., Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study Eur Respir J. 2018 May 10;51(5). pii: 1702523. doi: 10.1183/13993003.02523-2017

5.3 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.12.2019
Stellungnahme zu	Dupilumab (Dupixent®)
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.* *Hausvogteiplatz 13* *10117 Berlin* *Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner*

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 2. Dezember 2019 eine vom IQWiG veröffentlichte Nutzenbewertung zu Dupilumab (Dupixent®) von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH veröffentlicht. Dupilumab ist u.a. zugelassen 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 inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patientengruppen: (A) Jugendliche von 12 bis 17 Jahren und (B) erwachsene Patienten und legt hierfür jeweils eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Auswahl bestimmter Therapieoptionen fest. Das IQWiG folgt in seiner Bewertung dieser Aufteilung und sieht für beide Patientengruppen den Zusatznutzen als nicht belegt an. Für beide Patientengruppen sei die vorgegebene zweckmäßige Vergleichstherapie nicht adäquat umgesetzt gewesen. Zu der Patientengruppe der Jugendlichen lägen zudem keine separat	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ausgewerteten Daten vor. Der Hersteller beansprucht hingegen ins-gesamt einen Beleg für erheblichen Zusatznutzen.	
Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Das IQWiG stuft die vorgegebene zweckmäßige Vergleichstherapie als nicht adäquat umgesetzt ein. So wird u.a. eine Therapieeskalation mittels LAMA als nicht umgesetzt angesehen, da in der Studie VENTURE Patienten keine Vorbehandlung mit LAMA aufwiesen oder und andererseits keine Daten vorlagen, die eine Nichteignung von LAMA dokumentiert hätten. Der Stellenwert einer LAMA-Therapie in der Versorgung wurde vom G-BA jedoch zuletzt im Beschluss zu Benralizumab nach den Erkenntnissen aus dem Stellungnahmeverfahren differenziert bewertet und hat nicht zu einer Ablehnung der maßgeblichen Studien für die Nutzenbewertung geführt. Bei der Frage zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist es somit von erheblicher Bedeutung, dass die Erkenntnisse aus den früheren Stellungnahmeverfahren in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden und Konsistenz in der Verfahrenspraxis gewährleistet wird.	Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung berücksichtigten Patienten der Studien DRI12544, QUEST und VENTURE bestand trotz bestehender Erhaltungstherapie aus hochdosiertem ICS und mindestens einem weiteren Controller eine unzureichende Asthmakontrolle. Entsprechend sollten die Optionen für eine patientenindividuelle Therapieeskalation gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA innerhalb der Kontrollarme der Studien ausgeschöpft worden sein, um einen geeigneten Vergleich zwischen Dupilumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorzulegen. In den jeweiligen Kontrollarmen der Studien war jedoch zu Studienbeginn keine Therapieeskalation geplant, während die Patienten in den Interventionsarmen Dupilumab als Zusatztherapie erhielten. Mit Ausnahme der OCSDosierung in der Studie VENTURE war auch im Verlauf der Studien keine Änderung oder Dosisanpassung der Erhaltungstherapie vorgesehen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass ein hoher Anteil von Patienten der drei Studien grundsätzlich für einen Therapieversuch mit einer der vom G-BA bestimmten Eskalationsoptionen infrage gekommen wäre. Da bei allen drei Studien große Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen,

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	können die Studien nicht für die Nutzenbewertung für Patientengruppe b herangezogen werden.
Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie intransparent 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 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.	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literatur:

5.4 Stellungnahme Circassia AG

Datum	18. Dezember 2019
Stellungnahme zu	Dupilumab/Dupixent®
Stellungnahme von	Circassia AG Louisenstraße 21 61348 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Circassia AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung: Am 02.12.2019 wurde die Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)-Nutzenbewertung zum Nutzenbewertungsverfahren von Dupilumab (Dupixent®) nach § 35a SGB V veröffentlicht [1]. Die Beschlussfassung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hierzu wird für Mitte Februar erwartet. Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf die Asthma-Indikation unter der Vorgangsnummer 2019-09-01-D-482. Gemäß Fachinformation ist Dupixent® im Anwendungsgebiet Asthma 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 hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist“* [2, 3]. Die Circassia AG (im Folgenden bezeichnet als Circassia) ist ein führender internationaler Hersteller von Arzneimitteln im Bereich der Atemwegserkrankungen sowie von fraktionierten exhalierten Stickstoffmonoxid (FeNO)-Messgeräten. Als Hersteller und Vertreiber der weitläufig eingesetzten NIOX®-Geräte zur Bestimmung des FeNO-Wertes ist Circassia ein mittelbar betroffenes pharmazeutisches Unternehmen, da der FeNO-Wert einen von zwei möglichen klinischen Biomarkern für den	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Circassia AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
indikationsgerechten Einsatz von Dupilumab darstellt. Im Folgenden nimmt Circassia zu folgenden Punkten Stellung: 1. Aufnahme der FeNO-Messung in den Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) und Berücksichtigung der American Thoracic Society (ATS)- und European Respiratory Society (ERS)-Kriterien 2. Therapiesteuerung mittels FeNO-Messung auch über Baseline hinaus 1. <u>Aufnahme der FeNO-Messung in den EBM und Berücksichtigung der ATS- und ERS-Kriterien</u> Circassia begrüßt und befürwortet die Aufnahme der FeNO-Messung in den EBM. Sanofi-Aventis führt in dem Modul 3B des Nutzenbewertungsdossiers übereinstimmend mit Circassias Einschätzung aus, dass die Bestimmung des FeNO-Wertes ein notwendiges Kriterium zur Bestimmung einer Typ-2-Inflammation darstelle. Die Messung solle bei allen Patienten mit schwerem Asthma und hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden (ICS) sowie einem weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie durchgeführt werden, wenn es sich um eine unkontrollierte Asthmaerkrankung handele [4]. Die Sachkosten der einzelnen FeNO-Messung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer angemessen mit ca. 4 – 12,80 € dargestellt. Circassia möchte jedoch ergänzen, dass neben den beschriebenen Kosten für Mundstück und Messsensor ebenfalls die Anschaffungskosten des	

Stellungnehmer: Circassia AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gerätes, Wartungs- und Schulungskosten sowie Personalkosten für das anleitende Fachpersonal berücksichtigt werden sollten, um die tatsächlichen Kosten angemessen abzubilden. Darüber hinaus beschreibt Sanofi-Aventis bei der Darstellung des Messprozesses die ATS-/ERS-Empfehlungen zur Reproduzierbarkeit der FeNO-Messung durch drei Messungen im Abstand von jeweils mindestens 30 Sekunden [4, 5]. Circassia möchte an dieser Stelle auf die hohen Werte der Genauigkeit und Präzision eines technisch aktuellen FeNO-Messgeräts wie dem NIOX VERO® verweisen [6]. Bei der Überführung der Leistung in den EBM ist es aus oben genannten Gründen wünschenswert, die tatsächlichen Kosten und die ATS-/ERS-Empfehlungen zur Reproduzierbarkeit angemessen zu berücksichtigen und dem Arzt bis zu drei konsekutive Messungen zu ermöglichen. Gleichzeitig kann jedoch auch bereits eine methodisch korrekt durchgeführte Messung verlässliche diagnostische und therapeutische Informationen liefern unter der Voraussetzung einer hinreichenden Präzision des verwendeten Messinstruments. 2. <u>Therapiesteuerung mittels FeNO-Messung auch über Baseline hinaus</u> Circassia befürwortet, dass FeNO zunehmend einen höheren Stellenwert in der Asthma-Therapie einnimmt und insbesondere Patienten mit schwerem Asthma hiervon profitieren können. Mit Dupilumab steht diesen Patienten erstmalig eine Therapie zur Verfügung, die der therapeutischen Bedeutung der FeNO-	

Stellungnehmer: Circassia AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Messung als Eignungskriterium Rechnung trägt. Die Therapie mit Dupilumab soll demnach bei Patienten mit einem erhöhten FeNO vor Behandlungsbeginn initiiert werden [2, 3]. Ergänzend hierzu möchte Circassia den hohen Stellenwert einer regelmäßigen FeNO-Kontrolle bei Erwachsenen und Kindern mit Asthma betonen. Es liegen zwei Cochrane-Reviews vor, die einen signifikanten Vorteil in Bezug auf Asthma-Exazerbationen in der FeNO-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellten [7, 8]. Bei Erwachsenen konnte die Zahl der Patienten mit ≥ 1 Asthma-Exazerbation deutlich reduziert werden (odds ratio (OR) = 0,60; 95 %-KI [0,43; 0,84]) und ebenfalls ein signifikanter Effekt auf die Exazerbationsrate festgestellt werden (rate ratio = 0,59; 95 %-KI [0,45; 0,77]) [8]. Bei Kindern konnte die Zahl mit ≥ 1 Asthma-Exazerbation ebenfalls deutlich reduziert werden (OR = 0,62; 95 %-KI [0,49; 0,80] [7]. Diese Ergebnisse wurden in der *Nationalen VersorgungsLeitlinie Asthma* berücksichtigt und führten zu der Empfehlung, dass *„das Monitoring mittels repetitiver FeNO-Messung […] bei Patienten mit häufigen Exazerbationen eingesetzt werden [kann], um durch Therapieanpassung weitere Exazerbationen zu reduzieren“* [9]. Der FeNO-Wert ist somit auch über die einmalige Messung zu Therapiebeginn hinaus ein wertvolles Instrument zur Therapiesteuerung und effektiven Verbesserung patientenrelevanter Outcomes wie Exazerbationen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Circassia AG

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

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), *IQWiG-Berichte – Nr. 845. Dupilumab (Asthma) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. 2019.

2. Sanofi Genzyme, *Fachinformation Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Stand August 2019*. 2019.

3. Sanofi Genzyme, *Fachinformation Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Stand August 2019*. 2019.

4. Sanofi-Aventis, *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dupilumab (Dupixent®). Modul 3B*. 2019.

5. American Thoracic Society and European Respiratory Society, *ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005.* American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2005. **171**(8): p. 912-930.

6. Circassia AB, *NIOX VERO® Überwachungssystem für Atemwegsentzündungen. Gebrauchsanweisung*. 2019.

7. Petsky, H.L., K.M. Kew, and A.B. Chang, *Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma.* The Cochrane database of systematic reviews, 2016. **11**(11): p. CD011439-CD011439.

8. Petsky, H.L., et al., *Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for adults with asthma.* Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016(9).

9. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftli-chen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), *Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung, 3. Auflage. Version 1.* 2018.

5.5 Stellungnahme Deutsche Atemwegsliga e.V.

Datum	20.12.2019
Stellungnahme zu	Dupilumab/Dupixent®
Stellungnahme von	*Deutsche Atemwegsliga e.V.*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Atemwegsliga

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In dieser Nutzenbewertung zum Dupilumab (Asthma) wurden zwei getrennte Fragestellungen bearbeitet: 1. Dupilumab für Jugendliche 12-17 Jahren 2. Dupilumab für Erwachsene für jeweils mit hochdosiertem ICS und mindestens einem weiteren Arzneimittel unzureichend kontrolliertem schwerem Asthma mit Typ 2 Entzündung. IQWIG hat - gemessen an den Kriterien der von dem G-BA festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie kein Zusatznutzen feststellen können. Als zweckmäßige Langzeittherapie wurde angegeben: „eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Pathogenese des Asthmas unter Auswahl von: • hoch dosiertem ICS und LABA und LAMA oder • hoch dosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab oder • hoch dosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab oder Reslizumab oder Benralizumab“, bei Erwachsenen; entsprechend der Zulassung ohne die drei Anti IL-5 Präparate bei Jugendlichen.	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Deutsche Atemwegsliga

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• **Anmerkungen zur zweckmäßigen Therapie zur zweckmäßigen Therapie** Wir möchten aus der Sicht des Klinikers zu den aufgeführten zweckmäßigen Therapien folgende Anmerkungen machen: 1. Zum Zeitpunkt der Durchführung der Dupilumab Studien war noch kein Anti-IL-5-Präparat auf dem Markt. 2. Eine patientenindividuelle Therapieeskalation mit Biologika in den doppelblinden Plazeboarmen der Studien ist nicht möglich, da zwei Biologika parallel nicht gegeben werden dürfen. Es besteht keine allgemein anerkannte Regel mit welchem Abstand zwei verschiedene Biologika hintereinander verordnet werden dürfen; eine Frist von vier Monaten ist allgemein akzeptiert. (Auch in den Dupilumab Studien wurde ein zeitlicher Abstand zu einer Vortherapie mit Biologika von 130 Tagen gewählt.) 3. Es wäre aus der Sicht der G-BA wahrscheinlich ohnehin unerwünscht, bei einem Patienten, bei dem bereits eine Biologika-Indikation wegen eines schweren, nicht kontrollierten Asthmas gestellt wurde, drei bis vier Monate mit der notwendigen Therapieeskalation mit einem der Anti-IL-5-Präparate oder Omalizumab zu warten. 4. Betreffend Omalizumab als Vergleichstherapie ist darauf hinzuweisen, dass für die Therapie mit diesem Biologikum nicht nur das nicht kontrollierte Asthma mit T2-Entzündung und Exazerbationen sowie ein bestimmter Bereich des Gesamt IgE-Spiegels (30 – 1500 Einheiten) - wie im IQWIG Report aufgeführt	Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist das medikamentöse Stufenschema für Kinder und Jugendliche sowie für Erwachsene der Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma (NVL Asthma 2018, 3. Auflage, Version 1) zu berücksichtigen. Auf dieser Basis erfolgt eine Aufteilung der Patienten in jugendliche (Patientengruppe a) und erwachsene Patienten (Patientengruppe b). Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten der Patientengruppe a) in den Stufen 5 bis 6 des medikamentösen Stufenschemas für Kinder und Jugendliche der NVL Asthma 2018 und die Patienten der Patientengruppe b) in den Stufen 4 bis 5 des medikamentösen Stufenschemas für Erwachsene der NVL Asthma 2018 abgebildet werden. In den Leitlinien wird sowohl in der Stufe 5 für Kinder und Jugendliche als auch in der Stufe 4 für Erwachsene zusätzlich zu hochdosiertem ICS und LABA die Therapie mit dem langwirkenden inhalativen Anticholinergikum (LAMA) Tiotropium empfohlen. Die zusätzliche Gabe von Tiotropium zu ICS und LABA zeigte im Bereich der Morbidität Vorteile. Eine weitere Eskalationsmöglichkeit für Kinder und Jugendliche (Stufe 6) und für Erwachsene (Stufe 5) stellt Omalizumab zusätzlich zu hochdosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA dar. Omalizumab kann als eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie nur bei Patienten herangezogen werden, die die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zu Omalizumab vollständig erfüllen.

Stellungnehmer: Deutsche Atemwegsliga

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
–erfüllt werden müssen, sondern das Asthma muss auf ein perennial vorkommendes Allergen zurückgeführt werden können. Darüber hinaus: Die Zulassung von Omalizumab hängt nicht nur vom IgE-Spiegel, sondern auch vom Körpergewicht ab, so ist für erwachsene Patienten mit Normalgewicht ein viel niedrigerer IgE-Spiegel als 1500 Einheiten zulässig. In einer deutschen real-life-Studie waren von 572 Patienten mit schwerem allergischem Asthma nur 56 Patienten für die Omalizumab-Therapie geeignet (1). Daraus folgt, dass Omalizumab nur für einen geringen - leider anhand der vorliegenden Daten unbestimmten - Teil der in die Dupilumab-Studien eingeschlossenen Patienten eine Therapiealternative darstellen würde. (Eine solche Alternative selbst bei gegebener Indikation war allerdings in der doppelblinden Studie nicht zu realisieren.) 5. In der täglichen Praxis gibt es eine Population von Patienten mit schwerem, nicht kontrolliertem Asthma, die einen erhöhten FeNO Spiegel und damit einen „T2 high“-Asthma hat (entsprechend GINA 2019), aber die Kriterien der Eosinophilie für Anti-IL-5-Präparate nicht erfüllt (unter 150/uL). In den Dupilumab-Studien lag dieser Anteil etwa bei 10% der eingeschlossenen Patienten: Hier war Dupilumab vergleichbar wirksam wie bei Patienten, bei denen die Eosinophile (auch) nachweisbar war. Diese Indikation mit dem erhöhten FeNO-Spiegel und der nicht erhöhten Eosinophilenzahl entspricht der Zulassung von Dupilumab.	Laut Fachinformation sollte die Behandlung mit Omalizumab "nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-(Immunglobulin E-) vermittelten Asthma ausgegangen werden kann (siehe Abschnitt 4.2)." Omalizumab wird bei Jugendlichen (ab 12 Jahren) und Erwachsenen "als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma angewendet, die einen positiven Hauttest oder in vitro Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und sowohl eine reduzierte Lungenfunktion (FEV1 < 80%) haben als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta2-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen hatten" (Fachinformation Xolair®, Juni 2019). Laut Therapiehinweis gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln sollte eine Verordnung von Omalizumab als Zusatztherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren und erwachsenen Patienten darüber hinaus nur erfolgen, sofern das Körpergewicht des Patienten innerhalb der Grenzen der Dosierungstabelle (≥ 20 kg und ≤ 150 kg) liegt und es sich um Nichtraucher handelt. Für Patientengruppe a (Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma) werden zusammenfassend langwirkende inhalative Anticholinergika (LAMA) und, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind,

Stellungnehmer: Deutsche Atemwegsliga

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
6. Die Biologika-Vergleichstherapie berücksichtigt nicht die Tatsache, dass bis zu 20% der Patienten auf die zuerst eingeleitete Biologika-Therapie nicht ansprechen (Non-Responder) (2). Die Empfehlung, dass der Effekt einer Behandlung mit Biologika etwa nach 4 Monaten überprüft werden sollte, entspricht dieser Erfahrung (3), wenngleich für das Ansprechen keine klaren Kriterien genannt werden (3). 7. In der klinischen Praxis bekommen praktisch alle Pateinten mit nicht kontrolliertem schwerem Asthma Tiotropium als Zusatztherapie zu ICS/LABA. Viele auch einen (für diese Indikation nicht zugelassenen) Leukotrienantagonisten und viele auch noch Theo-phyllin, bevor ein Biologikum verordnet wird. Die tatsächliche Zahl der Patienten, die mit Biologikum therapiert wird, liegt um 10.000 und damit weit unter den Schätzungen der Hersteller, die von ca. 40.000 in Frage kommenden Patienten ausgehen. Das bedeutet, dass in der Praxis schweres unkontrolliertes Asthma nicht nur mit hochdosiertem ICS/LABA sondern komplex, häufig auch vermeidbar mit oralen Kortikosteroiden (OCS), behandelt wird. Bereits in früheren Verfahren für mehrere Anti-IL5-Biologika konnte der G-BA überzeugt werden, das OCS auf Grund der Nebenwirkungen keine Alternative zur Behandlung mit einem Biologikum sein kann, soweit die Indikation für das Biologikum erfüllt ist. Dementsprechend wird OCS nicht mehr als zweckmäßige Zusatztherapie geführt. Die Praxis sieht aber anders aus.	Omalizumab ggf. in Kombination mit LAMA als Wirkstoffe für eine patientenindividuelle Therapieeskalation bestimmt. Die NVL Asthma empfiehlt bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma in Stufe 5 einen Therapieversuch mit Mepolizumab, Reslizumab oder Benralizumab. Gleichfalls konnte für die Wirkstoffe Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V jeweils in einer Teilpopulation ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt werden. Für Patientengruppe b (erwachsene Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma) werden im vorliegenden Anwendungsgebiet neben langwirkenden inhalativen Anticholinergika (LAMA) und Omalizumab auch Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab als Wirkstoffe für eine patientenindividuelle Therapieeskalation bestimmt, sofern die für die Anwendung der jeweiligen Antikörper notwendigen Kriterien erfüllt sind. Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab stellen dabei gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar.

Stellungnehmer: Deutsche Atemwegsliga

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• **Anmerkungen zum Zusatznutzen für Dupilumab aus klinischer Sicht** 1. Dupilumab ist derzeit das einzige Biologikum, das neben dem schweren Asthma auch für die atopische Dermatitis und die chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen zugelassen ist. Bei schwerem Asthma liegt in bis zu 60-80% der Fälle auch eine Rhinitis vor. Ein Teil dieser Patienten leidet an chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen, selbst wenn diese nicht das führende Krankheitsbild darstellen. Bei jüngeren Patienten, hier sind die 12-17-jährigen Jugendlichen zu nennen, liegt häufig eine atopische Dermatitis als Komorbidität vor. Es ist naheliegend, dass bei nachgewiesener Wirksamkeit für diese Komorbiditäten die Wahl für die Behandlung des schweren, nicht kontrollierten Asthmas im klinischen Alltag auf Dupilumab fallen würde, da hier Evidenz für eine Wirksamkeit auch für die Komorbiditäten besteht. 2. In den Fällen mit fehlendem Ansprechen auf einem als Vergleichstherapie ausgewiesenen Biologikum (siehe oben) könnte Dupilumab mit einem anderen Angriffspunkt als Omalizumab oder die IL5-Präparate in der klinischen Praxis eine Alternative für den individuellen Patienten darstellen und in diesem Sinne einen „Zusatznutzen“ bringen. 3. Aus klinischer Sicht ist es nicht klar ersichtlich, warum ein Biologikum mit vergleichbarem Preis und vergleichbarer Wirkung und vergleichbaren Nebenwirkungen bei schwerem, nicht kontrolliertem Asthma für die Verordnungsfähigkeit einen	Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Nachweis des Zusatznutzens von Dupilumab im gesamten Anwendungsgebiet die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien DRI12544, QUEST und VENTURE vor. Eine getrennte Betrachtung der Patientenpopulationen a) und b) ist nicht erfolgt. Insgesamt wurden für die Nutzenbewertung nur sehr wenige Daten von jugendlichen Patienten mit unzureichend kontrolliertem schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation vorgelegt. Wie für die Patientengruppe b näher erläutert, bestehen darüber hinaus große Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in allen drei Studien. Für die Patientengruppe a liegen daher keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen nicht belegt. Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung berücksichtigten Patienten der Studien DRI12544, QUEST und VENTURE bestand trotz bestehender Erhaltungstherapie aus hochdosiertem ICS und mindestens einem weiteren Controller eine unzureichende Asthmakontrolle. Entsprechend sollten die Optionen für eine patientenindividuelle Therapieeskalation gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA innerhalb der Kontrollarme der Studien ausgeschöpft worden sein, um einen geeigneten Vergleich zwischen Dupilumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die

Stellungnehmer: Deutsche Atemwegsliga

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
„Zusatznutzen“ im Vergleich zu anderen Biologika haben muss, um erstattet werden zu können. 4. Nur eine kleine Anzahl von Jugendlichen war in den Dupilumab-Studien für das nicht kontrollierte schwere „T2 high“-Asthma eingeschlossen. Dies spiegelt die klinische Realität wider. Im Vergleich zu den Erwachsenen gibt es prozentual viel weniger Jugendliche, die für eine Dupilumab-Therapie in Betracht kommen. Bei dieser Altersgruppe ist das IgE-vermittelte Asthma die Regel; hierfür steht für die schweren unkontrollierten Fälle Omalizumab zur Verfügung. Die wenigen Jugendlichen jedoch, die Dupilumab benötigen, könnten – sofern sie „Responder“ sind - sehr stark von der Behandlung mit Dupilumab für die Asthmakontrolle profitieren.	Nutzenbewertung vorzulegen. In den jeweiligen Kontrollarmen der Studien war jedoch zu Studienbeginn keine Therapieeskalation geplant, während die Patienten in den Interventionsarmen Dupilumab als Zusatztherapie erhielten. Mit Ausnahme der OCS-Dosierung in der Studie VENTURE war auch im Verlauf der Studien keine Änderung oder Dosisanpassung der Erhaltungstherapie vorgesehen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass ein hoher Anteil von Patienten der drei Studien grundsätzlich für einen Therapieversuch mit einer der vom G-BA bestimmten Eskalationsoptionen infrage gekommen wäre. Da bei allen drei Studien große Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen, können die Studien nicht für die Nutzenbewertung für Patientengruppe b herangezogen werden. In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen daher nicht belegt. Die ärztlichen Verordnungsmöglichkeiten von Dupilumab zu Lasten der GKV (Erstattungsfähigkeit) werden durch die Nutzenbewertung des G-BA nicht einschränkt: Diese richten sich weiterhin nach der Zulassung und den damit verbundenen Fachinformationen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Atemwegsliga

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Für Dupilumab - bei Erfüllung der Indikation - einen mit den anderen Biologika vergleichbaren Zusatznutzen zuzusprechen für das schwere, unter Therapiestufe 4 (Erwachsene) und Therapiestufe 5 (Kinder) nicht kontrollierte Asthma	

Literaturverzeichnis

1. Wittchen HU, Mühlig S, Klotsche J, Buhl R, Kardos P, Ritz T, et al. Omalizumab versus Usual Care: Results from a Naturalistic Longitudinal Study in Routine Care. International Archives of Allergy and Immunology. 2012;159(1):83-93.
2. Korn S, Ehrhard L, Voigt S, Buhl R. Real-life effectiveness of anti-IL-5(-receptor) antibody treatment in patients with severe eosinophilic asthma. European Respiratory Journal. 2019;54(suppl 63):PA1653.
3. Buhl R, Bals R, Baur X, Berdel D, Criee CP, Gappa M, et al. [Guideline for the Diagnosis and Treatment of Asthma - Guideline of the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Paediatric Respiratory Society and the Austrian Society of Pneumology]. Pneumologie. 2017;71(12):e2.

5.6 Stellungnahme AstraZeneca GmbH

Datum	19. Dezember 2019
Stellungnahme zu	Dupilumab/Dupixent®
Stellungnahme von	*AstraZeneca GmbH*

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 02.12.2019 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Dupilumab (Dupixent®) nehmen (1). 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 inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist (2,3). AstraZeneca ist mit einem Portfolio an Produkten im Bereich Asthma/schweres Asthma in Deutschland vertreten, ist im vorliegenden Verfahren mit Benralizumab ein Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher von dem Verfahren direkt betroffen.	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 1	Anmerkung: <u>Zu Abschnitt 1.1 – Verlauf des Projektes: Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen</u> Das IQWiG bindet bei der Berichterstellung (z.B. Dossier-bewertung) direkt Betroffene (Patienten), indirekt Betroffene (Angehörige) sowie auch Patientenvertreter/-innen ein, um die Patientenperspektive mit in die Bewertung des möglichen Zusatznutzens einfließen zu lassen (4,5). Diese Einbindung erfolgt durch die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den folgenden Themenbereichen: Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Be-trachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet und Erwartungen an eine neue Therapie (4,5). AstraZeneca begrüßt das Vorgehen des IQWiG, direkt und indirekt Betroffene sowie Patientenvertreter/-innen einzubinden. Durch diese Einbindung kann der Behandlungsalltag in der Versorgung, in der das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt wird, realitätsnäher widergespiegelt werden. AstraZeneca vertritt die Auffassung, dass die Patientensicht bei diesem Anwendungsgebiet, insbesondere vor dem Hintergrund des häufigen Einsatzes von oralen Kortikosteroiden	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(OCS) im Versorgungsalltag und den möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen dieser Therapie, wichtig ist (6,7). Neben der Einbindung der direkt und indirekt Betroffenen sowie Patientenvertreter/-innen, fordert AstraZeneca jedoch auch, dass das Ergebnis dieser Befragungen für Außenstehende überprüfbar sein sollte. Die Fragen des IQWiG, die Antworten der Betroffenen und die möglicherweise zustande gekommenen Diskussionen sollten nachvollziehbar und transparent veröffentlicht werden. Vorgeschlagene Änderung: Veröffentlichung der Fragen des IQWiG, der Antworten der Betroffenen und der möglicherweise zustande gekommenen Diskussionen.	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2019). IQWiG-Berichte Nr. 845 Dupilumab (Asthma) –Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Version 1. Vom 28.11.2019 [Zugriff: 19.12.2019]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3309/2019-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab_D-482.pdf

2. Sanofi Genzyme (2019a). Fachinformation Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: Oktober 2019)

3. Sanofi Genzyme (2019b). Fachinformation Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: Oktober 2019)

4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2017a). Allgemeine Methoden. Version 5.0 vom 10.07.2017 [Zugriff: 19.12.2019]. https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf

5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2017b). Beteiligung von Betroffenen bei der Dossierbewertung [Zugriff: 19.12.2019]. https://www.iqwig.de/download/Beteiligung_von_Betroffenen_bei_der_Dossierbewertung.pdf

6. Iribarren C., Tolstykh I.V., Miller M. K., Sobel E., Eisner M. (2012). Adult asthma and risk of coronary heart disease, cerebrovascular disease, and heart failure: a prospective study of 2 matched cohorts. Am J Epidemiol, 176, 1014-24

7. Zazzali J.L., Broder M.S., Omachi T.A., Chang E., Sun G.H., Raimundo K. (2015). Risk of corticosteroid-related adverse events in asthma patients with high oral corticosteroid use. Allergy Asthma Proc, 36, 268-74

5.7 Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie

Datum	19. Dezember 2019
Stellungnahme zu	Dupilumab (Dupixent®) Anwendungsgebiet: Asthma
Stellungnahme von	Bundeverband der Pharmazeutischen Industrie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anerkennung der Umsetzung der zVT in der Studie VENTURE Dupilumab ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ 2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes fraktioniertes exhaliertes Stickstoffmonoxid (FeNO), das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist. Das IQWiG merkt an, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Dossier dargestellten Studien DRI12544, QUEST und VENTURE nicht zur Bewertung eines Zusatznutzens geeignet seien, da die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) einer patientenindividuellen Therapieeskalation nicht umgesetzt sei. Der pU führt in seinem Dossier aus, dass Patienten in der VENTURE-Studie eine Dauertherapie mit einem oralen Kortikosteroid (OCS) erhalten. Es handele sich hierbei also um schwerkranke Patienten, die mit der laut Leitlinien letztverfügbaren Therapieoption behandelt werden müssten. Aufgrund der zahlreichen schwerwiegenden Nebenwirkungen von OCS, sei eine Dosis-Reduktion wichtiges Therapieziel bei diesem schwerkranken Patientenkollektiv. Primäres Ziel der Studie sei daher die Reduktion von OCS. Die OCS-Dosis sei nach einem festen Schema reduziert worden, habe aber patientenindividuell bei Bedarf auch wieder erhöht werden können.	Insgesamt wurden für die Nutzenbewertung nur sehr wenige Daten von jugendlichen Patienten mit unzureichend kontrolliertem schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation vorgelegt. In die Studie DRI12544 wurden gemäß Einschlusskriterien keine Jugendlichen eingeschlossen. In der vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung herangezogenen Teilpopulation der Studien QUEST und VENTURE wurden insgesamt 12 Jugendliche (2,5 %) bzw. 3 Jugendliche (ca. 1 %) untersucht. Für die Nutzenbewertung liegen daher keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab als Add-onErhaltungstherapie bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung, die bereits hochdosierte ICS und mindestens ein weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus bestehen große Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe a. Bei den jugendlichen Patienten der relevanten Teilpopulation in den Studien QUEST und VENTURE handelt es sich per Einschlusskriterium um Patienten mit schwerem Asthma, die trotz einer Therapie mit hochdosiertem ICS und mindestens einem weiteren Controller unzureichend kontrolliert sind. Die unveränderte Fortführung der Therapie, wenn noch die Option einer Therapieeskalation gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA besteht, entspricht daher nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientengruppe a wurde eine patientenindividuelle Therapieeskalation mit einem LAMA

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aus Sicht des BPI ist in dem Patientenkollektiv der VENTURE-Studie keine weitere Therapieeskalation möglich. Die zVT ist daher als umgesetzt anzusehen. Der BPI sieht es außerdem als nicht sachgerecht an, dass Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab Bestandteil der zVT sind. Alle 3 Antikörper waren zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht zugelassen und konnten somit vom pU bei der Studienplanung gar nicht berücksichtigt werden. **Fehlende Veröffentlichung der zusammenfassenden Dokumentation** Der BPI möchte darauf hinweisen, dass die in der Verfahrensordnung des G-BA (5. Kapitel § 4 Abs. 2 VerfO) festgelegte Veröffentlichung der zusammenfassenden Dokumentation für das Verfahren zu Benralizumab auch mehr als 1 Jahr nach Abschluss des Verfahrens noch nicht erfolgt ist. Eine Berücksichtigung der darin ggf. enthaltenen relevanten Inhalte ist damit insbesondere für den pU bei der Dossiererstellung sowie auch für alle anderen Stellungnahmeberechtigten nicht möglich. Auch ist die Würdigung der im Stellungnahmeverfahren vorgetragenen Argumente seitens des G-BA nicht nachvollziehbar und intransparent. Der BPI bittet den G-BA erneut, eine zeitnahe Veröffentlichung der vollständigen Verfahrensdokumentationen sicherzustellen.	und/oder Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind, als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Separate Auswertungen für Jugendliche von 12 bis 17 Jahren liegen im Dossier ausschließlich als Subgruppenanalysen aus der Studie QUEST vor. Diese Analysen zieht der pharmazeutische Unternehmer nicht für die Untersuchung eines Zusatznutzens in dieser Patientengruppe heran. Die Unsicherheiten bezüglich der Ausschöpfung der bestimmten Eskalationsmöglichkeiten werden nachfolgend unter den Ausführungen zu erwachsenen Patienten (Patientengruppe b) diskutiert. Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung berücksichtigten Patienten der Studien DRI12544, QUEST und VENTURE bestand bei ca. 2 Exazerbationen im Vorjahr und einem ACQ-5-Wert von 2 bis 3 (jeweils im Durchschnitt) trotz bestehender Erhaltungstherapie aus hochdosierten ICS und mindestens einem weiteren Controller eine unzureichende Asthmakontrolle. Entsprechend sollten die Optionen für eine patientenindividuelle Therapieeskalation gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA innerhalb der Kontrollarme der Studien ausgeschöpft worden sein, um einerseits die Symptome der Patienten adäquat zu behandeln und um andererseits einen geeigneten Vergleich zwischen Dupilumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorzulegen. In den jeweiligen Kontrollarmen der Studien war jedoch zu Studienbeginn keine Therapieeskalation geplant, während die Patienten in den Interventionsarmen Dupilumab als Zusatztherapie erhielten. Die Begleittherapie sollte während des Studienverlaufs in allen Studienarmen in der vor Studienbeginn bestehenden stabilen Dosierung fortgeführt werden (mit Ausnahme der OCS-Reduktion in der Studie VENTURE). Die Eskalationsoption mit einem LAMA ist Teil der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie und stellt sowohl für die Patienten der Studie VENTURE, als auch für die Patienten der berücksichtigten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Teilpopulationen der Studien DRI12544 und QUEST, die zu Studienbeginn kein Tiotropium als Erhaltungstherapie erhielten, eine mögliche Therapieeskalation dar. Tiotropium wurde im September 2014 für die Indikation „Asthma“ zugelassen. Gemäß den Studienunterlagen war jedoch der Beginn einer Kontrollmedikation mit LAMA während der Behandlungsphase in keiner der Studien möglich. In der Studie DRI12544 erhielten 2.6 % der Patienten Tiotropium als Begleitmedikation. In den Studien QUEST und VENTURE führten ca. 10 % bzw. ca. 20 % der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Patienten in den Kontrollarmen ihre bestehende Therapie mit LAMA als zweite oder dritte Kontrollmedikation fort. Es bleibt jedoch unklar, für wie viele Patienten ohne bestehende oder vorangegangene LAMA-Therapie ein Therapieversuch mit LAMA geeignet gewesen wäre. Omalizumab war in den Studien DRI12544, QUEST und VENTURE weder als Begleitmedikation noch als mögliche Therapieeskalation erlaubt. Für die Studien DRI12544 und QUEST liegen keine Angaben dazu vor, bei wie vielen Patienten Omalizumab als Vortherapie bereits angewendet wurde und somit als Therapieeskalation nicht mehr infrage kommt. In die Studie VENTURE wurden keine Patienten eingeschlossen, die zuvor mit einem Anti-IgE-Antikörper behandelt wurden. Auch unter Berücksichtigung der einschränkenden Kriterien entsprechend der Zulassung und dem Therapiehinweis des G-BA bleibt unklar, für wie viele Patienten in den Kontrollarmen der Studien DRI12544, QUEST und VENTURE Omalizumab eine adäquate Eskalationsoption gewesen wäre. Weitere, für die betrachtete erwachsene Patientenpopulation der Studien DRI12544, QUEST und VENTURE infrage kommende Eskalationsoptionen der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie sind die Anti-IL-5-(R)-Antikörper Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab. In den Studien DRI12544, QUEST und VENTURE waren Biologika weder als Begleitmedikation noch als

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mögliche Therapieeskalation erlaubt. Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab waren zwar zu Studienbeginn bzw. zum Zeitpunkt der Studiendurchführung von DRI12544, QUEST und VENTURE noch nicht zugelassen und nicht auf dem Markt verfügbar, stellen jedoch zum jetzigen Zeitpunkt empfohlene und zweckmäßige Optionen der Therapieeskalation für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patienten mit schwerem, unkontrolliertem eosinophilem Asthma dar. In den relevanten Teilpopulationen der Studien DRI12544 und QUEST wiesen 87 % bzw. 73%, in der Studie VENTURE 65 % der Patienten in den Kontrollarmen ein eosinophiles Asthma im Sinne eines Bluteosinophilen-Wertes von > 150 Eosinophile/µl auf. Unter Berücksichtigung des aktuell anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse verbleibt daher eine große Unsicherheit bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da davon auszugehen ist, dass ein hoher Anteil von Patienten in den Kontrollarmen der Studien grundsätzlich für einen Therapieversuch mit Mepolizumab, Reslizumab oder Benralizumab infrage gekommen wäre. Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt mögliche indirekte Vergleiche für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber den Eskalationsoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab, führt diese jedoch aufgrund fehlender Ähnlichkeit der Studien nicht durch. Es ist unklar, ob vom vorliegenden Anwendungsgebiet auch Patienten umfasst sind, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden Therapie infrage kommt. Der pharmazeutische Unternehmer weist im Stellungnahmeverfahren daraufhin, dass eine Therapie mit einem Anti-IL-5-(R)-Antikörper für Patienten im Anwendungsgebiet, die hohe FeNO-Werte, jedoch keine hohen Eosinophilenwerte aufweisen, laut Zulassung nicht infrage kommt. Laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers trifft dies in der

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	VENTURE-Studie auf 14 Patienten im Kontrollarm (13%) und 8 Patienten im Interventionsarm (8%) zu. Für diese Patienten wurden jedoch keine getrennten Auswertungen für die in der Studie erhobenen Endpunkte vorgelegt. Auch bleibt unklar, ob für die entsprechenden Patienten eine Eskalation ihrer bestehenden unzureichenden Asthmatherapie mit einem LAMA oder mit Omalizumab geeignet gewesen wäre und in welchem Ausmaß diese Patienten im Versorgungsalltag ein relevantes Patientenkollektiv darstellen. Die Ergebnisse der Studie VENTURE, sowie die Ergebnisse der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation der Studien DRI12544 und QUEST können zusammenfassend aufgrund der hohen Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

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

Literaturverzeichnis

5.8 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Datum	18.12.2019
Stellungnahme zu	Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Asthma)
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) Prof. Dr. med. Christian Taube Sprecher der Sektion I *Allergologie und Immunologie* der DGP

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG kommt in seiner Dossierbewertung vom 28.11.2019 zum Schluss, dass eine Behandlung mit Dupilumab keinen belegbaren Zusatznutzen bei Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung (definiert durch erhöhte eosinophile Granulozyten und/oder erhöhten fraktionierten Stickstoffmonoxid (FeNO) Werten) hat. Diese Bewertung beruht im Wesentlichen auf der Einschätzung, dass die vorgelegten Studien nicht relevant für die Ermittlung des Zusatznutzens von Dupilumab bei Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma sind. Diese Einschätzung basiert weitgehend auf in den Studien verwendeten Vergleichstherapien. In den Studien wurden Patienten mit moderatem und schwerem Asthma untersucht, die trotz inhalativer Therapie mit mittel- und hochdosiertem inhalativen Steroid nicht adäquat kontrolliert waren. Kritikpunk des IQWIQ ist insbesondere, dass die Therapie in der Placebogruppe nicht eskaliert wurde. Als Beispiele führt das IQWIQ die zusätzliche Behandlung mit langwirksamen Anticholinergika (LAMA), anti-IgE (Omalizumab) und IL-5 bzw. IL-5 Rezeptor blockierenden Antikörper (Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab) an. Dazu ist folgendes zu sagen: - Ein Therapieversuch mit dem Anticholinergikum (LAMA) Tiotropium führt nur bei einer Minderheit der Patienten mit schwerem Asthma und Typ-2-Entzündung zu einer relevanten klinischen Besserung. Bei dieser Erkrankung steht die Behandlung der Entzündungsreaktion im Vordergrund. Die Gabe eines weiteren Bronchodilatator (LAMA) kann als Therapieerweiterung eingesetzt werden. Das zusätzlich gegebene LAMA hat aber nur einen geringen Effekt auf	Insgesamt wurden für die Nutzenbewertung nur sehr wenige Daten von jugendlichen Patienten mit unzureichend kontrolliertem schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation vorgelegt. In die Studie DRI12544 wurden gemäß Einschlusskriterien keine Jugendlichen eingeschlossen. In der vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung herangezogenen Teilpopulation der Studien QUEST und VENTURE wurden insgesamt 12 Jugendliche (2,5 %) bzw. 3 Jugendliche (ca. 1 %) untersucht. Für die Nutzenbewertung liegen daher keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab als Add-onErhaltungstherapie bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung, die bereits hochdosierte ICS und mindestens ein weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus bestehen große Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe a. Bei den jugendlichen Patienten der relevanten Teilpopulation in den Studien QUEST und VENTURE handelt es sich per Einschlusskriterium um Patienten mit schwerem Asthma, die trotz einer Therapie mit hochdosiertem ICS und mindestens einem weiteren Controller unzureichend kontrolliert sind. Die unveränderte Fortführung der Therapie, wenn noch die Option einer Therapieeskalation gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA besteht, entspricht daher nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientengruppe a wurde eine patientenindividuelle Therapieeskalation mit einem LAMA und/oder Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind, als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Separate Auswertungen für Jugendliche von 12 bis 17 Jahren

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Symptomatik und Exazerbationen bei dieser Patientengruppe. Bei den vorliegenden Studien ist davon auszugehen, dass bei den untersuchten Patienten mit schwerem Asthma und Typ-2-Entzündung trotz Hinzugabe eines LAMAs weiterhin die Notwendigkeit einer Therapieeskalation mit Dupilumab bestanden hätte. - Der Einsatz von Omalizumab ist auf Patienten mit schwerem *allergischem Asthma* und des *Nachweises einer Allergie auf ein perenniales Allergen* beschränkt. Zudem muss die Gesamt-IgE-Konzentration im Serum in einem abhängig eng definierten Korridor liegen. In den nun vorliegenden Studien sind aber auch Patienten ohne Allergien untersucht worden. Des Weiteren ist ein FEV_1 < 80 % eine Voraussetzung für eine anti-IgE Therapie. In den nun vorgelegten Studien ist das Vorliegen eines allergischen Asthmas kein Einschlusskriterium in die Studie gewesen. Daher ist nicht klar, wie viele Patienten der Studienpopulation sich für eine Behandlung mit anti-IgE qualifiziert hätten. Aus eigener klinischer Erfahrung ist bei einer solchen heterogenen Patientenpopulation davon auszugehen, dass sich nur ca. 20 % der Patienten für eine anti-IgE Therapie qualifizieren würden. Für den Großteil der Patienten wäre daher anti-IgE keine Möglichkeit für die Behandlung gewesen. - Als weitere mögliche Vergleichstherapien werden in dem Gutachten die IL-5 bzw. IL-5 Rezeptor blockierenden Substanzen (Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab) angeführt. Diese Substanzen waren zum Zeitpunkt des Beginns der Phase 3 Studien noch nicht zur Behandlung zugelassen. Daher konnten sie zu dem damaligen Zeitpunkt nicht als Vergleichstherapie eingesetzt werden.	liegen im Dossier ausschließlich als Subgruppenanalysen aus der Studie QUEST vor. Diese Analysen zieht der pharmazeutische Unternehmer nicht für die Untersuchung eines Zusatznutzens in dieser Patientengruppe heran. Die Unsicherheiten bezüglich der Ausschöpfung der bestimmten Eskalationsmöglichkeiten werden nachfolgend unter den Ausführungen zu erwachsenen Patienten (Patientengruppe b) diskutiert. Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung berücksichtigten Patienten der Studien DRI12544, QUEST und VENTURE bestand bei ca. 2 Exazerbationen im Vorjahr und einem ACQ-5-Wert von 2 bis 3 (jeweils im Durchschnitt) trotz bestehender Erhaltungstherapie aus hochdosierten ICS und mindestens einem weiteren Controller eine unzureichende Asthmakontrolle. Entsprechend sollten die Optionen für eine patientenindividuelle Therapieeskalation gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA innerhalb der Kontrollarme der Studien ausgeschöpft worden sein, um einerseits die Symptome der Patienten adäquat zu behandeln und um andererseits einen geeigneten Vergleich zwischen Dupilumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorzulegen. In den jeweiligen Kontrollarmen der Studien war jedoch zu Studienbeginn keine Therapieeskalation geplant, während die Patienten in den Interventionsarmen Dupilumab als Zusatztherapie erhielten. Die Begleittherapie sollte während des Studienverlaufs in allen Studienarmen in der vor Studienbeginn bestehenden stabilen Dosierung fortgeführt werden (mit Ausnahme der OCS-Reduktion in der Studie VENTURE). Die Eskalationsoption mit einem LAMA ist Teil der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie und stellt sowohl für die Patienten der Studie VENTURE, als auch für die Patienten der berücksichtigten Teilpopulationen der Studien DRI12544 und QUEST, die zu Studienbeginn kein Tiotropium als Erhaltungstherapie erhielten, eine mögliche Therapieeskalation dar. Tiotropium wurde im September 2014

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- Die in dem Dossier dargestellten Studien, und davon insbesondere die Quest Studie, zeigt die aktuelle Behandlungsrealität bei Patienten mit Asthma, die trotz einer hochdosierten inhalativen Therapie nicht adäquat kontrolliert sind. Die Studie demonstriert sehr deutlich, dass bei diesen Patienten die Therapieeskalation mit Dupilumab bei Patienten mit Typ 2 Entzündung zu einer deutlichen Reduktion der Exazerbationen führt und zu einer Besserung der Symptomatik und Lungenfunktion. Dadurch ist ein deutlicher Zusatznutzen der Behandlung mit Dupilumab bei Patienten mit einer Typ-2-Entzündung klar belegt. Auch im klinischen Alltag profitieren Patienten mit diesem Entzündungsprofil erheblich von der Therapie mit Dupilumab. Ob bei Patienten mit Asthma und einer erhöhten Anzahl von eosinophilen Granulozyten im Blut die Blockade von IL-5, IL-5 Rezeptor oder Dupilumab am wirksamsten ist, können erst die Ergebnisse prospektiver Phase-IV-Studien zeigen, welche die Wirkung der Biologika direkt miteinander vergleichen. Diese Studien können aber erst jetzt nach Zulassung der entsprechenden Biologika gestartet werden. Im Rahmen des Gutachtens wird weiterhin bezweifelt, ob die Patientenpopulation in der Venture Studie die aktuellen Therapieempfehlungen für Asthma adäquat widerspiegelt. Dabei ist anzumerken, dass diese Studie die **Realität** der Asthmabehandlung in Deutschland abbildet. Die deutschsprachige S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma empfiehlt: „…eine intermittierende oder dauerhafte additive Therapie mit niedrigen Dosen oraler Glucocorticosteroide (≤ 7,5mg Prednison oder Äquivalent) kann für Patienten mit schwerem Asthma nach erfolglosem Einsatz der anderen	für die Indikation „Asthma“ zugelassen. Gemäß den Studienunterlagen war jedoch der Beginn einer Kontrollmedikation mit LAMA während der Behandlungsphase in keiner der Studien möglich. In der Studie DRI12544 erhielten 2.6 % der Patienten Tiotropium als Begleitmedikation. In den Studien QUEST und VENTURE führten ca. 10 % bzw. ca. 20 % der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Patienten in den Kontrollarmen ihre bestehende Therapie mit LAMA als zweite oder dritte Kontrollmedikation fort. Es bleibt jedoch unklar, für wie viele Patienten ohne bestehende oder vorangegangene LAMA-Therapie ein Therapieversuch mit LAMA geeignet gewesen wäre. Omalizumab war in den Studien DRI12544, QUEST und VENTURE weder als Begleitmedikation noch als mögliche Therapieeskalation erlaubt. Für die Studien DRI12544 und QUEST liegen keine Angaben dazu vor, bei wie vielen Patienten Omalizumab als Vortherapie bereits angewendet wurde und somit als Therapieeskalation nicht mehr infrage kommt. In die Studie VENTURE wurden keine Patienten eingeschlossen, die zuvor mit einem Anti-IgE-Antikörper behandelt wurden. Auch unter Berücksichtigung der einschränkenden Kriterien entsprechend der Zulassung und dem Therapiehinweis des G-BA bleibt unklar, für wie viele Patienten in den Kontrollarmen der Studien DRI12544, QUEST und VENTURE Omalizumab eine adäquate Eskalationsoption gewesen wäre. Weitere, für die betrachtete erwachsene Patientenpopulation der Studien DRI12544, QUEST und VENTURE infrage kommende Eskalationsoptionen der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie sind die Anti-IL-5-(R)-Antikörper Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab. In den Studien DRI12544, QUEST und VENTURE waren Biologika weder als Begleitmedikation noch als mögliche Therapieeskalation erlaubt. Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab waren zwar zu Studienbeginn bzw. zum Zeitpunkt der Studiendurchführung von DRI12544, QUEST und VENTURE noch nicht

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
in Stufe 5 empfohlenen Therapieoptionen in Betracht gezogen werden wobei das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen besteht.“. Die Versorgungsrealität in Deutschland zeigt weiterhin einen regelhaften Einsatz von systemischen Kortikosteroiden bei Patienten mit Asthma und einer hochdosierten Behandlung mit inhalativen Kortikosteoriden und LABA. In einer aktuellen Publikation wird unter der Zuhilfenahme von Krankenkassendaten von beinahe 4 Millionen Menschen gezeigt, dass bei 1/3 der erwachsenen Patienten mit Asthma unter hochdosierter Behandlung mit inhalativen Steroiden und LABA mindestens 1x pro Jahr ein systemisches Steroid (OCS) verschrieben wird (***ERJ Open Res 2019; 5: 00092-2019***, im Anhang beigelegt). Mehr als die Hälfte dieser Patienten wird dabei für > 20 Tage im Jahr mit einem systemischen Steroid behandelt. Dieses bedeutet, dass der Einsatz von systemischen Steroiden bei Patienten mit Asthma weiterhin regelhaft vorkommt. In vielen Studien ist beleget, dass diese Dauertherapie zu erheblichen steroidinduzierten Morbiditäten führen kann. Diese steroidinduzierten Erkrankungen beinhalten Osteoporose, Diabetes, Katarakt, Stammfettsucht, Depression und weitere Erkrankungen. Daher sind neue Behandlungen wie Dupilumab, die eine Reduktion der systemischen Steroiddosis ermöglichen, für die Patienten von erheblichem Zusatznutzen.	zugelassen und nicht auf dem Markt verfügbar, stellen jedoch zum jetzigen Zeitpunkt empfohlene und zweckmäßige Optionen der Therapieeskalation für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patienten mit schwerem, unkontrolliertem eosinophilem Asthma dar. In den relevanten Teilpopulationen der Studien DRI12544 und QUEST wiesen 87 % bzw. 73%, in der Studie VENTURE 65 % der Patienten in den Kontrollarmen ein eosinophiles Asthma im Sinne eines Bluteosinophilen-Wertes von > 150 Eosinophile/µl auf. Unter Berücksichtigung des aktuell anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse verbleibt daher eine große Unsicherheit bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da davon auszugehen ist, dass ein hoher Anteil von Patienten in den Kontrollarmen der Studien grundsätzlich für einen Therapieversuch mit Mepolizumab, Reslizumab oder Benralizumab infrage gekommen wäre. Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt mögliche indirekte Vergleiche für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber den Eskalationsoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab, führt diese jedoch aufgrund fehlender Ähnlichkeit der Studien nicht durch. Es ist unklar, ob vom vorliegenden Anwendungsgebiet auch Patienten umfasst sind, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden Therapie infrage kommt. Der pharmazeutische Unternehmer weist im Stellungnahmeverfahren daraufhin, dass eine Therapie mit einem Anti-IL-5-(R)-Antikörper für Patienten im Anwendungsgebiet, die hohe FeNO-Werte, jedoch keine hohen Eosinophilenwerte aufweisen, laut Zulassung nicht infrage kommt. Laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers trifft dies in der VENTURE-Studie auf 14 Patienten im Kontrollarm (13%) und 8 Patienten im Interventionsarm (8%) zu. Für diese Patienten wurden jedoch keine getrennten Auswertungen für die in der Studie erhobenen Endpunkte

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vorgelegt. Auch bleibt unklar, ob für die entsprechenden Patienten eine Eskalation ihrer bestehenden unzureichenden Asthmatherapie mit einem LAMA oder mit Omalizumab geeignet gewesen wäre und in welchem Ausmaß diese Patienten im Versorgungsalltag ein relevantes Patientenkollektiv darstellen. Die Ergebnisse der Studie VENTURE, sowie die Ergebnisse der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation der Studien DRI12544 und QUEST können zusammenfassend aufgrund der hohen Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.
In Zusammenschau dieser Punkte muss festgestellt werden, dass der Schluss des IQWiG, dass ein Zusatznutzen von Dupilumab nicht belegt sei, der Studienlage und der klinischen Realität von Patienten mit schwerem Asthma und Typ 2 Entzündung erheblich widerspricht. Die deutlich positive klinische Wirksamkeit von Dupilumab, die bei schwer beeinträchtigten, kurzatmigen Patienten bis zu einer weitgehenden Beschwerdefreiheit, zu einem deutlichen Rückgang der OCS-Nebenwirkungen und einer Wiederaufnahme der Berufstätigkeit führen kann, wird völlig außer Acht gelassen. Des Weiteren ist die Therapie mit Dupilumab eine Möglichkeit für Patienten, bei denen ohne systemische Steroide die Asthmasymptome nicht zu kontrollieren sind. Die Möglichkeit unter Gabe von Dupilumab die systemischen Steroide zu reduzieren bzw. auch ganz abzusetzen, hat für die Patienten einen erheblichen Zusatznutzen, da dadurch die vielen bekannten steroidassoziierten Nebenwirkungen reduziert bzw. verhindert werden können. Die Rückkehr der Patienten in das Berufsleben und die Abnahme kostenintensiver OCS-bedingter Erkrankungen hat nicht nur	Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Nachweis des Zusatznutzens von Dupilumab im gesamten Anwendungsgebiet die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien DRI12544, QUEST und VENTURE vor. Eine getrennte Betrachtung der Patientenpopulationen a) und b) ist nicht erfolgt. Insgesamt wurden für die Nutzenbewertung nur sehr wenige Daten von jugendlichen Patienten mit unzureichend kontrolliertem schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation vorgelegt. Wie für die Patientengruppe b näher erläutert, bestehen darüber hinaus große Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in allen drei Studien. Für die Patientengruppe a liegen daher keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen nicht belegt. Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung berücksichtigten Patienten der Studien DRI12544, QUEST und VENTURE bestand trotz bestehender Erhaltungstherapie aus hochdosiertem ICS und mindestens einem weiteren Controller eine unzureichende Asthmakontrolle. Entsprechend sollten die Optionen für

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
einen individuellen Nutzen für den Patienten, sondern auch einen großen volkswirtschaftlichen Nutzen.	eine patientenindividuelle Therapieeskalation gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA innerhalb der Kontrollarme der Studien ausgeschöpft worden sein, um einen geeigneten Vergleich zwischen Dupilumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorzulegen. In den jeweiligen Kontrollarmen der Studien war jedoch zu Studienbeginn keine Therapieeskalation geplant, während die Patienten in den Interventionsarmen Dupilumab als Zusatztherapie erhielten. Mit Ausnahme der OCS-Dosierung in der Studie VENTURE war auch im Verlauf der Studien keine Änderung oder Dosisanpassung der Erhaltungstherapie vorgesehen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass ein hoher Anteil von Patienten der drei Studien grundsätzlich für einen Therapieversuch mit einer der vom G-BA bestimmten Eskalationsoptionen infrage gekommen wäre. Da bei allen drei Studien große Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen, können die Studien nicht für die Nutzenbewertung für Patientengruppe b herangezogen werden. In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen daher nicht belegt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Das IQWiG kommt in seiner Dossierbewertung vom 28.11.2019 zur Einschätzung, dass ein Zusatznutzen von Dupilumab bei schwerem Asthma und Typ 2 Entzündung nicht belegt sei. Vorgeschlagene Änderung: Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) empfiehlt dem Gemeinsamen Bundesausschuß, Dupilumab einen **erheblichen Zusatznutzen bei Patienten mit schwerem Asthma und Typ 2 Entzündung** zuzuerkennen.	Siehe vorangegangene Anmerkung.
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

Taube C, Bramlage P, Hofer A, et al. Prevalence of oral corticosteroid use in the German severe asthma population. ERJ Open Res 2019; 5: 00092-2019 [https://doi.org/10.1183/23120541.00092-2019].

5.9 Stellungnahme Allergie-Centrum-Charité, Prof. Dr. med. Karl Christian Bergmann

Datum	13.12.2019
Stellungnahme zu	Dupilumab
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Karl-Christian Bergmann Allergie-Centrum-Charité, Luisenstr. 2, 10117 Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Karl-Christian Bergmann, Allergie-Centrum-Charité

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In der interdisziplinären allergologisch-pneumologischen Ambulanz am Allergie-Centrum-Charité betreuen wir seit 2006 eine große Anzahl von Patienten mit schwerem Asthma entsprechend GINA-Stufen 4 und 5 [1] im Erwachsenenalter. In 2006 haben wir an der Charité das damals erste Zentrum für Schweres Asthma eröffnet, in dem wir – damals - eine strukturierte Zweitmeinung zum Einsatz von Omalizumab gaben; in der Zwischenzeit auch für alle anderen Biologika, die für Schweres Asthma in Deutschland zugelassen sind. Auf diesem Hintergrund erfolgt die nachfolgende Stellungnahme. Personen mit Schwerem Asthma haben in der Regel einen hohen Leidensdruck. Sie leiden unter Atemnot am Tage und wachen mit dieser in der Nacht auf, sitzen dann auf der Bettkante, kommen die Treppen zu ihrer Wohnung nur mit Mühe hoch und sind häufig verzweifelt. Ihre Lebensqualität ist schwer beeinträchtigt, ihre Arbeitsfähigkeit in Gefahr oder häufig nicht mehr gegeben; die ganze Familie leidet mit und ist betroffen. Gesunde Erwachsene können sich – so meine Erfahrung – meist gar nicht vorstellen, was es bedeutet, ständig nicht genügend Luft zu bekommen und sich deshalb kaum noch normal zu bewegen bzw. allgemein körperlich belasten zu können. Die Patienten haben ihre schweren Symptome, obwohl sie jahrelang beim Facharzt (Pneumologe) in Behandlung sind, der ihnen die verfügbare Medikation entsprechend GINA [1] und	Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet ist das medikamentöse Stufenschema für Kinder und Jugendliche sowie für Erwachsene der Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma (NVL Asthma 2018, 3. Auflage, Version 1) zu berücksichtigen. Auf dieser Basis erfolgt eine Aufteilung der Patienten in jugendliche (Patientengruppe a) und erwachsene Patienten (Patientengruppe b). Unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse sowie der aktuellen Auflage der NVL Asthma vom September 2018 ist die Gabe von OCS als Erhaltungstherapie nicht mehr als regelhaft zweckmäßige Eskalationsoption für Jugendliche und Erwachsene mit schwerem Asthma anzusehen, sondern als nachrangige Alternative in begründeten Fällen. Die Gabe von OCS wurde daher im Rahmen der Aktualisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr als eine zweckmäßige Eskalationsoption benannt. Auch vor der Aktualisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellte die Eskalationsoption mit OCS als Erhaltungstherapie bereits eine nicht zu präferierende Option dar. Für Patientengruppe a (Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma) werden langwirkende inhalative Anticholinergika (LAMA) und, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind,

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Karl-Christian Bergmann, Allergie-Centrum-Charité

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nationaler Empfehlung [2, 3] verabreicht. Sie waren meist bereits mehrfach in der Rehabilitation, haben ein DMP absolviert oder befinden sich noch in dem Programm und sind hoch compliant. Und obwohl bei Ihnen alle jeweils verfügbaren Medikamente gegeben wurden geht es einem Teil dieser Patienten weiter schlecht, wie oben geschildert. Daneben, dies muss angemerkt werden, verbleiben leider ein nicht kleiner Teil von Erkrankten bei einem Allgemein- oder Hausarzt in Behandlung, die dann nicht immer die notwendige Qualität aufweist. Beim Pneumologen erhalten die Patienten in Deutschland die empfohlene Kombination einer Dreifachtherapie in Form von langwirksamen Bronchodilatatoren (LABA und LAMA) sowie Hochdosen an inhalativen Steroiden (obwohl die immer höheren Dosen meist keine nachweisbare Verbesserung mehr bringen); daneben häufig zusätzlich einen oralen Leukotrienrezeptorantagonist. Relativ häufig werden auch systemische Steroide eingesetzt. Bei den Patienten mit schwerem Asthma, die uns in der Ambulanz vorgestellt werden, erhalten annähernd 35% orale Steroide als Dauermedikation seit mehr als drei Monaten, häufig über Jahre. Wir sehen die teilweise schlimmen und persönlich belastenden Nebenwirkungen der systemischen Steroide mit den subkutanen Blutungen, Diabetes nach vorheriger Entwicklung einer Kortison-bedingten Adipositas, Bluthochdruck, abnehmendem Sehvermögen und weiteren bekannten Nebenwirkungen, die die Patienten in die Verzweiflung und Depression bringen. Die durch	Omalizumab ggf. in Kombination mit LAMA als Wirkstoffe für eine patientenindividuelle Therapieeskalation bestimmt. Die NVL Asthma empfiehlt bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma in Stufe 5 einen Therapieversuch mit Mepolizumab, Reslizumab oder Benralizumab. Gleichfalls konnte für die Wirkstoffe Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V jeweils in einer Teilpopulation ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt werden. Für Patientengruppe b (erwachsene Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma) werden im vorliegenden Anwendungsgebiet neben langwirkenden inhalativen Anticholinergika (LAMA) und Omalizumab auch Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab als Wirkstoffe für eine patientenindividuelle Therapieeskalation bestimmt, sofern die für die Anwendung der jeweiligen Antikörper notwendigen Kriterien erfüllt sind. Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab stellen dabei gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar. Insgesamt wurden für die Nutzenbewertung nur sehr wenige Daten von jugendlichen Patienten mit unzureichend kontrolliertem schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation vorgelegt. In die Studie DRI12544 wurden gemäß Einschlusskriterien keine Jugendlichen eingeschlossen. In der vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung herangezogenen Teilpopulation der Studien QUEST und VENTURE wurden insgesamt 12 Jugendliche (2,5 %)

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Karl-Christian Bergmann, Allergie-Centrum-Charité

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
die Dauergabe bzw. im Rahmen von wiederholten Exazerbationen eingesetzten oralen Steroide verursachen in Deutschland Schäden in einer Größenordnung, die wir uns gar nicht vorstellen können. Manche Patienten werden durch sie geradezu hingerichtet. Mit dem seit wenigen Monaten zur Verfügung stehenden Dupilumab haben wir bisher bei Patienten mit schwerem Asthma unter einer Typ-2 Entzündung sehr positive Erfahrungen gesammelt. Die Patienten, die wir auf Dupilumab einstellten, wurden in den meisten Fällen von Fachärzten vorgestellt, die, nachdem sie alles Erdenkliche getan haben, um eine Zweitmeinung im Zentrum bitten, dass über mehr als 10 Jahre Erfahrungen mit Biologika verfügt. Wer in der praktischen Medizin steht und versucht, Patienten mit schwerem Asthma zu helfen, der hat keinen Zweifel, dass es einen Bedarf an weiteren neuen Therapien zur Symptomverbesserung, Anfallsverhinderung und Reduzierung des Gebrauchs an oralen Steroiden gibt. Er sieht Patienten, die trotz Anwendung aller bisherigen Medikamente weiter mit FEV1-Werten von 30% den Tag bestehen müssen und vor dem nächsten Rückfall mit dem erneuten Einsatz oraler Steroide oder einer Erhöhung der Dosis Angst haben. Bei der Zusatzbewertung eines neuen Präparates zur Behandlung von schwerem Asthma wird zu Recht immer die Frage zu stellen sein, ob die bereits vorhandenen Möglichkeiten ausgeschöpft wurden. Dies sind die inhalativen Steroide in hohen Dosen, LAMA,	bzw. 3 Jugendliche (ca. 1 %) untersucht. Für die Nutzenbewertung liegen daher keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab als Add-on-Erhaltungstherapie bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung, die bereits hochdosierte ICS und mindestens ein weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus bestehen große Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe a. Bei den jugendlichen Patienten der relevanten Teilpopulation in den Studien QUEST und VENTURE handelt es sich per Einschlusskriterium um Patienten mit schwerem Asthma, die trotz einer Therapie mit hochdosiertem ICS und mindestens einem weiteren Controller unzureichend kontrolliert sind. Die unveränderte Fortführung der Therapie, wenn noch die Option einer Therapieeskalation gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA besteht, entspricht daher nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientengruppe a wurde eine patientenindividuelle Therapieeskalation mit einem LAMA und/oder Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind, als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Separate Auswertungen für Jugendliche von 12 bis 17 Jahren liegen im Dossier ausschließlich als Subgruppenanalysen aus der Studie QUEST vor. Diese Analysen zieht der pharmazeutische Unternehmer nicht für die Untersuchung eines Zusatznutzens in dieser Patientengruppe

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Karl-Christian Bergmann, Allergie-Centrum-Charité

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
LABA, Leukotrienrezeptorantagonist, bereits vorhandene Biologika und die oralen Steroide. Die Patienten in den beiden zur Zulassung von Dupilumab vorgelegten Studien wurden von erfahrenen Prüfärzten behandelt, die ihre Patienten schon vor der Aufnahme in die Studien so gut wie möglich und mit allen außerhalb der Studienmedikation verfügbaren Medikamenten behandelten. Dabei sind die Ausnutzung hoher Dosen an ICS sowie der Einsatz von LABA und LAMA im Sinne einer Dreifachtherapie die Regel. Hohe inhalative Kortisondosen mit den häufig ausgelösten Candida-Zungen (für das mit 40 € Zuzahlung erhältliche Ciclesonid fehlt den Patienten oft das Geld) werden ohnehin gegeben, und auch dieses führt bei den Älteren zu dünner Haut, die bei jedem Anstoßen blutet – und sie schämen sich dieser Haut in der Öffentlichkeit. Therapieeskalationen mit weiteren Steigerungen bereits hochdosierter ICS sind in der Praxis meist wirkungslos und die weitere Erhöhung von LABAs wird durch die einsetzenden Nebenwirkungen oft nicht akzeptiert. Orale Steroide als Therapieeskalation sollten erst nach der Frage des sinnvollen Einsatzes eines Biologikums in Betracht gezogen werden, denn die schweren und schwerwiegenden Nebenwirkungen systemischer Steroide sind jedermann bekannt, sie zu verhindern ist selbstverständliche Pflicht und Aufgabe jeden Arztes und insbesondere jedes Facharztes für Lungenkrankheiten zumal [1, 4, 5].	heran. Die Unsicherheiten bezüglich der Ausschöpfung der bestimmten Eskalationsmöglichkeiten werden nachfolgend unter den Ausführungen zu erwachsenen Patienten (Patientengruppe b) diskutiert. Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für 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 hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist, nicht belegt, da keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab als Add-on-Erhaltungstherapie vorliegen. Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung berücksichtigten Patienten der Studien DRI12544, QUEST und VENTURE bestand bei ca. 2 Exazerbationen im Vorjahr und einem ACQ-5-Wert von 2 bis 3 (jeweils im Durchschnitt) trotz bestehender Erhaltungstherapie aus hochdosierten ICS und mindestens einem weiteren Controller eine unzureichende Asthmakontrolle. Entsprechend sollten die Optionen für eine patientenindividuelle Therapieeskalation gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA innerhalb der Kontrollarme der Studien ausgeschöpft worden sein, um einerseits die Symptome der Patienten adäquat zu behandeln und um andererseits einen geeigneten Vergleich zwischen Dupilumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorzulegen. In den jeweiligen Kontrollarmen der Studien war

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Karl-Christian Bergmann, Allergie-Centrum-Charité

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nach GINA wird für orale Steroide eine Dauermedikation von 7,5 mg/Tag als höchste zumutbare Dosis angesehen; diese muss aber häufig überschritten werden, wenn Biologika nicht zum Einsatz kommen können. Im Übrigen ist die Dosis von 7,5 mg durchaus keine Dosis im Sinne eines Schwellenwertes – auch bei Dosen darunter kommt es zu belastenden Nebenwirkungen, die sich niemand wünschen kann. Die bedenkenlose Erhöhung oraler Kortisondosen bei der ungenügenden Wirkung einer Medikation nach GINA 4 und 5 oder zur Vermeidung bzw. Behandlung einer Exazerbation ohne die indikationsgerechte Berücksichtigung verfügbarer Biologika halte ich persönlich für einen Rückfall in die vor-evidenzbasierte Medizin; eine solche Haltung charakterisiert meines Erachtens nicht die „Betreuung“ eines Patienten mit schwerem Asthma sondern die „Erledigung eines Falles“. Bei Patienten mit schwerem Asthma muss heute in jedem Fall der Versuch einer Phänotypisierung erfolgen und der Einsatz eines Biologikums vor dem Einsatz von oralen Steroiden erfolgen; sowohl zur Langzeittherapie als auch bei der Vorbeugung von Exazerbationen. Zum Zeitpunkt der pivotalen Studien mit Dupilumab war Omalizumab bereits seit ca. 10 Jahren bei Patienten mit schwerem allergischem Asthma in Gebrauch. Dieses Biologikum hat eine Reihe von Einschränkungen in der Indikation, die seine Anwendung bei zu hohem IgE (>1500 KU/L), erhöhtem Körpergewicht (bei Nutzung oraler Steroide häufig) oder dem	jedoch zu Studienbeginn keine Therapieeskalation geplant, während die Patienten in den Interventionsarmen Dupilumab als Zusatztherapie erhielten. Die Begleittherapie sollte während des Studienverlaufs in allen Studienarmen in der vor Studienbeginn bestehenden stabilen Dosierung fortgeführt werden (mit Ausnahme der OCS-Reduktion in der Studie VENTURE). Die Eskalationsoption mit einem LAMA ist Teil der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie und stellt sowohl für die Patienten der Studie VENTURE, als auch für die Patienten der berücksichtigten Teilpopulationen der Studien DRI12544 und QUEST, die zu Studienbeginn kein Tiotropium als Erhaltungstherapie erhielten, eine mögliche Therapieeskalation dar. Tiotropium wurde im September 2014 für die Indikation „Asthma“ zugelassen. Gemäß den Studienunterlagen war jedoch der Beginn einer Kontrollmedikation mit LAMA während der Behandlungsphase in keiner der Studien möglich. In der Studie DRI12544 erhielten 2.6 % der Patienten Tiotropium als Begleitmedikation. In den Studien QUEST und VENTURE führten ca. 10 % bzw. ca. 20 % der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Patienten in den Kontrollarmen ihre bestehende Therapie mit LAMA als zweite oder dritte Kontrollmedikation fort. Es bleibt jedoch unklar, für wie viele Patienten ohne bestehende oder vorangegangene LAMA-Therapie ein Therapieversuch mit LAMA geeignet gewesen wäre. Omalizumab war in den Studien DRI12544, QUEST und VENTURE weder als Begleitmedikation noch als mögliche Therapieeskalation erlaubt. Für die Studien DRI12544 und QUEST

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Karl-Christian Bergmann, Allergie-Centrum-Charité

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
fehlenden Nachweis einer Sensibilisierung gegen ein ganzjähriges Allergen nicht ermöglichen – alles Situationen, in denen die Indikation zu Dupilumab möglich und damit eine wünschenswerte Option gegeben ist. Für Patienten mit einem schweren allergischen Asthma und den o.g. Einschränkungen für die Nutzung von Omalizumab gibt es keine sinnvolle und begründete Alternative; die drei vorhandenen Biologika mit einer anti-IL 5 Wirkung haben bisher keine überzeugenden Daten für eine anti-allergische Wirkung gezeigt; hier hat Dupilumab ein Alleinstellungsmerkmal. Für Patienten mit hohem FeNO in der Ausatemluft hat Dupilumab überzeugend seine Wirkung auf das FeNO und zugleich auf die Reduzierung von Exazerbationen, Symptomen, die Notwendigkeit oraler Steroide und einer Verbesserung der Lebensqualität überzeugend gezeigt. Allergische Symptome werden beeindruckend reduziert, so z.B. selbst schwere Reaktionen auf Lebensmittel – neben deutlich unterdrückten Symptomen auf inhalative Allergene wie Katzen-, Pollen- oder Milbenallergene. Insgesamt ist damit Dupilumab hervorragend geeignet, eine wesentliche Lücke in der Behandlung von schwerem allergischem Asthma zu schließen, die durch Omalizumab nicht zu schließen ist. Als wesentlich ist bei der Betrachtung des Zusatznutzens von Dupilumab meines Erachtens auch die wirkungsvolle Reduzierung der häufig begleitenden allergischen Ko-Morbiditäten, wie z.B. der chronischen Rhinosinusitis mit Polypenbildung. Ohne ein Therapieziel zu sein kann ein Großteil der Betroffenen unter	liegen keine Angaben dazu vor, bei wie vielen Patienten Omalizumab als Vortherapie bereits angewendet wurde und somit als Therapieeskalation nicht mehr infrage kommt. In die Studie VENTURE wurden keine Patienten eingeschlossen, die zuvor mit einem Anti-IgE-Antikörper behandelt wurden. Auch unter Berücksichtigung der einschränkenden Kriterien entsprechend der Zulassung und dem Therapiehinweis des G-BA bleibt unklar, für wie viele Patienten in den Kontrollarmen der Studien DRI12544, QUEST und VENTURE Omalizumab eine adäquate Eskalationsoption gewesen wäre. Weitere, für die betrachtete erwachsene Patientenpopulation der Studien DRI12544, QUEST und VENTURE infrage kommende Eskalationsoptionen der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie sind die Anti-IL-5-(R)-Antikörper Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab. In den Studien DRI12544, QUEST und VENTURE waren Biologika weder als Begleitmedikation noch als mögliche Therapieeskalation erlaubt. Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab waren zwar zu Studienbeginn bzw. zum Zeitpunkt der Studiendurchführung von DRI12544, QUEST und VENTURE noch nicht zugelassen und nicht auf dem Markt verfügbar, stellen jedoch zum jetzigen Zeitpunkt empfohlene und zweckmäßige Optionen der Therapieeskalation für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patienten mit schwerem, unkontrolliertem eosinophilem Asthma dar. In den relevanten Teilpopulationen der Studien DRI12544 und QUEST wiesen 87 % bzw. 73%, in der Studie VENTURE 65 % der Patienten in den Kontrollarmen ein eosinophiles Asthma im Sinne

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Karl-Christian Bergmann, Allergie-Centrum-Charité

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dupilumab wieder Riechen und ihre Nasenpolypen „schmelzen“ dahin. Das ist für Patient und Arzt ein wunderbarer Begleiteffekt, der von keinem anderen Biologikum erreicht wird. Dupilumab gibt Patienten mit einer Typ-2-Entzündung, gekennzeichnet durch einen allergischen Hintergrund, ein hohes FeNO, erhöhte Eosinophilenzahlen im Blut und hohes oder sehr hohes IgE die gegenwärtig bestmögliche Sicherheit vor Exazerbationen, der Möglichkeit, eine bestehende Dosis an oralen Steroiden zu reduzieren oder zu beenden und dabei zugleich eine deutlich verbesserte Lebensqualität mit sehr viel weniger Symptomen am Tage und in der Nacht – eine beglückende Aussicht mit deutlichem Zusatznutzen. In meinen Augen und nach der bisherigen klinischen Erfahrung in unserer Einrichtung hat Dupilumab einen wesentlichen Zusatznutzen für Erwachsene mit schwerem allergischem Asthma bronchiale im Sinne einer Typ-2-Entzüdung gegenüber allen anderen medikamentösen Optionen; außerhalb von akuten Exazerbationen. Dies sollte anerkannt werden.	eines Bluteosinophilen-Wertes von > 150 Eosinophile/µl auf. Unter Berücksichtigung des aktuell anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse verbleibt daher eine große Unsicherheit bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da davon auszugehen ist, dass ein hoher Anteil von Patienten in den Kontrollarmen der Studien grundsätzlich für einen Therapieversuch mit Mepolizumab, Reslizumab oder Benralizumab infrage gekommen wäre. Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt mögliche indirekte Vergleiche für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber den Eskalationsoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab, führt diese jedoch aufgrund fehlender Ähnlichkeit der Studien nicht durch. Es ist unklar, ob vom vorliegenden Anwendungsgebiet auch Patienten umfasst sind, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden Therapie infrage kommt. Der pharmazeutische Unternehmer weist im Stellungnahmeverfahren daraufhin, dass eine Therapie mit einem Anti-IL-5-(R)-Antikörper für Patienten im Anwendungsgebiet, die hohe FeNO-Werte, jedoch keine hohen Eosinophilenwerte aufweisen, laut Zulassung nicht infrage kommt. Laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers trifft dies in der VENTURE-Studie auf 14 Patienten im Kontrollarm (13%) und 8 Patienten im Interventionsarm (8%) zu. Für diese Patienten wurden jedoch keine getrennten Auswertungen für die in der Studie erhobenen Endpunkte vorgelegt. Auch bleibt unklar, ob für die entsprechenden Patienten eine Eskalation ihrer bestehenden unzureichenden Asthmatherapie mit einem LAMA oder mit

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Karl-Christian Bergmann, Allergie-Centrum-Charité

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Omalizumab geeignet gewesen wäre und in welchem Ausmaß diese Patienten im Versorgungsalltag ein relevantes Patientenkollektiv darstellen. Die Ergebnisse der Studie VENTURE, sowie die Ergebnisse der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation der Studien DRI12544 und QUEST können zusammenfassend aufgrund der hohen Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Ein Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher für 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, nicht belegt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

[1] Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. Available from: www.ginaasthma.org

[2] Buhl R, Bals R, Baur X, Berdel D, Criée CP, Gappa M, Gillissen A, Greulich T, Haidl P, Hamelmann E, Kardos P, Kenn K, Klimek L, Korn S, Lommatzsch M, Magnussen H, Nicolai T, Nowak D, Pfaar O, Rabe KF, Riedler J, Ritz T, Schultz K, Schuster A, Spindler T, Taube C, Taube K, Vogelmeier C, von Leupold A, Wantke F, Weise S, Wildhaber J, Worth H, Zacharasiewicz A. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Asthma - Guideline of the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Paediatric Respiratory Society and the Austrian Society of Pneumology. Pneumologie. 2017 Dec;71(12):e2. doi: 10.1055/s-0044-100881. Epub 2018 Jan 15.

[3] Bundesärztekammer, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften & Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2013. Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma: Langfassung; Stand 2013 [Online]. Verfügbar unter: http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/asthma/asthma-2aufl-vers5-lang.pdf

[4] Chung, KF et al. 2014. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J 43, 343-373

[5] Bergmann KC 2016. Asthma bronchiale – viele Formen, viele Therapie. Dtsch Med Wochenschr 141, 687-692

5.10 Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer

Datum	20. Dezember 2019
Stellungnahme zu	Dupilumab (Asthma), Nr. 845, A19-74, Version 1.0, Stand: 28.11.2019
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Epidemiologische Daten zeigen in Deutschland für das Krankheitsbild Asthma bronchiale bei Erwachsenen eine 12-Monatsprävalenz von 6,3 %. Frauen sind häufiger betroffen als Männer (7,5 % vs. 5,0 %). Bei Kindern und Jugendlichen beträgt die 12-Monatsprävalenz 4,0 %. Im Gegensatz zu Erwachsenen waren Jungen häufiger betroffen als Mädchen (5,0 % vs. 3,0 %) (1). Für die Behandlung von Patienten mit „schwerem eosinophilen Asthma“ stehen im Rahmen einer Therapieeskalation die Interleukin(IL)-5-Antagonisten Benralizumab (02/2018), Mepolizumab (02/2016) und Reslizumab (01/2017) zur Verfügung (1). Dupilumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an die Alpha-Untereinheit des IL-4-Rezeptors bindet, wodurch die IL-4-/IL-13-Signalwege gehemmt werden. Er wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters produziert. IL-4 und IL-13 sind Auslöser von humanen Erkrankungen, denen eine Typ-2-Inflammation zugrunde liegt, wie atopische Dermatitis und Asthma. Durch Hemmung des IL-4-/IL-13-Signalwegs mit Dupilumab bei diesen Patienten kommt es zu einer Verringerung vieler Mediatoren der Typ-2-Inflammation (2). Dupilumab wurde im September 2017 zunächst in der Indikation „atopische Dermatitis“ zugelassen, ab August 2019 stand es auch für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren in dieser Indikation zur Verfügung. Zulassungserweiterungen erfolgten im Jahr 2019, zunächst im Mai in der Indikation „Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation“, im Oktober schließlich in der Indikation „chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen“. Dupilumab wurde im Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in der Indikation „atopische Dermatitis“ vom G-BA ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bescheinigt. Neben der in dieser Stellungnahme bewerteten Indikation werden für Dupilumab zurzeit noch Stellungnahmeverfahren nach § 35a SGB V zu den Indikationen „atopische Dermatitis für Jugendliche ab 12 Jahren“ sowie „chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen“ durchgeführt (G-BA Nutzenbewertungsverfahren: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/filter/?anfangsbuchstabe=D&therapiegebietsgruppe=&orphandrug=&verfahrensstatus=).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>IQWiG Dossier-bewertung S. 3–4, 8</td><td>

<u>Fragestellung</u>

Das Ziel des IQWiG Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens einer Add-on-Erhaltungstherapie mit Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren und Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung, charakterisiert durch erhöhte eosinophile Granulozyten und/oder erhöhte fraktionierte exhalierte Stickstoffmonoxid(FeNO)-Werte, die bereits hoch dosierte inhalative Kortikosteroide (ICS) und mindestens ein weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten haben.

Für die Nutzenbewertung ergeben sich entsprechend der Festlegung der ZVT durch den G-BA zwei Fragestellungen. Diese sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dupilumab

<table>
<tr><th>Fragestellung</th><th>Indikation</th><th>ZVT[a]</th></tr>
<tr><td>1</td><td>Jugendliche 12–17 Jahre mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung[b], die bereits hoch dosierte ICS und mind. ein weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten[c]</td><td>eine patientenindividuelle Therapieeskalation[d] unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von:
• hoch dosiertes ICS und LABA und LAMA oder
• hoch dosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab[e]</td></tr>
<tr><td>2</td><td>a. Erwachsene mit unzurei-chend kontrolliertem</td><td>eine patientenindividuelle Therapieeskalation[d] unter</td></tr>
</table>

</td><td>

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

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 hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist und

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

Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Nachweis des Zusatznutzens von Dupilumab im gesamten Anwendungsgebiet die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien DRI12544, QUEST und VENTURE vor. Eine getrennte Betrachtung der Patientenpopulationen a) und b) ist nicht erfolgt.

</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

	schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung[b], die bereits hoch dosierte ICS und mind. ein weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten[c]	Berücksichtigung der Vortherapie und der Pathogenese des Asthmas unter Auswahl von: • hoch dosiertes ICS und LABA und LAMA oder • hoch dosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab[e] oder • hoch dosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab[e] oder Reslizumab[e] oder Benralizumab[e]

b. a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

c. b: charakterisiert durch erhöhte eosinophile Granulozyten und/oder erhöhte fraktionierte exhalierte Stickstoffmonoxid(FeNO)-Werte.

d. c: Die Therapie mit Dupilumab ist nur zusätzlich zu hoch dosierten ICS und mind. einem weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie indiziert.

e. d: Gemäß G-BA ist das medikamentöse Stufenschema der Nationalen VersorgungsLeitlinie Asthma 2018 zu berücksichtigen. Dabei wird davon ausgegangen, dass im Anwendungsgebiet von Dupilumab die Patienten der Fragestellung 1 in den Stufen 5 bis 6 des medikamentösen Stufenschemas für Kinder und Jugendliche und die Patienten der Fragestellung 2 in den Stufen 4 bis 5 des medikamentösen Stufenschemas für Erwachsene abgebildet werden. Vom Anwendungsgebiet umfasst sind auch Patienten, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden Therapie infrage kommt.

f. e: sofern die für die Anwendung notwendigen Kriterien erfüllt sind.

g. FeNO: fraktioniertes exhaliertes Stickstoffmonoxid; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist

Die AkdÄ schließt sich der Kritik des IQWiG an, dass der pU die Fragestellungen 1 und 2 nicht separat bearbeitet. Er betrachtet in den von ihm vorgelegten Studien DRI12544, QUEST und VENTURE jugendliche und erwachsene Patienten gemeinsam.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u> Die AkdÄ stimmt der Festlegung der ZVT durch den G-BA in der Fragestellung 2 (Erwachsene) zu. In der Fragestellung 1 (Jugendliche 12–17 Jahre) wäre zusätzlich noch Mepolizumab als weitere Eskalationsstufe möglich gewesen, da dieses als einziger der IL-5-Antagonisten in dieser Indikation in Deutschland zugelassen ist. Anzumerken ist, dass alle als ZVT festgelegten IL-5-Antagonisten zu Beginn der Zulassungsstudien von Dupilumab in der Indikation „unzureichend kontrolliertes schweres Asthma mit Typ-2-Entzündung“ noch nicht zugelassen bzw. in den Markt eingeführt waren. Die AkdÄ schließt sich der Bewertung des IQWiG an, dass in allen drei Studien die ZVT nicht umgesetzt wurde, da weder zu Studienbeginn noch im Verlauf der Studien in den Vergleichsarmen die entsprechenden Therapieeskalationen durchgeführt wurden. Insofern sind die drei herangezogenen Studien nicht geeignet, im Sinne der Fragestellungen 1 und 2 einen Zusatznutzen zu bewerten.	Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe a (Jugendliche) wurden vom G-BA eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von hochdosiertem ICS und LABA und LAMA oder hochdosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind, bestimmt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe b (Erwachsene) wurden vom G-BA eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Pathogenese des Asthmas unter Auswahl von hochdosiertem ICS und LABA und LAMA oder hochdosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind oder hochdosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab oder Reslizumab oder Benralizumab, sofern die für die Anwendung der jeweiligen Antikörper notwendigen Kriterien erfüllt sind, bestimmt. Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung berücksichtigten Patienten der Studien DRI12544, QUEST und VENTURE bestand trotz bestehender Erhaltungstherapie aus hochdosiertem ICS und mindestens einem weiteren Controller eine unzureichende Asthmakontrolle. Entsprechend sollten die Optionen für eine patientenindividuelle Therapieeskalation gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA innerhalb der Kontrollarme der Studien ausgeschöpft

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		worden sein, um einen geeigneten Vergleich zwischen Dupilumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorzulegen. In den jeweiligen Kontrollarmen der Studien war jedoch zu Studienbeginn keine Therapieeskalation geplant, während die Patienten in den Interventionsarmen Dupilumab als Zusatztherapie erhielten. Mit Ausnahme der OCS-Dosierung in der Studie VENTURE war auch im Verlauf der Studien keine Änderung oder Dosisanpassung der Erhaltungstherapie vorgesehen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass ein hoher Anteil von Patienten der drei Studien grundsätzlich für einen Therapieversuch mit einer der vom G-BA bestimmten Eskalationsoptionen infrage gekommen wäre. Da bei allen drei Studien große Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen, können die Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.
IQWiG Dossier-bewertung S. 9	**<u>Informationsbeschaffung und Studienpool</u>** Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab die Studien DRI12544 (3), QUEST (4) und VENTURE (5) vor und betrachtet hinsichtlich des Zusatznutzens die Patientenpopulation der Jugendlichen und Erwachsenen gemeinsam. Die **Studie DRI12544** ist eine randomisierte, doppelblinde Phase-IIb-Studie zum Vergleich von Dupilumab in vier verschiedenen Dosierungen mit Placebo. Eingeschlossen wurden 769 erwachsene Patienten mit nicht ausreichend kontrolliertem mittelschweren bis schweren Asthma, die bereits eine Therapie mit mittel oder hoch	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dosierten ICS und LABA (lang wirksame Beta-2-Sympathomimetika) in einer stabilen Dosierung erhielten. Ein Einschluss von Patienten mit einer oralen Kortikosteroid(OCS)-Erhaltungstherapie war nicht erlaubt. Die Studiendauer betrug 24 Wochen und lag damit an der unteren Grenze zur ausreichenden Beurteilung des primären Endpunkts. Primärer Endpunkt war die Veränderung des FEV_1 zu Woche 12 (3). Bei der **Studie QUEST** handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich von Dupilumab in zwei verschiedenen Dosierungen mit Placebo. In die Studie wurden 1902 Patienten ab 12 Jahren mit nicht ausreichend kontrolliertem mittelschweren bis schweren Asthma eingeschlossen, die bereits eine bestehende Therapie mit mittel oder hoch dosierten ICS und ein bis zwei weiteren Kontrollmedikationen (z. B. LABA) in stabiler Dosierung aufwiesen. Die Studiendauer betrug 52 Wochen und war damit ausreichend zur Beurteilung des primären Endpunkts. Primärer Endpunkt war die Veränderung des FEV_1 (Pre-Bronchodilatator) zu Woche 12 und die jährliche Rate schwerer Exazerbationen (4). Die **Studie VENTURE** ist eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie von Dupilumab vs. Placebo mit – im Vergleich zur Studie QUEST – nur 210 Patienten ab 12 Jahren mit nicht ausreichend kontrolliertem schweren Asthma, die eine bestehende Asthmatherapie mit hoch dosierten ICS und ein bis zwei weiteren Kontrollmedikationen in stabiler Dosis aufwiesen sowie regelmäßig mit OCS behandelt wurden. Die Studiendauer betrug 24 Wochen und lag damit an der unteren Grenze zur ausreichenden Beurteilung	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	des primären Endpunkts. Primärer Endpunkt war die OCS-Reduktion (5). Die in allen drei Studien untersuchten primären Endpunkte sind nach Auffassung der AkdÄ relevant für das Krankheitsbild. Die eingeschlossenen Patienten wiesen in allen drei Studien trotz ihrer bestehenden Asthmatherapie eine unzureichende Asthmakontrolle auf. Ca. 75 % der in den Studien eingeschlossenen Patienten wiesen bei Baseline erwartungsgemäß ein eosinophiles Asthma auf (Eosinophile > 150/µl). Unter Dupilumab trat in 14 % (5) bzw. 4,1 % (4) eine transiente Eosinophilie auf, die im Wirkmechanismus des Wirkstoffs begründet ist; in den jeweiligen Kontrollarmen lag die Rate bei 1 % bzw. 0,6 %. In insgesamt acht Fällen entwickelte sich ein hypereosinophiles Syndrom, davon zweimal ein EGPA (eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis), zweimal ein CEP (chronisch eosinophile Pneumonie) (6). Es handelt sich um zwar seltene, aber schwere und schwierig zu diagnostizierende Komplikationen, die offensichtlich auf dem Boden der „paradoxen“ Bluteosinophilie entstehen. Möglicherweise spielt auch eine zu rasche Reduktion der vorausgegangenen Steroidtherapie eine Rolle, dies scheint aber keine ausreichende Erklärung zu sein. Auftreten und Verlauf dieser Komplikationen insbesondere außerhalb von Studienbedingungen bedürfen erhöhter Vigilanz.	
IQWiG Dossier-bewertung S. 11, 18, 20	**<u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u>** Der Bewertung des IQWIG stimmt die AkdÄ zu, da aus den Daten der vorgelegten Studien nicht erkennbar ist, inwieweit eine zur	Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung berücksichtigten Patienten der Studien DRI12544, QUEST und VENTURE bestand trotz bestehender

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier-bewertung S. 14–16 Dossier pU Modul 4B S. 104, Tab. 4-13	Definition des schweren Asthma ausreichende Therapieeskalation in der Verum- und Kontrollgruppe vorgenommen wurde: Übereinstimmend mit dem IQWiG kritisiert die AkdÄ, dass in den jeweiligen Kontrollgruppen der Studien zu Beginn keine Therapieeskalation geplant war, während die Patienten in den Verumgruppen Dupilumab als Zusatztherapie erhielten. Auch im Rahmen der Begleittherapie war gemäß Studienplanung keine Therapieeskalation vorgesehen. Vielmehr sollte während des Studienverlaufs in allen Studienarmen die vor Screening in stabiler Dosis bestehende Asthmamedikation fortgeführt werden. Dabei geht aus den Studienunterlagen hervor, dass in den vorgelegten Studien Patienten eingeschlossen wurden, für die aufgrund ihres nicht ausreichend kontrollierten schweren Asthmas eine Therapieeskalation erfolgen sollte. Gemäß der Charakteristika ihrer Asthmaerkrankung (z. B. Anzahl der Eosinophilen im Blut) sowie ihrer Vortherapie hätte eine relevante Zahl von Patienten eine Therapieeskalation mit den Optionen der ZVT (1) vor dem Einsatz von Dupilumab erhalten müssen. Zudem fehlen Informationen zu den in den Studien eingeschlossenen Patienten, für die keine Eskalation ihrer bestehenden Asthmatherapie infrage kommt und bei denen somit die in den Studien eingesetzte Vergleichstherapie die ZVT abbildet. In der Studie DRI12544 erhielten durch Protokoll vorgeschrieben alle Patienten als Begleitmedikation zu Studienbeginn ausschließlich zwei Kontrollmedikationen: ICS und LABA. In der Studie QUEST erhielten 57,6 % (n = 99) der Patienten im Kontrollarm als Begleitmedikation zu Studienbeginn ausschließlich ICS und LABA.	Erhaltungstherapie aus hochdosiertem ICS und mindestens einem weiteren Controller eine unzureichende Asthmakontrolle. Entsprechend sollten die Optionen für eine patientenindividuelle Therapieeskalation gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA innerhalb der Kontrollarme der Studien ausgeschöpft worden sein, um einen geeigneten Vergleich zwischen Dupilumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorzulegen. In den jeweiligen Kontrollarmen der Studien war jedoch zu Studienbeginn keine Therapieeskalation geplant, während die Patienten in den Interventionsarmen Dupilumab als Zusatztherapie erhielten. Mit Ausnahme der OCS-Dosierung in der Studie VENTURE war auch im Verlauf der Studien keine Änderung oder Dosisanpassung der Erhaltungstherapie vorgesehen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass ein hoher Anteil von Patienten der drei Studien grundsätzlich für einen Therapieversuch mit einer der vom G-BA bestimmten Eskalationsoptionen infrage gekommen wäre. Da bei allen drei Studien große Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen, können die Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen daher nicht belegt.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU Modul 4B S. 110, Tab. 4-14 Dossier pU Modul 4B S. 113, Tab. 4-14 Dossier pU Modul 4B S. 104, Tab. 4-13; S. 110, Tab. 4-14	In der Studie VENTURE erhielten 46,2 % (n = 49) der Patienten in dem Kontrollarm zu Studienbeginn neben einer OCS-Erhaltungstherapie ausschließlich zwei Kontrollmedikationen (ICS und LABA). Unter Beachtung der aktuellen Behandlungsleitlinien für Asthma (1) kommt eine Therapieeskalation mit einer dritten Kontrollmedikation mit LAMA (z. B. Tiotropium) für die Patienten mit zwei Kontrollmedikationen in allen drei Studien grundsätzlich infrage. Jedoch war gemäß den Studienunterlagen der Beginn einer Kontrollmedikation mit LAMA während der Behandlungsphase in keiner der Studien vorgesehen. Im Rahmen der bereits bestehenden Erhaltungstherapie war die Option einer Therapie mit LAMA nur bei wenigen Patienten ausgeschöpft: In der Studie DRI12544 erhielten 2,6 % der Patienten Tiotropium als Begleitmedikation. Aus den Angaben des pU geht nicht hervor, ob sich dieser Anteil auf die Gesamt- oder die berücksichtigte Teilpopulation des pU bezieht. Zur Studie DRI12544 merkt der pU zusätzlich an, dass Tiotropium zum Zeitpunkt des Studienbeginns nicht zugelassen war. In den Studien QUEST und VENTURE führten 9,9 % (n = 17) bzw. 19,1 % (n = 13) der vom pU berücksichtigten Patienten der Kontrollarme ihre bestehende Therapie mit LAMA als Kontrollmedikation fort. Eine Kombinationstherapie mit ICS/LABA/LAMA erhielten in der Studie QUEST 7,6 % (n = 13) in den Kontrollarmen und in der Studie VENTURE 17,6 % (n = 12). Der pU gibt für die Studien DRI12544 und QUEST nicht an, inwiefern er eine Therapieeskalation mit LAMA als umgesetzt sieht. Für die	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studie VENTURE führt er aus, dass laut Leitlinie eine OCS-Erhaltungstherapie als Mittel der letzten Wahl einzusetzen sei. Daher sei davon auszugehen, dass eine Therapie mit LAMA für diejenigen, die in der Studie keine Begleittherapie mit LAMA erhielten, nicht infrage kam. Die in den Studien DRI12544, QUEST und VENTURE beobachteten Effekte erlauben somit aufgrund fehlender Angaben zu Patienten, die eine leitliniengerechte Therapieeskalation vor dem Einsatz von Dupilumab erhalten, insgesamt keine Aussage zum Zusatznutzen von Dupilumab, da die vom G-BA vorgegebene ZVT in keiner der vorgelegten Studien ausreichend umgesetzt wurde. Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Dupilumab in der Indikation „unzureichend kontrolliertes schweres Asthma mit Typ-2-Entzündung“ müssten Studien vorgelegt werden, die die in einer leitliniengerechten Therapie vorgesehenen Eskalationsstufen berücksichtigen und in denen Vergleiche zu den bereits in dieser Indikation zugelassenen IL-5-Antagonisten durchgeführt werden. Indirekte Vergleiche zu anderen IL-5-Antagonisten legt der pU aufgrund fehlender Ähnlichkeit der Studien nicht vor. Dieses Vorgehen ist sachgerecht. Insbesondere zeigen sich Unterschiede bei der Krankheitsschwere der eingeschlossenen Patienten. Insgesamt lag bei den Patienten auf der Dupilumab-Seite eine geringere Krankheitsschwere des Asthmas vor.	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Fazit</u> Für die AkdÄ sind übereinstimmend mit dem IQWiG die vom pU vorgelegten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab als „Add-on-Erhaltungstherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung, die bereits hoch dosierte ICS und mindestens ein weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten haben“ (Fragestellung 1 + 2), nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der ZVT abzuleiten. Ein Zusatznutzen von Dupilumab ist für diese Patienten somit nicht belegt.	

Literaturverzeichnis

1. Nationale Versorgungsleitlinie Asthma. 3. Auflage, Version 1. Ärztliches Zentrum für Qualitätssicherung (ÄZQ); AWMF-Register-Nr. nvl-002, Stand: 21. September 2018.

2. Sanofi-Aventis Groupe: Fachinformation "Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze". Stand: Oktober 2019.

3. Wenzel S, Castro M, Corren J et al.: Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting beta2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. Lancet 2016; 388: 31-44.

4. Castro M, Corren J, Pavord ID et al.: Dupilumab efficacy and safety in oderate-to-severe uncontrolled asthma. N Engl J Med 2018; 378: 2486-2496.

5. Rabe KF, Nair P, Brusselle G et al.: Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. N Engl J Med 2018; 378: 2475-2485.

6. Menzella F, Montanari G, Patricelli G et al.: A case of chronic eosinophilic pneumonia in a patient treated with dupilumab. Ther Clin Risk Manag 2019; 15: 869-875.

5.11 Stellungnahme GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	20. Dezember 2019
Stellungnahme zu	Dupilumab / Dupixent® Indikation: Asthma
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 02.12.2019 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführte Nutzenbewertung gem. §35a SGB V für den Wirkstoff Dupilumab (Dupixent®) im Anwendungsgebiet Asthma (≥12 Jahre). Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit zugelassenen Arzneimitteln im Markt (z.B. Mepolizumab) und mit Produkten in der Entwicklung im entsprechenden Anwendungsgebiet nimmt GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG gemäß Kap. 5 §19 VerfO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung.	
Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT): Mepolizumab als Option der ZVT im Anwendungsgebiet der Kinder / Jugendlichen Für die Nutzenbewertung von Dupilumab im Anwendungsgebiet *„Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung, die bereits hoch dosierte ICS und mindestens 1 weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten“* hat der G-BA folgende ZVT festgelegt: „eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von:	In den Leitlinien wird sowohl in der Stufe 5 für Kinder und Jugendliche als auch in der Stufe 4 für Erwachsene zusätzlich zu hochdosiertem ICS und LABA die Therapie mit dem langwirkenden inhalativen Anticholinergikum (LAMA) Tiotropium empfohlen. Die zusätzliche Gabe von Tiotropium zu ICS und LABA zeigte im Bereich der Morbidität Vorteile. Eine weitere Eskalationsmöglichkeit für Kinder und Jugendliche (Stufe 6) und für Erwachsene (Stufe 5) stellt Omalizumab zusätzlich zu hochdosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA dar. Omalizumab kann als eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie nur bei Patienten herangezogen werden, die die Kriterien der Zulassung und des

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- hoch dosiertes ICS und LABA und LAMA oder - hoch dosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab[e] [e] sofern die für die Anwendung notwendigen Kriterien erfüllt sind“ ([1]IQWiG 2019). Mepolizumab als humanisierter monoklonaler Antikörper gegen humanes Interleukin-5 (IL-5) wurde im Dezember 2015 zugelassen als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei erwachsenen Patienten ([2]Fachinformation Nucala, GSK 2019). Seit August 2018 steht Mepolizumab durch die Erweiterung des Anwendungsgebietes auch Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma als Behandlungsoption zur Verfügung ([2]Fachinformation Nucala, GSK 2019; [3]G-BA Beschluss zur Nutzenbewertung, 2019). Mit Beschluss zur Nutzenbewertung bestätigte der G-BA bzgl. Mepolizumab in der pädiatrischen Patientenpopulation folgendes: „*Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung, der vulnerablen pädiatrischen Patientenpopulation und aufgrund der bekannten Nebenwirkungen einer Erhaltungstherapie mit systemischen Corticosteroiden, kann eine Zusatztherapie mit Mepolizumab bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma für die Kinder und Jugendlichen, die nicht für eine Behandlung mit Omalizumab infrage kommen, in der patientenindividuellen Abwägung eine relevante Therapieoption sein*.“ ([3]G-BA Beschluss zur Nutzenbewertung, 2019).	Therapiehinweises zu Omalizumab vollständig erfüllen. Laut Fachinformation sollte die Behandlung mit Omalizumab "nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-(Immunglobulin E-) vermittelten Asthma ausgegangen werden kann (siehe Abschnitt 4.2)." Omalizumab wird bei Jugendlichen (ab 12 Jahren) und Erwachsenen "als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma angewendet, die einen positiven Hauttest oder in vitro Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und sowohl eine reduzierte Lungenfunktion (FEV1 < 80%) haben als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta2-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen hatten" (Fachinformation Xolair®, Juni 2019). Laut Therapiehinweis gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln sollte eine Verordnung von Omalizumab als Zusatztherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren und erwachsenen Patienten darüber hinaus nur erfolgen, sofern das Körpergewicht des Patienten innerhalb der Grenzen der Dosierungstabelle (≥ 20 kg und ≤ 150 kg) liegt und es sich um Nichtraucher handelt. Unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse sowie der aktuellen Auflage der NVL Asthma vom September 2018 ist die Gabe von OCS als Erhaltungstherapie nicht mehr als regelhaft zweckmäßige Eskalationsoption für Jugendliche und Erwachsene mit schwerem Asthma anzusehen, sondern als nachrangige Alternative in begründeten Fällen. Die Gabe von OCS wurde daher im Rahmen der Aktualisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr als eine zweckmäßige

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vor diesen Hintergrund ist aus Sicht von GSK **Mepolizumab als weitere Option der ZVT für die Bewertung von Dupilumab bei Jugendlichen von 12-17 Jahren**, sofern die für die Anwendung notwendigen Kriterien erfüllt sind, aufzunehmen.	Eskalationsoption benannt. Auch vor der Aktualisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellte die Eskalationsoption mit OCS als Erhaltungstherapie bereits eine nicht zu präferierende Option 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. Für Patientengruppe a (Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma) werden zusammenfassend langwirkende inhalative Anticholinergika (LAMA) und, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind, Omalizumab ggf. in Kombination mit LAMA als Wirkstoffe für eine patientenindividuelle Therapieeskalation bestimmt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

1 IQWiG Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu Dupilumab im Anwendungsgebiet Asthma vom 28.11.2019. IQWiG-Berichte – Nr. 845. Online verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3309/2019-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab_D-482.pdf (Zugriff 20.12.2019).

2 GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) Fachinformation Mepolizumab / Nucala 100 mg. GlaxoSmithKline. 2019. Online verfügbar: https://www.fachinfo.de/suche/fi/020888 (Zugriff 20.12.2019).

3 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Mepolizumab (neues Anwendungsgebiet: Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren). 22. März 2019. Online verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3722/2019-03-22_AM-RL-XII_Mepolizumab_D-390_BAnz.pdf (Zugriff 20.12.2019).

5.12 Stellungnahme Gesellschaft Pädiatrische Pneumologie GPP e.V.

Datum	20.12.2019
Stellungnahme zu	Dupilmab/Dupixent
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GPP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In der Stellungnahme des IQWiG wird bemängelt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Indikation Asthma nicht sachgerecht umgesetzt worden sei und dass daher ein Zusatznutzen nicht belegt sei. Dabei geht das IQWiG von der medizinisch haltlosen Annahme aus, dass für Patienten mit einem unkontrollierten Asthma und Therapiestufe VI monoklonale Antikörper in der Therapie des schweren Asthmas als step-up zum Einsatz kommen sollten, bevor eine Therapie mit Dupilumab eingesetzt wird. Tatsächlich aber qualifizieren sich im Kindes- und Jugendalter eine große Zahl an Patienten mit schwerem Asthma bronchiale nicht für eine Therapie mit Omalizumab. Dies betrifft etwa 20-25% der Jugendliche ab 12 Jahre. Oft sind in dieser Altersgruppe die Einschlusskriterien für Omalizumab nicht erfüllt. Häufig sprechen zu hohe Gesamt-IgE-Spiegel oder das Fehlen einer Sensibilisierung gegen Innenraumallergene gegen den Einsatz von Dupilumab in dieser Altersgruppe. Auch die Einschlusskriterien im Hinblick auf die Lungenfunktion sind oft nicht erfüllt. Ähnliches gilt für die Indikation für Mepolizumab. Hinzu kommt der klinisch wichtige Aspekt, dass viele Patienten mit schwerem T2-high-Asthma auch ein Atopisches Ekzem mit akuter Krankheitsaktivität aufweisen. Da es einen Wirksamkeitsnachweis von Dupilumab in dieser Indikation gibt – im Gegensatz z.B. zu	Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe a (Jugendliche) wurden vom G-BA eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von hochdosiertem ICS und LABA und LAMA oder hochdosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind, bestimmt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe b (Erwachsene) wurden vom G-BA eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Pathogenese des Asthmas unter Auswahl von hochdosiertem ICS und LABA und LAMA oder hochdosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind oder hochdosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab oder Reslizumab oder Benralizumab, sofern die für die Anwendung der jeweiligen Antikörper notwendigen Kriterien erfüllt sind, bestimmt. Eine gleichzeitige Anwendung zweier monoklonaler Antikörper wird nicht als zweckmäßige Vergleichstherapieoption gefordert. Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung berücksichtigten Patienten der Studien DRI12544, QUEST und VENTURE bestand trotz bestehender

Stellungnehmer: GPP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Omalizumab und Mepolizumab – kann der Einsatz von Omalizumab und Anti-IL-5-Antikörper nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie gefordert werden. Erschwerend kommt hinzu, dass für die gleichzeitige Anwendung zweier monoklonaler Antikörper keinerlei klinische Daten vorliegen. Insbesondere im Jugendalter ist es kritisch, überlappend oder auch zeitversetzt ohne entsprechende Auswaschphasen zwei monoklonale Antikörper zum Einsatz zu bringen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist daher ein hoch-dosiertes inhalatives bzw. systemisches Steroid in Kombination mit anderen Asthmamedikamenten. Die Argumentationsweise des IQWiG geht im Kern an einer medizinisch sachgerechten Bewertung der Therapie des schweren Asthma bronchiale vorbei. Von daher ist die Feststellung, dass ein „Zusatznutzen nicht belegt“ sei in der Argumentationskette falsch und sachlich nicht nachvollziehbar.	Erhaltungstherapie aus hochdosiertem ICS und mindestens einem weiteren Controller eine unzureichende Asthmakontrolle. Entsprechend sollten die Optionen für eine patientenindividuelle Therapieeskalation gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA innerhalb der Kontrollarme der Studien ausgeschöpft worden sein, um einen geeigneten Vergleich zwischen Dupilumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorzulegen. In den jeweiligen Kontrollarmen der Studien war jedoch zu Studienbeginn keine Therapieeskalation geplant, während die Patienten in den Interventionsarmen Dupilumab als Zusatztherapie erhielten. Mit Ausnahme der OCS-Dosierung in der Studie VENTURE war auch im Verlauf der Studien keine Änderung oder Dosisanpassung der Erhaltungstherapie vorgesehen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass ein hoher Anteil von Patienten in den jeweiligen Kontrollarmen der drei Studien grundsätzlich für einen Therapieversuch mit einer der vom G-BA bestimmten Eskalationsoptionen infrage gekommen wäre. Da bei allen drei Studien große Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen, können die Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen daher nicht belegt.

Stellungnehmer: GPP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Asthma ist definiert als „eine heterogene Erkrankung, die durch eine chronische Entzündung der Atemwege charakterisiert ist“ (1). Sie ist gekennzeichnet durch das Auftreten zeitlich und in Intensität variierender Symptome wie Atemnot, Giemen, Brustenge und Husten, sowie durch eine bronchiale Hyperreagibilität (2). Der Heterogenität der Erkrankung wird in der Argumentation des IQWiG nicht ausreichend Rechnung getragen.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
40	Tabelle 7. Anzahl der Patientinnen und Patienten Jugendliche 12- 17 Jahre : 157 - 2910 Anmerkung: Der angegebene Range ist realistisch. Die Zahl an Jugendlichen in der Indikation für Dupilumab mag gering erscheinen, der „medical need“ für den einzelnen Patienten ist jedoch individuell betrachtet erheblich. Vorgeschlagene Änderung: keine, nur Kommentar!	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

(1) https://www.leitlinien.de/nvl/asthma

(2) Global Initiative for Asthma (GINA). The Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2017 [cited: 2017-03-15]. http://ginasthma.org/download/317.

5.13 Stellungnahme Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)

Datum	22.12.2019
Stellungnahme zu	Dupilumab / Dupixent
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Marek Lommatzsch im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG kommt in seiner Dossierbewertung vom 28.11.2019 zum Schluß, dass ein Zusatznutzen von Dupilumab bei schwerem Asthma mit Typ-2-Entzündung nicht belegt sei. Dieser Fehlschluß beruht **(1)** auf einer Fehleinschätzung der Patienten, welche in die Studien eingeschlossen wurden, **(2)** einer Fehleinschätzung der realen Therapie-Optionen bei diesen Patienten, und **(3)** auf vollständig fehlender klinischen Erfahrung der IQWiG-Mitarbeiter mit Patienten mit schwerem Asthma und der klinischen Wirksamkeit von Biologika wie Dupilumab bei diesen Patienten.	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.
Ad 1 und 2. Fehleinschätzung der Studien-Patienten mit schwerem Asthma, die in die QUEST- und VENTURE-Studie eingeschlossen wurden, und der realen Therapie-Optionen bei diesen Patienten Das IQWIG bemängelt die mangelnde Prüfung von potentiellen Therapie-Alternativen wie eine patientenindividuelle Intensivierung der ICS/LABA-Therapie, eine zusätzliche LAMA-Therapie, eine Therapie mit Omalizumab oder eine Therapie mit Anti-IL-5-(R)-Antikörpern. Dies beruht auf einer Fehleinschätzung der Patienten, welche in die Studien eingeschlossen wurden, und auf einer Fehleinschätzung der realen Therapie-Optionen bei diesen Patienten. In der VENTURE-Studie [1] wurden Patienten mit Prednisolon-Dauertherapie in erfahrenen Asthma-Studienzentren eingeschlossen: die Prednisolon-Dauertherapie stellt (aufgrund starker Nebenwirkungen) eine *ultima ratio* der Asthma-Therapie dar, die nur dann gewählt wird, wenn alle anderen Therapie-Optionen im Vorfeld ausgeschöpft wurden. Es muss also davon ausgegangen werden, dass alle oben geforderten	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 Es bestehen große Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe a. Bei den jugendlichen Patienten der relevanten Teilpopulation in den Studien QUEST und VENTURE handelt es sich per Einschlusskriterium um Patienten mit schwerem Asthma, die trotz einer Therapie mit hochdosiertem ICS und mindestens einem weiteren Controller unzureichend kontrolliert sind. Die unveränderte Fortführung der

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapie-Optionen (Optimierung der ICS/LABA-Therapie, Therapieversuch mit einem LAMA, Prüfung einer Omalizumab-Therapie) bereits im Vorfeld geprüft wurden. Zum Zeitpunkt des Starts der VENTURE-Studie waren die Anti-IL-5-(R)-Biologika (Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab) noch nicht in der klinischen Routine verfügbar, so dass die Therapie-Option gar nicht bestand. Somit treffen die geforderten zweckmäßigen Vergleichstherapien des IQWIQ nicht auf die Studienpopulation der VENTURE-Studie zu. In der QUEST-Studie [2] wurden Patienten mit hochdosierter ICS/LABA-Therapie (ohne Prednisolon-Dauertherapie) untersucht. Auch hier waren zum Zeitpunkt des Starts der Studie die Anti-IL-5-(R)-Biologika (Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab) noch nicht in der klinischen Routine verfügbar, so dass die Therapie-Option nicht bestand. Es muss davon ausgegangen werden, dass in den erfahrenen Asthma-Zentren die ICS/LABA-Therapie bereits im Vorfeld optimiert wurde, da dies zum Standard in der klinischen Routine bei der Behandlung von Asthma-Patienten gehört. Somit bleiben in der QUEST-Studie nur die potentiellen Zusatz-Optionen: LAMA (Tiotropium) und Omalizumab. Hierzu muss Folgendes festgestellt werden: - Ein Therapieversuch mit dem Anticholinergikum Tiotropium führt nur bei einer Minderheit der Patienten mit schwerem Asthma zu einer relevanten klinischen Besserung (bei dieser Erkrankung steht nämlich die Entzündung im Vordergrund, und nicht der veränderte parasympathische Tonus). Zudem berichten einige Patienten über Nebenwirkungen unter dieser Therapie (z.B. Mundtrockenheit), und lehnen diese Therapie ab. Der Umstand, dass nur eine Minderheit der Patienten in der QUEST-Studie mit Tiotropium behandelt waren, spiegelt also die klinische Realität	Therapie, wenn noch die Option einer Therapieeskalation gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA besteht, entspricht daher nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientengruppe a wurde eine patientenindividuelle Therapieeskalation mit einem LAMA und/oder Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind, als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Separate Auswertungen für Jugendliche von 12 bis 17 Jahren liegen im Dossier ausschließlich als Subgruppenanalysen aus der Studie QUEST vor. Diese Analysen zieht der pharmazeutische Unternehmer nicht für die Untersuchung eines Zusatznutzens in dieser Patientengruppe heran. Die Unsicherheiten bezüglich der Ausschöpfung der bestimmten Eskalationsmöglichkeiten werden nachfolgend unter den Ausführungen zu erwachsenen Patienten (Patientengruppe b) diskutiert. b) Erwachsene 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 Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung berücksichtigten Patienten der Studien DRI12544, QUEST und VENTURE bestand bei ca. 2 Exazerbationen im Vorjahr und einem ACQ-5-Wert von 2 bis 3 (jeweils im Durchschnitt) trotz bestehender Erhaltungstherapie aus hochdosierten ICS und mindestens einem weiteren Controller eine unzureichende Asthmakontrolle. Entsprechend sollten die Optionen für eine patientenindividuelle Therapieeskalation gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA innerhalb der

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wider und ist nicht Hinweis auf ein mangelndes Ausloten alternativer Therapie-Optionen. - Die Fachinformation beschränkt den Einsatz von Omalizumab auf Patienten mit schwerem *allergischem* Asthma und *Nachweis eines perennialen Allergens*. Zudem muss die Gesamt-IgE-Konzentration im Serum in einem gewichtsabhängig sehr eng definierten Korridor liegen. Aufgrund dieser Beschränkungen kommt die Mehrheit der Patienten mit schwerem Asthma und Typ-2-Entzündung für eine Omalizumab-Therapie überhaupt nicht in Frage. Zusammenfassend ist klar, dass für die postulierten zweckmäßigen Vergleichstherapien für die Patienten-Populationen der VENTURE- und QUEST-Studie nicht zutreffen. Zudem war zum Zeitpunkt des Starts der Studien die Anti-IL-5-(R)-Biologika (Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab) noch nicht in der klinischen Routine verfügbar, so dass die Therapie-Option nicht einmal theoretisch bestand. Die Studien QUEST und VENTURE spiegeln das Spektrum der Patienten mit schwerem Asthma und Typ-2-Entzündung in Deutschland sehr gut wider, die zum Zeitpunkt der Studien zur Verfügung stehenden Therapie-Optionen waren bei diesen Patienten ausgeschöpft [3]. Daß das IQWIG die Mehrheit der mit Dupilumab behandelten Patienten als ungeeignet zur Prüfung der Fragestellung des Zusatznutzens von Dupilumab ansieht, beruht auf einer völligen Unkenntnis der klinischen Realität von schwerem Asthma.	Kontrollarme der Studien ausgeschöpft worden sein, um einerseits die Symptome der Patienten adäquat zu behandeln und um andererseits einen geeigneten Vergleich zwischen Dupilumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorzulegen. In den jeweiligen Kontrollarmen der Studien war jedoch zu Studienbeginn keine Therapieeskalation geplant, während die Patienten in den Interventionsarmen Dupilumab als Zusatztherapie erhielten. Die Begleittherapie sollte während des Studienverlaufs in allen Studienarmen in der vor Studienbeginn bestehenden stabilen Dosierung fortgeführt werden (mit Ausnahme der OCS-Reduktion in der Studie VENTURE). Die Eskalationsoption mit einem LAMA ist Teil der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie und stellt sowohl für die Patienten der Studie VENTURE, als auch für die Patienten der berücksichtigten Teilpopulationen der Studien DRI12544 und QUEST, die zu Studienbeginn kein Tiotropium als Erhaltungstherapie erhielten, eine mögliche Therapieeskalation dar. Tiotropium wurde im September 2014 für die Indikation „Asthma“ zugelassen. Gemäß den Studienunterlagen war jedoch der Beginn einer Kontrollmedikation mit LAMA während der Behandlungsphase in keiner der Studien möglich. In der Studie DRI12544 erhielten 2.6 % der Patienten Tiotropium als Begleitmedikation. In den Studien QUEST und VENTURE führten ca. 10 % bzw. ca. 20 % der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Patienten in den Kontrollarmen ihre bestehende Therapie mit LAMA als zweite oder dritte Kontrollmedikation fort. Es bleibt jedoch unklar, für wie viele Patienten ohne bestehende oder vorangegangene LAMA-Therapie ein Therapieversuch mit LAMA geeignet gewesen wäre. Omalizumab war in den Studien DRI12544, QUEST und VENTURE weder als Begleitmedikation noch als mögliche Therapieeskalation erlaubt. Für die Studien DRI12544 und QUEST liegen keine Angaben

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dazu vor, bei wie vielen Patienten Omalizumab als Vortherapie bereits angewendet wurde und somit als Therapieeskalation nicht mehr infrage kommt. In die Studie VENTURE wurden keine Patienten eingeschlossen, die zuvor mit einem Anti-IgE-Antikörper behandelt wurden. Auch unter Berücksichtigung der einschränkenden Kriterien entsprechend der Zulassung und dem Therapiehinweis des G-BA bleibt unklar, für wie viele Patienten in den Kontrollarmen der Studien DRI12544, QUEST und VENTURE Omalizumab eine adäquate Eskalationsoption gewesen wäre. Weitere, für die betrachtete erwachsene Patientenpopulation der Studien DRI12544, QUEST und VENTURE infrage kommende Eskalationsoptionen der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie sind die Anti-IL-5-(R)-Antikörper Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab. In den Studien DRI12544, QUEST und VENTURE waren Biologika weder als Begleitmedikation noch als mögliche Therapieeskalation erlaubt. Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab waren zwar zu Studienbeginn bzw. zum Zeitpunkt der Studiendurchführung von DRI12544, QUEST und VENTURE noch nicht zugelassen und nicht auf dem Markt verfügbar, stellen jedoch zum jetzigen Zeitpunkt empfohlene und zweckmäßige Optionen der Therapieeskalation für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patienten mit schwerem, unkontrolliertem eosinophilem Asthma dar. In den relevanten Teilpopulationen der Studien DRI12544 und QUEST wiesen 87 % bzw. 73%, in der Studie VENTURE 65 % der Patienten in den Kontrollarmen ein eosinophiles Asthma im Sinne eines Bluteosinophilen-Wertes von > 150 Eosinophile/µl auf. Unter Berücksichtigung des aktuell anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse verbleibt daher eine große Unsicherheit bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da davon auszugehen ist, dass ein hoher Anteil von Patienten in den Kontrollarmen

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Studien grundsätzlich für einen Therapieversuch mit Mepolizumab, Reslizumab oder Benralizumab infrage gekommen wäre.
Ad 3. Fehlende klinische Erfahrungen der IQWiG-Mitarbeiter mit Biologika-Therapien bei Patienten mit schwerem Asthma. Dupilumab stellt für die kleine Gruppe an Patienten mit schwerem Asthma und Typ-2-Entzündung eine hochwirksame Therapie-Option dar [3]. Durch die duale Hemmung der für die Atemwegsentzündung bei Typ-2-Asthma entscheidenden Zytokine (IL-4 und IL-13) ist Dupilumab besonders stark wirksam. Viele der Patienten mit schwerem Asthma und Typ-2-Entzündung berichten, nach Jahren eines unkontrollierten Asthmas (mit ständiger Luftnot tagsüber und nachts und erheblichen Einschränkungen der Alltagstätigkeiten), über *weitgehende Beschwerdefreiheit* unter Dupilumab-Therapie. Es handelt sich somit in vielen Fällen nicht um eine graduelle Verbesserung, die mit dem Begriff „Zusatznutzen“ zu bezeichnen wäre, sondern um eine *vollständige Änderung des Krankheitszustandes,* um einen *klinischen Quantensprung,* um eine *neue Lebens-Qualität.* Bei vielen Patienten kam zudem die regelmäßige oder dauerhafte OCS-Therapie reduziert bzw. beendet werden, und damit auch schwere OCS-Nebenwirkungen (wie Adipositas, Knochen-Frakturen, Diabetes, Depression etc.): dies verstärkt den klinischen Nutzen aus Sicht des Patienten noch einmal deutlich. Schließlich gibt es eine Reihe an Patienten, bei denen die anderen verfügbaren Biologika (Omalizumab, Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab) versagen, jedoch Dupilumab sich als wirksam erweist: somit ist Dupilumab eine wertvolle neue Zusatz-Therapie-Option im aktuellen Asthma-Therapie-Spektrum.	Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Nachweis des Zusatznutzens von Dupilumab im gesamten Anwendungsgebiet die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien DRI12544, QUEST und VENTURE vor. Eine getrennte Betrachtung der Patientenpopulationen a (Jugendliche) und b (Erwachsene) ist nicht erfolgt. Insgesamt wurden für die Nutzenbewertung nur sehr wenige Daten von jugendlichen Patienten mit unzureichend kontrolliertem schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation vorgelegt. Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung berücksichtigten Patienten der Studien DRI12544, QUEST und VENTURE bestand trotz bestehender Erhaltungstherapie aus hochdosiertem ICS und mindestens einem weiteren Controller eine unzureichende Asthmakontrolle. Entsprechend sollten die Optionen für eine patientenindividuelle Therapieeskalation gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA innerhalb der Kontrollarme der Studien ausgeschöpft worden sein, um einen geeigneten Vergleich zwischen Dupilumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorzulegen. In den jeweiligen Kontrollarmen der Studien war jedoch zu Studienbeginn keine Therapieeskalation geplant, während die Patienten in den Interventionsarmen Dupilumab als Zusatztherapie erhielten. Mit Ausnahme der OCS-Dosierung in der

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Diesem klinisch hochwirksamen und wertvollen Biologikum also zu bescheinigen, dass sie für Patienten mit schwerem Asthma und Typ-2-Entzündung keinen Zusatznutzen hätte, ist vor dem Hintergrund der schrecklichen Patientenschicksale absurd, ignorant und zynisch.	Studie VENTURE war auch im Verlauf der Studien keine Änderung oder Dosisanpassung der Erhaltungstherapie vorgesehen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass ein hoher Anteil von Patienten der drei Studien grundsätzlich für einen Therapieversuch mit einer der vom G-BA bestimmten Eskalationsoptionen infrage gekommen wäre. Da bei allen drei Studien große Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen, können die Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen daher nicht belegt.
In Zusammenschau aller Punkte muss festgestellt werden, dass der Schluss des IQWiG, dass ein Zusatznutzen von Dupilumab bei schwerem Asthma mit Typ-2-Entzündung nicht belegt sei, der Studienlage und der klinischen Realität von Patienten mit schwerem Asthma in höchstem Maße widerspricht. Einerseits gibt es für die Mehrheit der Patienten mit schwerem Asthma in der klinischen Realität nicht die Therapie-Alternativen, die vom IQWiG benannt werden, zudem waren die Anti-IL-5-(R)-Biologika zum Zeitpunkt der Studienplanung nicht in der klinischen Routine verfügbar. Andererseits wird völlig außer Acht gelassen, dass Biologika wie Dupilumab bei den schwer beeinträchtigten, luftnötigen Patienten mit schwerem Asthma zu einer weitgehenden Beschwerdefreiheit, zu einem deutlichen Rückgang der OCS-Nebenwirkungen und einer Wiederaufnahme der Berufstätigkeit führen können [3]. Die Option einer Dupilumab-Therapie Patienten mit schwerem Asthma vorzuenthalten, ist unethisch. Der Nutzen von Dupilumab ist nicht nur seitens der Studien [1,2] und der klinischen Erfahrungen evident, sondern für viele Patienten mit schwerem Asthma inzwischen unverzichtbar geworden. Die Rückkehr der Patienten in das Berufsleben und die Abnahme kostenintensiver OCS-bedingter	Siehe vorangehende Anmerkung. Die ärztlichen Verordnungsmöglichkeiten von Dupilumab zu Lasten der GKV (Erstattungsfähigkeit) werden durch die Nutzenbewertung des G-BA nicht einschränkt: Diese richten sich weiterhin nach der Zulassung und den damit verbundenen Fachinformationen.

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erkrankungen hat auch einen großen volkswirtschaftlichen Nutzen: dies muß bei der Bewertung der Kosten der Biologika-Therapie mit bedacht werden. Prof. Dr. Marek Lommatzsch Sprecher der Sektion Pneumologie der DGAKI	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Das IQWiG kommt in seiner Dossierbewertung vom 28.11.2019 zur Fehleinschätzung, dass ein Zusatznutzen von Dupilumab bei schwerem Asthma mit Typ-2-Entzündung nicht belegt sei. **Vorgeschlagene Änderung:** Die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) empfiehlt dem Gemeinsamen Bundesausschuß, Dupilumab einen **erheblichen Zusatznutzen bei schwerem Asthma** mit Typ-2-Entzündung zuzuerkennen.	Da bei allen drei Studien große Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen, können die Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen daher nicht belegt.

Literaturverzeichnis

1. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. N Engl J Med 2018;378:2475-85.

2. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. N Engl J Med 2018;378:2486-96.

3. Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. N Engl J Med 2017;377:965-76.

5.14 Stellungnahme PD Dr. Geßner, Pneumologisch/onkologisch/internistisches Studienzentrum POIS Leipzig GbR

Datum	23.12.2019
Stellungnahme zu	Dupilumab
Stellungnahme von	Priv.-Doz. Dr. med. Christian Geßner Pneumologische Praxis/ Pneumologisch/onkologisch/internistisches Studienzentrum POIS Leipzig GbR

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Christian Geßner, Pneumologisch/onkologisch/internistisches Studienzentrum POIS Leipzig GbR

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

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Christian Geßner, Pneumologisch/onkologisch/internistisches Studienzentrum POIS Leipzig GbR

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sichtigung der Versorgungsrealität ebenso wie die Berücksichtigung der aktuell geltenden Leitlinienempfehlungen und die Grundsätze von verantwortlichem und ethischem Handeln.		
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 14 Zeilen 22 ff.	Anmerkung: Das IQWiG kritisiert die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da für die Patienten im Vergleichsarm der Studien DRI12544, QUEST und VENTURE trotz bestehender unzureichen- der Asthmakontrolle weder zu Studienbeginn noch im Verlauf der Studien Therapie-Eskalationen stattgefunden hätten. Dabei stützt sich das IQWiG auf die Aussage, dass die vor Studienbeginn bereits bestehende – über ICS plus LABA hinausgehende – Erhaltungsmedikation bis zum Behandlungsende in beiden Behandlungsarmen der Studien unverändert bei stabiler Dosis fortgeführt werden sollte und wurde.	Insgesamt wurden für die Nutzenbewertung nur sehr wenige Daten von jugendlichen Patienten mit unzureichend kontrolliertem schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation vorgelegt. In die Studie DRI12544 wurden gemäß Einschlusskriterien keine Jugendlichen eingeschlossen. In der vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung herangezogenen Teilpopulation der Studien QUEST und VENTURE wurden insgesamt 12 Jugendliche (2,5 %) bzw. 3 Jugendliche (ca. 1 %) untersucht. Für die Nutzenbewertung liegen daher keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von

	Zu diesem Kritikpunkt möchte ich folgendes Anmerken: Die zur Nutzenbewertung herangezogene Patientenpopulation um- schließt Patienten, die sich bereits in den maximalen Behandlungs- stufen nach GINA (GINA Stufen 4 und 5) befinden [1]. Eine weitere Therapieeskalation im Sinne einer Intensivierung der GINA Stufe war folglich für die betrachteten Patienten nicht oder nur in geringem Ausmaß mehr möglich. Aus meiner Praxiserfahrung heraus kann ich sagen, dass genau die Patienten mit schwerem Asthma, für das ich als Behandler eine Biologikatherapie als indiziert sehe, durch eines Biologikums indiziert ist und dringend auf die Behandlung mit den innovativen Biologika angewiesen ist. Für diese Gruppe von schweren Asthma Patienten bedeutet die Behandlung mit den neuen Biologika eine dringende und beträchtliche Verbesserung, nicht nur des Zustandes ihrer Asthmaerkrankung, sondern auch ihrer gesamten Lebensqualität und Zukunftsperspektive. Der gemeinsa- me Bundesausschluss sollte die vorgelegte Evidenz daher unbe- dingt in ihrem vollen Umfang für die Nutzenbewertung des Wirkstoffes Dupilumab berücksichtigen.	Dupilumab als Add-on-Erhaltungstherapie bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung, die bereits hochdosierte ICS und mindestens ein weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus bestehen große Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe a. Bei den jugendlichen Patienten der relevanten Teilpopulation in den Studien QUEST und VENTURE handelt es sich per Einschlusskriterium um Patienten mit schwerem Asthma, die trotz einer Therapie mit hochdosiertem ICS und mindestens einem weiteren Controller unzureichend kontrolliert sind. Die unveränderte Fortführung der Therapie, wenn noch die Option einer Therapieeskalation gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA besteht, entspricht daher nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientengruppe a wurde eine patientenindividuelle Therapieeskalation mit einem LAMA und/oder Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind, als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Separate Auswertungen für Jugendliche von 12 bis 17 Jahren liegen im Dossier ausschließlich als Subgruppenanalysen aus der Studie QUEST vor. Diese Analysen zieht der pharmazeutische Unternehmer nicht für die Untersuchung eines Zusatznutzens in dieser Patientengruppe heran. Die Unsicherheiten bezüglich der Ausschöpfung der bestimmten Eskalationsmöglichkeiten werden nachfolgend zusammen mit den Ausführungen zu erwachsenen Patienten (Patientengruppe b) diskutiert.

Seite 15 Zeilen 9 ff.	Anmerkung: Das IQWiG kritisiert die fehlende bzw. zu geringe Therapieeskalation mit Tiotropium in den vorgelegten Studiendaten. Zu diesem Kritikpunkt möchte ich folgendes Anmerken: Wie im obigen Abschnitt ausgeführt, erfolgt im Einklang mit den aktuellen Leitlinienempfehlungen [2, 3] **vor Initiierung eines Biologikums** (nicht zuletzt aus wirtschaftlichen Gründen) regelmäßig eine therapeutische Behandlungserprobung mit Tiotropium. Für einen sehr überschaubaren Anteil der Patienten bewirkt die zusätz- liche Bronchodilatation mit Tiotropium eine Besserung der Symptomkontrolle. Viele schweren Asthmapatienten weisen erfahrungs-	Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung berücksichtigten Patienten der Studien DRI12544, QUEST und VENTURE bestand bei ca. 2 Exazerbationen im Vorjahr und einem ACQ-5-Wert von 2 bis 3 (jeweils im Durchschnitt) trotz bestehender Erhaltungstherapie aus hochdosierten ICS und mindestens einem weiteren Controller eine unzureichende Asthmakontrolle. Entsprechend sollten die Optionen für eine patientenindividuelle Therapieeskalation gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA innerhalb der Kontrollarme der Studien ausgeschöpft worden sein, um einerseits die Symptome der Patienten adäquat zu behandeln und um andererseits einen geeigneten Vergleich zwischen Dupilumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorzulegen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gemäß, möglicherweise aufgrund von bestehenden Gewebeveränderungen, entstanden durch die andauernde, chronische Entzündung des Lungengewebes, nur noch einen geringen Grad der Reversibilität auf. Für diese und einige andere Patienten wird der Einsatz von Tiotropium als „zusätzlicher dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator“ [4] folglich nicht zu einem therapeutischen Erfolg in Hinblick auf eine verbesserte Asthmakontrolle führen und ist demnach für diese Patienten auch nicht zwingend indiziert bzw. wird nach ggf. erfolgtem ***erfolglosem*** Therapieversuch wieder abgesetzt. Der Anteil von Patienten, der zu Studienbeginn eine Erhaltungstherapie mit Tiotropium erhielt [QUEST 10% und VENTURE 19%] erscheint in seiner Größenordnung sehr realistisch im Hinblick auf die tatsächliche Versorgungssituation. Die Forderung seitens des IQWiG einer nochmaligen Therapieeskalation mit Tiotropium innerhalb der Studie, obwohl diese Substanz wahrscheinlich aufgrund im Vorfeld fehlender Wirksamkeit nicht in die laufende Therapie einbezogen wurde, erschließt sich mir nicht. Von einer unzureichend intensiven Erhaltungstherapie würde ich meiner Erfahrung nach hier nicht sprechen wollen. Vorgeschlagene Änderung: Der Gemeinsame Bundesausschuss sollte bei seiner Bewertung berücksichtigen, dass eine Therapieeskalation mit Tiotropium, bei bereits bestehender OCS-Erhaltungstherapie im Versorgungsalltag nicht regelhaft vorgenommen wird und daher auch nicht, wie vom	In den jeweiligen Kontrollarmen der Studien war jedoch zu Studienbeginn keine Therapieeskalation geplant, während die Patienten in den Interventionsarmen Dupilumab als Zusatztherapie erhielten. Die Begleittherapie sollte während des Studienverlaufs in allen Studienarmen in der vor Studienbeginn bestehenden stabilen Dosierung fortgeführt werden (mit Ausnahme der OCS-Reduktion in der Studie VENTURE). Die Eskalationsoption mit einem LAMA ist Teil der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie und stellt sowohl für die Patienten der Studie VENTURE, als auch für die Patienten der berücksichtigten Teilpopulationen der Studien DRI12544 und QUEST, die zu Studienbeginn kein Tiotropium als Erhaltungstherapie erhielten, eine mögliche Therapieeskalation dar. Tiotropium wurde im September 2014 für die Indikation „Asthma“ zugelassen. Gemäß den Studienunterlagen war jedoch der Beginn einer Kontrollmedikation mit LAMA während der Behandlungsphase in keiner der Studien möglich. In der Studie DRI12544 erhielten 2.6 % der Patienten Tiotropium als Begleitmedikation. In den Studien QUEST und VENTURE führten ca. 10 % bzw. ca. 20 % der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Patienten in den Kontrollarmen ihre bestehende Therapie mit LAMA als zweite oder dritte Kontrollmedikation fort. Es bleibt jedoch unklar, für wie viele Patienten ohne bestehende oder vorangegangene LAMA-Therapie ein Therapieversuch mit LAMA geeignet gewesen wäre.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	IQWiG beschrieben, für einen Großteil der betrachteten Patienten indiziert gewesen wäre. Folglich sollte der GBA die vorgelegte Evidenz für die Patientenpopulation, welche zu Studienbeginn eine OCS-Erhaltungstherapie, jedoch weder zu Studienbeginn, noch im Studienverlauf eine zusätzliche Therapie mit Tiotropium erhielt, für die Nutzenbewertung des Wirkstoffes Dupilumab berücksichtigen.	
Seite 17 Zeilen 16 ff.	Anmerkung: Das IQWiG kritisiert eine mangelnde Therapieeskalation mit Mepolizumab, Reslizumab oder Benralizumab in den vorgelegten Studiendaten. Aus Sicht des IQWiG ist davon auszugehen, dass ein relevanter Anteil der ausgewerteten Patientenpopulationen mit Bedarf für o.g. Substanzen infrage gekommen wäre. Zu diesem Kritikpunkt möchte ich folgendes Anmerken: Die Zulassung der o.g. Substanzen erfolgte erst nach Studienstart von DRI12544, QUEST und VENTURE. Es ergibt sich mir nicht, warum die Einbeziehung nicht zugelassener Substanzen als Therapieeskalation gefordert gewesen war. Auch die Forderung einer Kombination aus mehreren Antikörpern im Rahmen einer Therapieeskalation innerhalb dieser doppelt-verblindeten Studien wäre aus medizinischen Sicherheitsaspekten ethisch als hochbedenklich einzustufen. Daher sind für mich aus medizinischer Sicht die Ausfüh-	Weitere, für die betrachtete erwachsene Patientenpopulation der Studien DRI12544, QUEST und VENTURE infrage kommende Eskalationsoptionen der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie sind die Anti-IL-5-(R)-Antikörper Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab. In den Studien DRI12544, QUEST und VENTURE waren Biologika weder als Begleitmedikation noch als mögliche Therapieeskalation erlaubt. Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab waren zwar zu Studienbeginn bzw. zum Zeitpunkt der Studiendurchführung von DRI12544, QUEST und VENTURE noch nicht zugelassen und nicht auf dem Markt verfügbar, stellen jedoch zum jetzigen Zeitpunkt empfohlene und zweckmäßige Optionen der Therapieeskalation für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patienten mit schwerem, unkontrolliertem eosinophilem Asthma dar.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	rungen des IQWiG nicht nachvollziehbar. Zum Zeitpunkt der Studieninitiierung war bzw. wäre für die unkontrollierten Asthma-Patienten lediglich OCS bzw. Omalizumab eine Option gewesen. Dass eine OCS-Einsparung mittels Dupilumab erfolgreich umgesetzt werden kann, wurde in der VENTURE Studie gezeigt. Auch wenn aktuelle Leitlinien [2, 3] OCS nur noch als letzte Therapieoption nach Biologika in der Anwendung sehen, haben wir nach wie vor noch immer zu viele Patienten unter OCS-Dauertherapie in Deutschland. Dies ist erschreckend. Somit sehe ich das Ziel OCS zu reduzieren nach wie vor als ein sehr wichtiges Therapieziel an. Die Entwicklung neuer Biologika – wie Dupilumab – ist daher nach wie vor notwendig zum Wohle unserer Patienten. Die Eskalation mit Omalizumab würde ich außerdem innerhalb der beschriebenen Studien als kritisch sehen, da auch bei einer möglicherweise kombinierten Gabe von Omalizumab und Dupilumab innerhalb der besagten doppelt-verblindeten Studien aus medizinischen Sicherheitsaspekten ethisch als hochbedenklich einzustufen ist. Die Zweckmäßigkeit dieser damals verfügbaren und fast allein für die diese Patienten mit schwerem Asthma vorhandenen Therapieoption aufgrund der heutigen Zulassungssituation in Frage zu stellen, wirkt an dieser Stelle nicht fair. Es ist sicher korrekt, dass somit kein Zusatznutzen gegenüber den anderen Biologika im direkten Vergleich geschlussfolgert werden kann. Aber aufgrund des Ergeb-	In den relevanten Teilpopulationen der Studien DRI12544 und QUEST wiesen 87 % bzw. 73%, in der Studie VENTURE 65 % der Patienten in den Kontrollarmen ein eosinophiles Asthma im Sinne eines Bluteosinophilen-Wertes von > 150 Eosinophile/µl auf. Unter Berücksichtigung des aktuell anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse verbleibt daher eine große Unsicherheit bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da davon auszugehen ist, dass ein hoher Anteil von Patienten in den Kontrollarmen der Studien grundsätzlich für einen Therapieversuch mit Mepolizumab, Reslizumab oder Benralizumab infrage gekommen wäre. Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt mögliche indirekte Vergleiche für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber den Eskalationsoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab, führt diese jedoch aufgrund fehlender Ähnlichkeit der Studien nicht durch. Es ist unklar, ob vom vorliegenden Anwendungsgebiet auch Patienten umfasst sind, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden Therapie infrage kommt. Der pharmazeutische Unternehmer weist im Stellungnahmeverfahren daraufhin, dass eine Therapie mit einem Anti-IL-5-(R)-Antikörper für Patienten im Anwendungsgebiet, die hohe FeNO-Werte, jedoch keine hohen Eosinophilenwerte aufweisen, laut Zulassung nicht infrage kommt.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nisses bei der OCS Reduktion sowie aus meiner eigenen Erfahrung zeigt sich Dupilumab für Patienten, bei denen keine weitere Therapieeskalation mehr möglich ist, als hilfreiches Medikament ihr Asthma unter Kontrolle zu bekommen mit vergleichsweise (vs. OCS) sehr gutem Sicherheitsprofil. Somit sollte meiner Meinung nach ein vergleichbarer Zusatznutzen wie bei den anderen Biologi- ka abgeleitet werden. Vorgeschlagene Änderung: Der Gemeinsame Bundesausschuss sollte anerkennen, dass die im Dossier dargestellte Patientenpopulation patientenindividuell bereits optimal vortherapiert war. Der GBA sollte die Forderung des direkten Vergleichs zu Mepolizumab, Reslizumab oder Benralizumab relativieren sowie die vorgelegten Daten zur OCS Einsparung entsprechend würdigen und somit die gesamte vorgelegte Evidenz für die Nutzenbewertung des Wirkstoffes Dupilumab berücksichtigen.	Laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers trifft dies in der VENTURE-Studie auf 14 Patienten im Kontrollarm (13%) und 8 Patienten im Interventionsarm (8%) zu. Für diese Patienten wurden jedoch keine getrennten Auswertungen für die in der Studie erhobenen Endpunkte vorgelegt. Auch bleibt unklar, ob für die entsprechenden Patienten eine Eskalation ihrer bestehenden unzureichenden Asthmatherapie mit einem LAMA oder mit Omalizumab geeignet gewesen wäre und in welchem Ausmaß diese Patienten im Versorgungsalltag ein relevantes Patientenkollektiv darstellen.

Literaturverzeichnis

1) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dupilumab (Dupixent®) - Modul 4, verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3308/2019-08-28_Modul4_Dupilumab.pdf
2) S2k – Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-009l_S2k_Asthma_Diagnostik_Therapie_2017-11_1.pdf
3) Konsultationsfassung der Nationalen Versorgungsleitline Asthma verfügbar unter: https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/asthma/asthma-3aufl-konsultation.pdf
4) Fachinformation - Spiriva® Respimat® (Stand: August 2014) verfügbar unter: https://www.deutschesapothekenportal.de/fileadmin/user_upload/download/fachinformationen/fi_spiriva_respimat.pdf
5) Global Initiative for Asthma: Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018. verfügbar unter: http://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/

5.15 Stellungnahme Prof. Kleine-Tebbe Allergie- u. Asthma-Zentrum Westend

Datum	23.12.2019
Stellungnahme zu	Dupilumab/Dupixent®
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Jörg Kleine-Tebbe Allergie- u. Asthma-Zentrum Westend Spandauer Damm 130, Haus 9 14050 Berlin kleine-tebbe@allergie-experten.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jörg Kleine-Tebbe, Allergie- u. Asthma-Zentrum Westend, Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bei der Nutzenbewertung von Dupilumab (Dupixent®) ist eine ausschließlich organbezogene Betrachtung nicht ausreichend. Ein zusätzlicher Nutzen ergibt sich aus allergologisch-immunologischer Sicht durch die nachgewiesene klinische Wirksamkeit nicht nur bei A) Patienten mit schwerem, unkontrollierten Asthma mit Typ-2-Inflammation [1, 2] sondern auch bei B) Pat. mit schwerer, atopischer Dermatitis (bei Jugendlichen [3] u. Erwachsenen [4, 5, 6]) sowie bei C) Pat. mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) [7, 8] bzw. ganzjähriger (nicht-allergischer) Rhinitis (pNAR) [9] Komorbiditäten sind ein zunehmendes gesundheitspolitisches Problem der IgE-assoziierten Erkrankungen des atopischen Formenkreises (Atopisches Ekzem, allergische Rhinitis, allergisches Asthma, Nahrungsmittelallergien). Auch nicht-allergisches Asthma zeigt Komorbiditäten mit CRSwNP, Analgetika- und Alkohol-Intoleranz, die bei ausschließlich Facharzt-bezogener Behandlung häufig unentdeckt und unzureichend behandelt bleiben. Diese Erkrankungen sind somit interdisziplinär zu betrachten und zu therapieren.	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jörg Kleine-Tebbe, Allergie- u. Asthma-Zentrum Westend, Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Beiden Clustern liegt nach heutigem Verständnis eine Typ-2-Inflammation zugrunde [10, 11]. Der sich daraus abzeichnende therapeutische Vorteil einer gezielten Intervention mit einer Anti-Typ-2-Strategie wird in der vorliegenden Nutzenbewertung von Dupilumab beim Asthma gar nicht sichtbar und offenbar auch nicht ermittelt. Aus allergologisch-immunologischer Sicht wird dadurch ein "Zusatznutzen" (im besten Wortsinn!) schlicht ignoriert. Dies wird einer modernen medizinisch-wissenschaftlichen Betrachtung der aufgeführten Erkrankungen und ihrer erfolgreichen Behandlung, insbesondere der schweren Formen, nicht gerecht. Bei der Nutzenbewertung (in diesem Fall von Dupilumab) verdienen diese Aspekte somit mehr Berücksichtigung.	Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Nachweis des Zusatznutzens von Dupilumab im gesamten Anwendungsgebiet die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien DRI12544, QUEST und VENTURE vor. Eine getrennte Betrachtung der Patientenpopulationen a (Jugendliche) und b (Erwachsene) ist nicht erfolgt. Insgesamt wurden für die Nutzenbewertung nur sehr wenige Daten von jugendlichen Patienten mit unzureichend kontrolliertem schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation vorgelegt. Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung berücksichtigten Patienten der Studien DRI12544, QUEST und VENTURE bestand trotz bestehender Erhaltungstherapie aus hochdosiertem ICS und mindestens einem weiteren Controller eine unzureichende Asthmakontrolle. Entsprechend sollten die Optionen für eine patientenindividuelle Therapieeskalation gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA innerhalb der Kontrollarme der Studien ausgeschöpft worden sein, um einen geeigneten Vergleich zwischen Dupilumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorzulegen. In den jeweiligen Kontrollarmen der Studien war jedoch zu Studienbeginn keine Therapieeskalation geplant, während die Patienten in den Interventionsarmen Dupilumab als Zusatztherapie erhielten. Mit Ausnahme der OCS-Dosierung in der Studie VENTURE war auch im Verlauf der Studien keine Änderung oder Dosisanpassung der Erhaltungstherapie vorgesehen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass ein hoher Anteil von Patienten der drei Studien grundsätzlich für einen Therapieversuch mit einer der vom G-BA bestimmten Eskalationsoptionen infrage gekommen wäre. Da bei allen drei Studien große Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen, können die Studien nicht

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jörg Kleine-Tebbe, Allergie- u. Asthma-Zentrum Westend, Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	für die Nutzenbewertung herangezogen werden. In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen daher nicht belegt.

Literaturverzeichnis

1 Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. N Engl J Med. 2018;378(26):2475–2485. doi:10.1056/NEJMoa1804093

2 Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. Lancet. 2016;388(10039):31–44. doi:10.1016/S0140-6736(16)30307-5

3 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 [published online ahead of print, 2019 Nov 6]. JAMA Dermatol. 2019;e193336. doi:10.1001/jamadermatol.2019.3336

4 Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017;389(10086):2287–2303

5 Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 2016;375(24):2335–2348. doi:10.1056/NEJMoa1610020

6 Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. N Engl J Med. 2014;371(2):130–139. doi:10.1056/NEJMoa1314768

7 Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials [published correction appears in Lancet. 2019 Nov 2;394(10209):1618]. Lancet. 2019;394(10209):1638–1650. doi:10.1016/S0140-6736(19)31881-1

8 Maspero JF, Katelaris CH, Busse WW, et al. Dupilumab Efficacy in Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma with Self-Reported Chronic Rhinosinusitis [published online ahead of print, 2019 Jul 24]. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;S2213-2198(19)30633-6. doi:10.1016/j.jaip.2019.07.016

9 Weinstein SF, Katial R, Jayawardena S, et al. Efficacy and safety of dupilumab in perennial allergic rhinitis and comorbid asthma. J Allergy Clin Immunol. 2018;142(1):171–177.e1. doi:10.1016/j.jaci.2017.11.051

10 Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(1):35–50. doi:10.1038/nrd4624

11 Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(5):425–437. doi:10.1080/1744666X.2017.1298443

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

hier: Dupilumab (Asthma)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. Januar 2020
von 13.59 Uhr bis 15.21 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerinnen für die Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Garbe
Frau Dr. Kenngott
Frau Dr. Niemann
Frau Zietze

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Wilmer
Herr Dr. Ziegler

Angemeldeter Teilnehmer für die Firma **Circassia AG:**

Herr Dr. Bremen

Angemeldete Teilnehmerinnen für die Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Jensen
Frau Meyer

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

Herr Dr. Kardos
Frau Dr. Butt

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Schinzel
Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmer für **Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) + Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP):**

Herr Prof. Dr. Lommatzsch

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

Herr Prof. Dr. Bergmann

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Mühlbauer
Herr Prof. Dr. Rascher

Angemeldete Teilnehmerinnen für die Firma **GlaxoSmith Kline GmbH & Co. KG:**

Frau Bednorz
Frau Dr. Wacker

Angemeldeter Teilnehmer für die **Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP):**

Herr Prof. Dr. Kopp

Angemeldeter Teilnehmer für das **Pneumologisch/onkologisch/internistische StudienzentrumLeipzig**

Herr PD Dr. Geßner

Angemeldeter Teilnehmer für das **Allergie- und Asthma-Zentrum Westend:**

Herr Prof. Dr. Kleine-Tebbe

Angemeldeter Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:59 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Zunächst einmal ein frohes neues Jahr. Wir haben erst den 6. Januar, das geht noch. Wir sind heute im §-35-a-Verfahren, neues Anwendungsgebiet für Dupilumab: Asthma. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. November 2019. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, dann die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Atemwegsliga, die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie, die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, Herr Prof. Bergmann vom Allergie-Centrum der Charité in Berlin, Herr Privatdozent Dr. Geßner vom Studienzentrum Leipzig, Herr Prof. Dr. Kleine-Tebbe vom Allergie- und Asthma-Zentrum Westend Berlin, AstraZeneca, Circassia AG, Novartis Pharma, GlaxoSmithKline GmbH, der BPI und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, weil wir ein Wortprotokoll führen, die Anwesenheit kontrollieren, damit das entsprechend protokolliert werden kann, zugleich der geschäftsleitende Hinweis, dass Sie nachher, wenn Sie das Wort ergreifen, bitte jeweils Ihren Namen und die entsendende Fachgesellschaft oder das entsendende Unternehmen nennen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, für Sanofi-Aventis, müssten da sein Frau Dr. Garbe, Frau Dr. Kenngott, Frau Dr. Niemann und Frau Zietze, ja, für die Deutsche Atemwegsliga Herr Dr. Kardos. Frau Dr. Butt ist nicht da, sie fehlt. Für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin Herr Prof. Lommatzsch, für das Allergie-Centrum hier aus Berlin von der Charité Herr Prof. Bergmann, für die AkdÄ Herr Prof. Mühlbauer – den habe ich gesehen – sowie Herr Prof. Rascher, jawohl. Für die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie müsste Herr Prof. Kopp da sein. Er fehlt aber noch, wie ich sehe. Herr Privatdozent Dr. Geßner aus Leipzig, von den pharmazeutischen Unternehmen für Novartis Frau Wilmer und Herr Dr. Ziegler, für Circassia Herr Dr. Bremen und Herr Bauch, jawohl. Für AstraZeneca müssten da sein: Frau Jensen und Frau Meyer, ja, Herr Dr. Schinzel für den BPI und Herr Dr. Wilken, dann haben wir Frau Bednorz und Frau Dr. Wacker für Glaxo. Dann müsste für das Allergie-Centrum Westend Herr Prof. Dr. Kleine-Tebbe da sein und für den Verband der forschenden Arzneimittelhersteller Herr Dr. Rasch. – Jetzt habe ich aber nicht alle aufgerufen, die hinten sitzen, oder hat jeder einen Aufruf erfahren? – Dann ist es gut. Ich begrüße Sie nochmals ganz herzlich und würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einführend zu der Bewertung des IQWiG vom 28. November 2019 Stellung zu nehmen. Wer macht das? – Bitte schön, Frau Dr. Garbe.

Frau Dr. Garbe (Sanofi-Aventis): Sehr geehrter Herr Prof. Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Auch von uns erst einmal ein gesundes frohes neues Jahr! Vielen Dank für Ihre einleitenden Worte und die Gelegenheit, in diesem Rahmen die noch offenen Fragen für die Nutzenbewertung von Dupilumab für das Anwendungsgebiet Asthma klären zu können. Zu Beginn möchte ich Ihnen gerne unsere Delegation vorstellen. Von links nach rechts haben wir Frau Dr. Niemann; sie verantwortet die Medizin im Bereich Immunologie und Atemwege, Frau Zietze und Frau Dr. Kenngott waren maßgeblich verantwortlich für das Nutzendossier und die Stellungnahme. Ich leite den Bereich evidenzbasierte Medizin bei Sanofi.

Dupilumab wurde 2017 erstmals im Anwendungsgebiet atopische Dermatitis bei Erwachsenen zugelassen. Der bedeutende Vorteil dieser Therapie wurde in der Nutzenbewertung des G-BA durch einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bestätigt. Seit der Erstzulassung erhielt Dupilumab drei Indikationserweiterungen, nicht nur im Anwendungsgebiet Asthma, sondern auch bei der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen und zur Behandlung der chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen.

Nun aber erst einmal zum Anwendungsgebiet Asthma: Im Anwendungsgebiet Asthma ist Dupilumab für eine ganz spezifische Patientenpopulation zugelassen, nämlich für schwer betroffene Patienten ab zwölf Jahren mit einer zugrunde liegenden Typ-2-Inflammation, charakterisiert durch erhöhte Werte von Eosinophilen im Blut oder durch erhöhte fraktionierte ausgeatmete Stickstoffmonoxidwerte. Wir werden diese im Folgenden FeNO-Werte nennen. Patienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma haben meist eine sehr lange Krankheitshistorie und in der Regel bereits zahlreiche erfolglose Therapien bzw. Therapieversuche hinter sich gebracht. Diese Patienten leiden täglich unter ihren Asthmasymptomen, insbesondere unter der Luftnot und Erstickungsangst sowie der andauernden Gefahr einer erneuten schweren Exazerbation. Zudem ist in der Regel die Belastungsfähigkeit deutlich eingeschränkt, was diese Patienten sowohl im beruflichen als auch im sozialen Leben erheblich negativ beeinflusst. Es besteht besonders für diese schwerkranken Patienten ein hoher medizinischer Bedarf.

Dupilumab ist eine wichtige neue Therapieoption im Anwendungsgebiet Asthma mit einem innovativen Wirkmechanismus. Als Antikörper, der sowohl Interleukin-4- als auch die Interleukin-13-Signalwege hemmt, beeinflusst Dupilumab gleich zwei entscheidende Botenstoffe im Krankheitsmechanismus der Typ-2-Inflammation. Dupilumab ist damit sowohl für Patienten mit schwerem allergischem Asthma als auch für Patienten mit eosinophilem Asthma geeignet, sofern eines der beiden Biomarkerkriterien der Zulassung erfüllt wird. Das Vorliegen eines hohen FeNO-Wertes identifiziert dabei Patienten, die Asthma mit einer Typ-2-Inflammation aufweisen und die in ganz besonderem Maße von einer Behandlung mit Dupilumab profitieren können.

Für Patienten mit schwerem Asthma kommen die Therapieoptionen der letzten Stufe im Stufenschema der Leitlinien infrage. Dazu zählt neben der Therapie mit hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden, langwirksamen Bronchodilatatoren und langwirksamen Anticholinerika auch die Biologika-Therapie mit Omalizumab oder mit Anti-EF-5-Therapien. Viele Patienten im Anwendungsgebiet sprechen jedoch nicht ausreichend auf die Biologika-Therapien an oder sind für eine Therapie aufgrund der Zulassungskriterien nicht indiziert und müssen daher dauerhaft mit oralen Kortikosteroiden, kurz OCS, behandelt werden. Laut Leitlinie sind OCS die letzte Therapieoption für Patienten, die trotz der genannten Therapiealternativen keine ausreichende Asthmakontrolle erfahren. Daher sehen wir im Übrigen auch die zVT bei der OCS-Reduktionsstudie VENTURE als umgesetzt an. Diese Patienten bekommen alle bereits dauerhaft OCS und haben keine Möglichkeit mehr zur weiteren Therapieeskalation.

In der VENTURE-Studie wurde die OCS-Dosis schrittweise gesenkt, konnte jedoch bei Verlust der Asthmakontrolle oder ärztlichen Bedenken auch wieder erhöht werden; eine patientenindividuelle Therapieanpassung war somit gewährleistet. Aufgrund des hohen Risikos an Nebenwirkungen und Langzeitschäden von OCS ist ein Vermeiden oder aber die

Reduktion einer bestehenden OCS-Therapie, wie in dieser Studie umgesetzt, ein wichtiges Therapieziel im Anwendungsgebiet. In der VENTURE-Studie konnte gezeigt werden, dass durch die Therapie mit Dupilumab die jährliche Exazerbationsrate sowie die notwendige OCS-Dosis deutlich reduziert werden konnten. Mehr als 50 % der Patienten konnten bei gleichzeitigem Aufrechterhalten der Asthmakontrolle nach 24-wöchiger Behandlung mit Dupilumab auf eine dauerhafte OCS-Gabe verzichten und über 70 % konnten ihre OCS-Dosis auf weniger als 5 mg reduzieren. Gleichzeitig verbesserte sich die Lungenfunktion der Patienten, die mit Dupilumab therapiert wurden, spürbar.

Zusammenfassend lässt sich daher sagen, dass Dupilumab für Patienten, deren weitere Möglichkeiten der Therapieeskalation bereits ausgeschöpft sind, eine neue wichtige Therapieoption darstellt und insbesondere im Hinblick auf die Reduktion der OCS-Dosis die Reduktion von Exazerbationen sowie die Verbesserung der Lungenfunktion und Asthmakontrolle einen patientenrelevanten Zusatznutzen aufweist. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns jetzt auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Garbe, für diese Einführung. – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank, Frau Garbe, noch einmal für die Darstellung Ihrer Position. Ich würde gern sofort auf die VENTURE-Studie zurückkommen; die Sie jetzt prominent angesprochen haben. In Ihrer Stellungnahme gibt es zunächst eine Anmerkung, die vielleicht auf einem Missverständnis unseres Berichts beruht. Deshalb möchte ich das richtigstellen. Sie schreiben, dass wir in unserem Bericht die Therapieanpassung, die in der VENTURE-Studie ermöglicht wird, als Umsetzung der zVT einstufen würden. Das ist nicht richtig. Es ist richtig, dass das die einzige Studie ist, in der überhaupt eine irgendwie geartete Anpassung der Therapie passiert, nämlich das OCS wird abgesenkt, aber das sehen wir mitnichten als Therapieeskalation an, die die zVT darstellen sollte.

Sie haben beschrieben, dass aus der Tatsache, dass die Patienten mit einer OCS-Behandlung in die VENTURE-Studie hineingehen, geschlossen werden kann, dass alle Therapieoptionen ausgeschöpft sind. Leider legen Sie dazu keine Daten vor. Wir haben keine Daten für die Vorbehandlung dieser Patienten; deshalb können wir nicht einschätzen, ob die Therapieoptionen ausgeschöpft sind. Gleichzeitig gibt es, wenn man sich die Patienten der VENTURE-Studie anschaut, für all die Therapieoptionen, die Bestandteile der zVT des G-BA sind, nämlich für das Tiotropium, für Omalizumab und auch für die Interleukin-5-Inhibitoren jeweils mehr oder weniger große Patientengruppen, die die Voraussetzungen für eine Behandlung mit diesen Optionen der zVT erfüllen. Das sehen wir nach wie vor, auch nach Ihrer Stellungnahme, nicht umgesetzt. Wir können aus den Daten, die Sie uns vorgelegt haben, nicht nachvollziehen, dass die Patienten, für die diese anderen Therapieoptionen grundsätzlich geeignet sind, in dieser Studie abschließend in der Vorbehandlung ausgeschöpft gewesen wären.

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

Frau Dr. Kenngott (Sanofi-Aventis): Vielen Dank für die Frage. – Ich möchte gern noch einmal auf die VENTURE-Studie eingehen. Wie wir in der Stellungnahme und im Dossier dargestellt haben, sind wir schon der Meinung, dass die Patienten, die in die VENTURE-Studie eingehen, schwerstkranke Patienten sind. Sie haben teilweise eine Krankheitsdauer von über

20 Jahren. Das heißt, wir haben hier Patienten, die schon eine ganze Reihe von Therapien versucht haben. Die Patienten bekommen dauerhaft OCS und sind trotzdem noch unkontrolliert, haben eine unkontrollierte Asthmaerkrankung. Darum, denke ich, kann man davon ausgehen, dass diese Patienten wirklich schwerst betroffen sind. Aufgrund der langen Krankheitsdauer und des Einsatzes von OCS als letzter Therapieoption kann man daher daraus schließen, dass die weiteren Therapiemöglichkeiten, die vor OCS sozusagen in der Leitlinie genannt werden, hier ausgeschöpft sind.

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

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGAKI + DGP): Nach meiner klinischen Erfahrung ist es so, dass heutzutage das Prednisolon oder die oralen Steroide die „letzte Wiese“, eine absolute Verzweiflungstat sind. Wenn man heute jemandem noch über 12 mg Prednisolon pro Tag geben muss – und das war der Mittelwert in der VENTURE-Studie –, dann heißt das, dass dort im Prinzip alles ausprobiert wurde, was irgend möglich ist, weil man jemanden nicht guten Gewissens auf 12 mg setzen kann, ohne alles probiert zu haben. Man muss wissen, dass überall Studienzentren beteiligt waren, die langjährige Erfahrungen mit Asthma haben. Diesen Zentren zu unterstellen, dass sie nicht alles probiert hätten, bevor sie zur letzten, allerletzten Wiese gehen, die massive Nebenwirkungen haben, verkennt die klinische Realität komplett. Wenn ich das mit einem Handwerker vergleiche, dann würde ich sagen: Wenn Sie einem Handwerker, der sagt, ich komme mit einer Schraube nicht zurecht, sagen, Sie hätten mal einen Kreuzschraubenzieher oder einen Schlitzschraubenzieher nehmen sollen, dann wird Ihnen ein Handwerker sagen: Diese Geräte kenne ich, und die habe ich auch schon eingesetzt. Das heißt, wir müssen davon ausgehen, dass hier Ärzte zu Gange waren, und dass die, bevor sie zu dieser letzten Tat schreiten, alles ausprobiert haben. Deshalb meine ich nicht, dass man vorher in einer Studie nachweisen muss, dass Ärzte alles Mögliche getan haben, bevor sie zur schrecklichsten Waffe greifen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann hoffe ich einmal, dass Ärzte den Werkzeugkoffer besser benutzen als Handwerker. Der Vergleich ist, glaube ich, nicht immer zutreffend – bezogen auf die Handwerker, Herr Prof. Lommatzsch. – Herr Prof. Mühlbauer und dann Frau Bickel.

(Zuruf)

Ich will zunächst einmal die Kliniker haben, bevor Frau Bickel ihre Fragen stellt.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich stimme Herrn Lommatzsch zu. Grundsätzlich ist eine orale Kortikoid-Therapie zu vermeiden. Es geht auch überhaupt nicht darum, dass man den Wirkmechanismus dieser neuen Substanz bezweifelt, sondern es geht darum, wie man ihn einschätzt und welchen Zusatznutzen man findet. An all dem, was eben gesagt wurde, ist aus Sicht der AkdÄ etwas dran, aber aus Gründen der Evidenz – und das bedeutet Beweis und nichts anderes – muss man sagen, die Studie, die das nachweisen würde, ist so nicht durchgeführt worden. Wir sehen das tatsächlich nur bei einem kleinen Prozentsatz der Patienten, sowohl in der Vortherapie als Eingangsbedingung als auch während der Studie, sozusagen als Eskalation nicht gewährleistet. Das heißt, es kann schon sein, aber wir wissen es nicht. So war eben die Studie nicht angelegt.

Wenn man sagt, man hat zwei wirksame Prinzipien, damit kommt der Patient nicht klar, ich lasse ihn in der einen Gruppe bei diesen beiden Prinzipien und gebe in einer zweiten

Vergleichsgruppe, also der Verum-Gruppe, etwas dazu, von dem ich aus Vorstudien weiß, dass da was passiert; dann muss ich mich nicht wundern, was passiert. Aber ich weiß nicht, was passiert wäre, wenn ich andere Variabilitäten, andere Eskalationsstrategien getroffen hätte. Ich stimme Herrn Lommatzsch zu, dass schon die Annahme stimmt, dass das schwerkranke Patienten waren, ohne jeden Zweifel, aber wir wissen es durch diese Studie nicht. Dann muss der ärztlich-pharmakologische Blick auch noch sagen: Wir haben durchaus eine neue therapeutische Substanz, wir haben ein, sagen wir, durch die Zulassungsstudien mit Sicherheit noch nicht voll beschriebenes UAW-Profil oder in Kenntnis über das UAW-Profil, wir haben das Hypereosinophilie-Syndrom, das ist selten, aber es ist gefährlich, und das Ganze vor dem Hintergrund, dass dann der therapeutische Effekt letztendlich, sagen wir einmal, an der Grenze zur klinischen Relevanz ist. Das heißt, wir haben ein Therapieprinzip hinzugegeben, von dem wir wissen, dass es etwas bewirkt, aber der Effekt ist relativ klein, und ich glaube, da übergebe ich, wenn ich das darf, gleich an Herrn Prof. Rascher, der das aus einer klinischen Position noch etwas besser beschreiben kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Prof. Rascher. Dann kommt noch Herr Dr. Kardos für die Atemwegsliga, danach kann Frau Bickel ihre Frage stellen.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Wenn man sieht, dass sich die FEV1 um 0,33 Punkte verbessert – in der Placebogruppe waren es 0,06 –, ist das kein sehr gravierender therapeutischer Effekt. Auch die Patientenbewertungen – das machen Sie auch, wie sie betroffen sind oder wie die Verbesserung ist – sind nicht besonders eindrucksvoll. Natürlich ist das eine Patientengruppe, die etwas selektiv ist. Man muss auch sagen – das habe ich jedenfalls aus den Daten so gesehen –, dass die sogenannten Austherapierten eigentlich eine kleine Gruppe der VENTURE-Gruppe sind, vielleicht 20 %. Dann reden wir davon – – Das waren 17, 23 und 18 %. Dann haben wir von 210 Patienten – so habe ich die Datenlage gesehen – vielleicht 20, 40 Patienten, auf die wir uns eigentlich beziehen können, wenn wir von der zweckmäßigen Vergleichstherapie sprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Rascher. – Jetzt habe ich Herrn Kardos, dann Herrn Prof. Lommatzsch, dann noch einmal Frau Kenngott dazu und dann Frau Bickel mit ihrer weiteren Frage. – Herr Kardos.

Herr Dr. Kardos (Atemwegsliga): Ich möchte gleich zur Lungenfunktion Stellung nehmen, was beim G-BA kein beliebter Parameter ist, aber wir Pneumologen lieben das. Auf jeden Fall ist es so, dass Biologika Bronchodilatatoren sind, und unter den verfügbaren Biologika ist Dupilumab das Mittel, das in den Studien die beste Bronchialerweiterung gezeigt hat, in etwa 200 ml bei diesen schwerkranken Patienten. Der nächste Punkt ist, dass eine orale Kortikosteroidtherapie, wie die Angelsachsen sagen, so toxisch ist, dass eine Reduktion dieser Therapie auf jeden Fall einen riesen klinischen Vorteil bedingt – für den Patienten und auch für den Arzt. Ich finde, die VENTURE-Studie ist mit der Reduktion der systemischen Steroidtherapie doppelt so häufig, doppelt so hoch möglich wie unter Placebo. Es ist schon ein Riesenvorteil.

Mein letzter Punkt wäre: Wenn jemand orale Kortikosteroide hat, langwirksame Betamimetika und ICS mittel-hoch-hoch dosiert, dann bleibt so wahnsinnig viel nicht mehr für die Eskalation der Therapie. Wir haben in unserer Stellungnahme geschrieben, dass andere Biologika zwar möglich wären, aber nicht unproblematisch sind. Omalizumab deckt nur einen kleinen Teil dieser Patienten ab. Wir wissen leider nicht genau, darauf wurde schon hingewiesen, wie groß

dieser Anteil ist. Dazu fehlen die Daten. Ich meine, Asthma ist eine außerordentlich heterogene Erkrankung, bei der selbst diese TH2 oder T-hoch-Asthma nicht ganz uniform sind, und wir werden Patienten haben – – Ich habe ein Zitat beigefügt, wo in einem großen Zentrum in Mainz etwa 20 % der Patienten auf eine Biologika-Therapie nicht ansprechen. Es ist sicherlich ein Riesenvorteil, wenn man ein Biologikum hat und das anwenden kann, das einen etwas anderen Wirkungsmechanismus bringt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Prof. Lommatzsch, Frau Kenngott, dann Frau Bickel, Frau Wenzel-Seifert und Frau Wieseler.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGAKI + DGP): Zwei Dinge möchte ich anmerken. Erstens. Bei Patienten mit schwerem Asthma ist die Lungenfunktion nur ein sehr marginaler Parameter. Es ist schön, wenn sie sich verbessert, aber wir haben massive klinische Vorteile für Patienten, die manchmal überhaupt keine lungenfunktionelle Verbesserung haben, aber doch klinisch massiv profitieren. Das heißt, die FEV1 ist aus meiner Erfahrung nicht der relevanteste Parameter für Patienten mit schwerem Asthma. Natürlich muss es in Studien laufen, natürlich muss das geprüft werden. Für mich ist es aber nicht der entscheidende Parameter.

Das Zweite aber ist, dass man nicht sagen kann, dass der Effekt des Medikamentes marginal ist. Der eine Punkt ist, dass man sich Studien anschaut, dass man sich Zahlen anschaut, und der andere Punkt ist, dass man die Patienten sieht. Die eine Welt, über die ich hier berichte, ist die Patientenwelt. Sie haben Patienten, die massiv eingeschränkt sind. Die können nicht zur Arbeit gehen, haben nächtliche Luftnot. Das sind keine Patienten, die irgendwie leicht eingeschränkt sind. Das sind schwergradig eingeschränkte Patienten. Wenn die Patienten jetzt plötzlich wieder zur Arbeit können, plötzlich wieder Lebensqualität haben, dann ist das kein marginaler Gewinn, sondern aus meiner Sicht ein großer Sprung. Deshalb muss man, finde ich – und das ist ganz wichtig hier beim G-BA –, auch die klinische Seite sehen, die Seite der Patienten, die massiv klinisch profitieren. Deshalb will ich hier nur sagen: Es ist nicht nur möglich, auf irgendwelche Zahlen zu schauen, man muss auch auf die Patienten schauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kenngott, dann Frau Bickel, Frau Wenzel-Seifert, Frau Wieseler und dann Herr Prof. Mühlbauer oder Herr Prof. Rascher.

Frau Dr. Kenngott (Sanofi-Aventis): Ich möchte gern auf zwei Punkte, die jetzt genannt wurden, eingehen. Der erste Punkt wäre der Punkt zur Eosinophilie und der zweite zur Umsetzung der zVT der VENTURE-Studie. Zur Eosinophilie ist zu sagen: Ja, wir sehen diese Ereignisse in den Studien, und haben diese auch im Dossier dargestellt. Es ist unbestreitbar, dass eine der Wirkungen von Dupilumab diejenige ist, dass molekularbiologisch der Eintritt von Eosinophilen ins Gewebe verhindert wird, und das sehen wir auch. Wir sehen aber keine Effekte auf andere Nebenwirkungen, und darum ist dieser Laborparameter, dieses Ereignis, in diesem Fall auch nicht als patientenrelevant einzuschätzen.

Der zweite Punkt: Zur Umsetzung der zVT möchte ich vielleicht noch einmal näher auf die Komponenten eingehen. Die erste Komponente, die schon genannt wurde, ist das LAMA bzw. Tiotropium. Hier ist es so, dass in der VENTURE-Studie tatsächlich der Einsatz von LAMA oder Tiotropium erlaubt war. Wir haben 22,5 % der Patienten, die in der Studie auch LAMA einnahmen. Das heißt, es war für die Patienten durchaus möglich, diese Therapie zu erhalten. Wie schon eingangs erwähnt, sprechen wir von Patienten, die sehr schwer erkrankt sind, die schon sehr lange diese Erkrankung haben. Daher ist durchaus davon auszugehen, dass die

Patienten, die zum Studienzeitpunkt kein LAMA erhalten, dass hier zumindest eine Therapie mit LAMA im Vorwege des Einschlusses in die Studie in Betracht gezogen wurde. Leider liegen uns, wie Sie gesagt haben, keine konkreten Daten vor, wie viele Patienten vorher LAMA versucht haben, aber wir gehen davon aus, dass ein wesentlicher Anteil der Patienten schon mit LAMA therapiert wurde.

Die zweite Komponente ist das Omalizumab. Hier haben wir versucht, den Punkt in der Stellungnahme deutlicher herauszuarbeiten. Tatsächlich sind in der VENTURE-Studie circa 44 % der Patienten als Patienten mit schwerem allergischem Asthma zu bezeichnen. Das heißt, das sind Patienten, die prinzipiell für Omalizumab infrage kämen. Allerdings ist bei dem Einsatz von Omalizumab eine ganze Reihe an Kriterien zu beachten. Das sind die Therapiehinweise, also die Kriterien des Therapiehinweises des G-BA, und auch die Kriterien, die in der Zulassung so vorgeschrieben sind. Wir haben uns in der Stellungnahme diese Kriterien ganz genau angeschaut und sehen in der VENTURE-Studie lediglich 21,5 % der Patienten, die tatsächlich für eine Therapie mit Omalizumab infrage kämen. Das heißt, das sind doch relativ wenige, die in dieser Studie sind. Dazu ist auch noch zu sagen – derselbe Punkt gilt bei diesen Patienten auch –: Patienten, die prinzipiell für Omalizumab infrage kommen – hier können wir in der VENTURE-Studie davon ausgehen, dass im Vorwege bereits geprüft wurde, ob eine Therapie infrage kommt und ob diese Patienten prinzipiell von dieser Therapie profitieren könnten –, das heißt die tatsächliche Zahl liegt wahrscheinlich sogar unter 21,5.

Die dritte Komponente, die zu nennen ist, wären die Anti-IL-5-Therapien. Hier ist es tatsächlich so, dass diese Therapien die neueste Therapiemöglichkeit darstellen, und die Therapien standen in der Studie nicht zur Verfügung. Die Anti-IL-5-Therapien sind ausschließlich für Patienten mit eosinophilem Asthma zugelassen. Da sind auch unterschiedliche Grenzwerte anzusetzen. In der Darstellung der VENTURE-Studie im Dossier haben wir diesen Punkt insofern berücksichtigt, als dass wir zusätzlich zur Gesamtpopulation auch die EOS-high-Population, also Patienten mit hohen eosinophilen Werten, genauso wie die FeNO-high-Population, also Patienten mit hohen FeNO-Werten, die besonders von Dupilumab profitieren, dargestellt haben. Bei allen drei Populationen sehen wir durchweg konsistente Effekte, also die Effekte sind nicht nur in der Gesamtpopulation, sondern in allen drei Populationen zu beobachten. Daher können wir tatsächlich von konsistenten Effekten in dieser Population der VENTURE-Studie ausgehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kenngott. – Jetzt haben wir Frau Bickel – Herr Bergmann, ich habe Sie auf der Liste –, Frau Wenzel-Seifert, Frau Wieseler, Herr Mühlbauer, Herr Rascher und Herr Bergmann.

Frau Bickel: Für mich stellt sich die Frage – das ist die Frage sowohl an den pharmazeutischen Unternehmer als auch an die Kliniker –: Die spannende Frage ist doch: Wenn man die anderen Antikörper zur Verfügung gehabt hätte, wie würde sich der Zusatznutzen gestalten? Die OCS-Therapie ist kein Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr. Dafür haben wir uns alle hier im Gremium eingesetzt. Gemäß den Leitlinien ist es immer weiter nach hinten gerutscht. Das heißt, vorrangig werden in dieser Stufe eher die Antikörper eingesetzt oder eine Eskalation mit Tiotropium. Da kann man vielleicht noch davon ausgehen, dass sie das hatten, aber zumindest die Antikörper. Diesen Stellenwert wissen wir jetzt nicht. Was ist eigentlich der Stellenwert Ihrer Therapie mit Dupilumab versus Mepolizumab beispielsweise? Ich würde jetzt gerne die Kliniker fragen.

Sagen wir einmal, wir hätten das Dupilumab noch nicht zur Verfügung. Was hätten Sie denn eingesetzt? Hätten Sie wirklich OCS eingesetzt? Das ist doch hier die Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann fangen wir mal an. Ich habe Herrn Geßner, der sich sofort dazu gemeldet hat, und Herrn Kardos, dann können wir die anderen noch durchgehen. – Herr Geßner, bitte.

Herr PD Dr. Geßner: Ich denke, das ist ein wichtiger Aspekt, dass man sagen kann: Es ist nicht in den Studien direkt geprüft worden. Ich sehe eine direkte Prüfung an dem Punkt als schwierig an, weil im Endeffekt im Studiendesign – – Wie will man es planen? Eine Doppeltherapie mit Antikörpern halte ich aus klinisch-ethischen Aspekten für sehr schwierig. Das, was wir haben, ist aus meiner Sicht ein indirekter Vergleich, und der besteht darin, dass wir sehen konnten, dass unter den Biologika Mepolizumab, Benralizumab, Reslizumab orale Steroide eingespart werden. Wir haben ganz klar gesehen: Exazerbationen werden vermieden, und wir haben den klinischen Vorteil gesehen.

Ein Gleiches sehen wir hier auch, dass im Endeffekt Exazerbationen vermieden werden. Wir sehen ebenfalls eine Einsparung der Steroide. Das heißt also, für mich gibt es da den indirekten Vergleich und einen vergleichbaren Nutzen. Zur Auswahl der Patienten aus klinischer Sicht muss man einmal ganz einfach sagen: Bevor ich einen Patienten in eine Studie nehme, der eine Stufe 5 therapiert, habe ich so etwas wie Tiotropium in Stufe 4 in jedem Fall getestet. Das ist also mein Standard in der Therapie. Wenn sie es nicht haben, haben sie es nicht vertragen oder keinen Effekt gehabt. Aber auch diese anderen Optionen mit Einschränkungen der möglichen Therapien sind sicher bei diesen Patienten getestet worden. Wir haben gelernt, dass leider die Biologika für einen schmalen Kreis von Patienten helfen und nicht für alle. Somit ist hier eine Erweiterung für Typ 2 eine echte Ergänzung und ein Vorteil. Das sehen wir im klinischen Alltag bei der Anwendung auch. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt hat sich Frau Niemann für den pharmazeutischen Unternehmer noch gemeldet, dann Herr Kardos und dann noch einmal AkdÄ. – Frau Niemann.

Frau Dr. Niemann (Sanofi-Aventis): Ich würde gern noch auf zwei Aspekte eingehen, zum einen auf OCS. Wir wissen aus unterschiedlichsten Daten, dass orale Kortikosteroide leider immer noch Asthmapatienten verschrieben werden, die schweres Asthma haben. Allein das zeigt eigentlich, dass da noch ein Amendment Medical Need ist. Jetzt war auch die Frage: Was ist der Unterschied Dupilumab versus die anderen Biologika? Wir haben ganz klar innerhalb der Patientenpopulation, die für Dupilumab geeignet wäre, in der Stellungnahme dargelegt, dass es vier Populationen gibt, die stark profitieren würden. Das sind einmal allergische Asthmapatienten mit hohem eosinophilen oder hohem FeNO. Gerade bei allergischem Asthma ist es oft so, dass hohe FeNO-Werte erreicht werden, die für Omalizumab aufgrund der bereits genannten Einschränkungen nicht geeignet wären.

Dann gibt es die Patienten, die zwar eosinophiles Asthma haben, das nicht allergisch ist, die aber einen sehr hohen FeNO-Wert haben, wodurch man medizinisch sehr gut sieht, dass diese Patienten oder dieses Asthma für IL-13 getriggert ist. Das heißt, diese Patienten würden deutlich von Dupilumab profitieren. Dann haben wir Patienten, die weder allergisch noch eosinophil sind, aber einen deutlich erhöhten FeNO-Wert haben. Auch diese Patienten würden von Dupilumab profitieren, und vor allem wäre Dupilumab für diese Patienten die einzige

Lösung. Vor der Zulassung von Dupilumab konnte man diesen Patienten beispielsweise nur eine Dauertherapie mit oralen Kortikosteroiden anbieten. Dann haben wir die vierte Variante, die im Endeffekt gar keine Möglichkeit, der weiteren Therapieeskalation mehr hat.

Zusammenfassend kann man also sagen, dass Dupilumab durchaus auch für die Patienten mit schwerem Asthma noch einen Mehrwert bringen wird.

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

Herr Dr. Kardos (Atemwegsliga): Ich möchte direkt auf Ihre Frage antworten. Selbstverständlich hätte ich, solange Dupilumab nicht auf dem Markt war – und das war es nicht –, bei diesen Patienten entweder Anti-IL-5 oder, wenn die Voraussetzungen erfüllt wären, in erster Linie Omalizumab ausprobiert. Damit haben wir die meiste Erfahrungen. Wenn das nicht erfüllt ist – – Ich möchte aus klinischer Sicht darauf hinweisen: Es reicht nicht, dass jemand einen IgE-Spiegel hat, dass er gewichtsmäßig die Voraussetzungen erfüllt und auch im Pricktest gegen ein perenniales Allergen allergisch ist. Man muss irgendwie überzeugt sein, dass dieses perenniale Allergen, das reagiert hat, auch für sein Asthma verantwortlich ist, mit anderen Worten: klinisch aktuell ist. Aber das schränkt die Anwendung etwas ein. IL-5 würde ich als erstes Medikament sofort verschreiben. Ich würde das auch heute tun, wenn keine Komorbiditäten bestehen, seien es atopische Dermatitis oder Nasenpolypen- in dem Fall würde ich das neue Mittel bevorzugen, auch wenn noch nicht alle unerwünschten Nebenwirkungen bekannt sind. Ich denke mir, dass – als letzten Punkt – eine Eosinophilie im Blut, die zweifelsohne in manchen Patienten nach Dupilumab erzeugt wird, nicht mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung gleichzusetzen ist, einem Hypereosinophiliesyndrom, das klinische Symptome, kardiale Beteiligung etc. etc. erfordert. Das war meines Wissens bei diesen unerwünschten Nebenwirkungen nicht der Fall. Es kommt noch hinzu, dass diese Eosinophilie später abklingt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Jetzt habe ich AkdÄ; ich weiß nicht, wer es macht. – Herr Bergmann, wollen Sie auch etwas dazu sagen? Herr Lommatzsch vielleicht auch? Die entscheidende Frage ist: Was ist Antikörper gegen Antikörper? Was wäre dann der Vorteil? Haben wir da ein Yes or No? Bitte schön. – Dann kommen die anderen.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich habe jetzt aufmerksam zugehört, und ich möchte niemandem in der Sache widersprechen, aber ich möchte uns sozusagen ein wenig zur Ordnung rufen, dass wir doch auf die Wissenschaft schauen müssen. Wir müssen betrachten, was tatsächlich bewiesen ist, um nicht eminenz-, sondern evidenzbasierte Medizin zu machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das sortieren wir nachher noch.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich widerspreche wirklich keinem Kliniker, dass Sie jeden Tag hervorragende Asthmatherapie betreiben, aber Sie haben hier darüber zu beschließen, was ein wissenschaftlich gesicherter Zusatznutzen gegenüber dem ist, was ist am Markt vorhanden ist. Das geben diese Studien nicht her, und das gibt auch die VENTURE-Studie, über die wir hier am meisten reden, tatsächlich nicht her. Aufgrund der Prozentzahlen der Vortherapie und aufgrund des Designs, das eine Eskalation sozusagen nicht zulässt, sondern eher eine Negativeskalation ist, die grundsätzlich willkommen ist, wenn es die Reduktion von OCS ist – – Ich bin bei allen, aber wir hätten hierfür ein anderes Design gebraucht, und das Design heißt: austherapierte oder fast austherapierte Patienten. In beiden Studien-Armen gibt

es noch eine irgendwie geartete Eskalation. Das ist in dieser Studie nicht erfolgt, und das ist das grundsätzliche Problem. Ich widerspreche niemandem in seinen Beobachtungen, aber grundsätzlich ist das das Problem. Wir haben viele plausible Annahmen, aber wir haben hierfür keinen Beweis.

Als Letztes noch eine Rückfrage an Herrn Lommatzsch: Er hat gesagt, das FEV1 ist ihm nicht so wichtig, sondern es geht ihm darum, wie es den Patienten geht. Ich glaube, da stimmen wir alle wirklich vorbehaltlos zu. Aber da gibt es zum Beispiel diesen ACQ-5-Wert, in den die Selbstbeobachtung des Patienten ganz erheblich einfließt, nämlich in drei von fünf Items, und wenn der Effekt so bahnbrechend und wirklich so striking wäre, wie Herr Lommatzsch das geschildert hat, dann erwarte ich von einem solchen Wert, dass er sich deutlich ändert. Wir finden in der VENTURE-Studie eine Reduktion unter Dupilumab von 2,34 auf 1,36 und bei Placebo von 2,49 auf 1,99. Wenn man das ein wenig rundet, findet man eine Verbesserung um 1 unter Dupilumab und um 0,5 unter Placebo. 0,5 ist genau das, was die internationalen Fachgesellschaften als minimalen klinisch relevanten Effekt empfinden. Deshalb spiegeln zumindest diese Daten diesen durchschlagenden Erfolg tatsächlich nicht wider.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend für die AkdÄ Herr Rascher.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Ich kann das nur unterstreichen. Was gerade geschildert wurde – ich wäre jetzt auch auf die Asthmakontrollfragebogen gekommen –, ist keine massive klinische Verbesserung, wie das eben geäußert worden ist. Die Daten geben das nicht her, und ich plädiere jetzt dafür, dass wir uns auf die Daten konzentrieren und nicht darauf, was möglicherweise im Vorfeld passiert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Ziegler von Novartis, dann Herrn Prof. Lommatzsch, Herrn Prof. Bergmann, Herrn Prof. Kleine-Tebbe dazu und dann Frau Wieseler und Frau Bickel. Wir lassen das jetzt einmal so schön laufen, weil wir uns dann langsam der Evidenz nähern. – Bitte schön, Herr Ziegler.

Herr Dr. Ziegler (Novartis): Ich habe noch eine Anmerkung zu der dargelegten Einschränkung der für Omalizumab geeigneten Patienten. Dem können wir so nicht zustimmen. Auch Patienten mit einem hohen EOS-Spiegel können von Omalizumab profitieren. Das hat die Arbeit von Humbert, die kürzlich publiziert wurde, eindeutig gezeigt. Auch möchte ich auf die hohe Zahl schlecht diagnostizierter Patienten oder nicht diagnostizierter Patienten aufgrund der Anwendung von Standardpaneel hinsichtlich Sensitivierung auf perenniale Allergene verweisen. Auch dazu gab es kürzlich Publikationen, sodass man von einem wesentlich höheren Grad an sensitivierten Patienten ausgehen muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann machen wir jetzt weiter: Herr Prof. Bergmann, Herr Prof. Lommatzsch, Herr Prof. Kleine-Tebbe und dann fragen wir weiter.

Herr Prof. Dr. Bergmann (Charité): Ich habe mich eben gefragt, wie viele im Raum von Ihnen wohl ein schweres Asthma haben, außer mir.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Keiner.

Herr Prof. Dr. Bergmann (Charité): Ich hoffe, niemand anderes. Zwei, drei Punkte: Die Vergleichstherapie – und ich spreche jetzt nicht als irgendeine geartete Eminenz, es könnte

höchstens meinem Alter zustehen, aber nichts anderes –: Wenn man lange ein Asthma hat, hat man im Laufe der Jahre mehr oder weniger alles durchprobiert, was möglich ist. Dann hat man jeweils das behalten, das einem als Individuum von Nutzen ist. Zu glauben, dass in dieser VENTURE-Studie und in den anderen großen klinischen Studien von Biologika, die so hochpreisig sind, in den Zentren nicht gewusst wurde, was alles schon getan wurde, ist praxisirrelevant.

Das Zweite: Was hätten Sie gemacht, wenn das Dupi nicht da war? Ich habe praktisch alle Biologika durchgeprüft und unter dem Letzteren habe ich jetzt eine beste Lebensführung. Es ist für Kliniker notwendig, Möglichkeiten der Auswahl zu haben. Zu sagen, dass das eine gut ist, heißt nicht automatisch, das andere sei schlechter. Das heißt, die Anti-IL-5er sind alle gut, wenn sie den Richtigen treffen, aber das Dupi kann in bestimmten Situationen eben noch mehr bringen. Zu glauben, dass wir mit Kommastellen und Zahlen unbedingt die Wahrheit treffen, weil wir glauben, dass Medizin eine Naturwissenschaft ist – nein, Medizin ist eine Wissenschaft von der Natur des Menschen und viel weniger eine, in der wir nur in der doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie wirklich die Wahrheit erfahren können. Ich appelliere daran, aufzugeben, sich gegenüberzustellen, was an Kommastellen in einer Studie erzielt worden ist, oder wo noch etwas gegenüber dem Vorteil gefehlt haben könnte, den diese Substanz für viele bringen kann, eine ausgewählte Klientel, aber dann sehr zutreffend und sehr positiv. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich glaube, wir müssen jetzt von der Philosophie doch zur evidenzbasierten Medizin kommen. Dass man in der Klinik bestimmte Effekte erkennt, bestreitet hier im Raum niemand. Die Basis unserer bislang vollzogenen 370 Nutzenbewertungen ist aber neben ergänzenden klinischen Aspekten üblicherweise das, was man als evidenzbasierte Medizin versteht, und das ist ein Vergleich, entweder über einen indirekten Vergleich oder Head-to-Head-Studie. Die Frage, die wir jetzt diskutieren, ist: Ist hier eine zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt? Yes or No? Wäre die probate alternative Therapie ein Antikörper gewesen, oder sind das irgendwelche anderen Dinge, und was kann man jetzt unter Ansehung dessen, dass die zVT in diesem Umfang nicht umgesetzt ist, an indirekten Schlussfolgerungen gegenüber anderen Antikörpern ziehen?

Wir sollten uns schon darauf besinnen, dass wir selbstverständlich den Patienten im Blick haben, dass wir selbstverständlich sehen, dass Sie in der klinischen Erfahrung sehen, dass wir hier vielleicht Vorteile haben, aber wir müssen schon versuchen, das irgendwie herzuleiten und evidenzgestützt abzuleiten. Dieses Gremium ist nicht dafür bekannt, dass wir uns am Ende am letzten Evidenzästchen aufhängen. Wir haben mit Herrn Mühlbauer in anderem Zusammenhang viele Diskussionen geführt, bei denen er am Ende unsere Bewertungen als – na ja, ich sage mal – ein wenig schwierig angesehen hat. Aber wir müssen uns jetzt wirklich zunächst einmal die Zahlen anschauen, und dann schauen wir uns den Rest an. Was wir am Ende daraus machen, ist eine völlig andere Frage. Ich möchte jetzt nur den Nachmittag nicht mit Fallbeobachtungen verbringen. Das führt nämlich in diesem Zusammenhang nicht weiter. – Jetzt haben wir Herrn Prof. Lommatzsch, dann Herrn Kleine-Tebbe, und danach sind wir bei Frau Wieseler, Frau Bickel, Frau Wenzel-Seifert und Frau Kenngott von Sanofi.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGAKI + DGP): Ich will noch einmal auf die Frage von Frau Bickel und die Fragen der Kollegen eingehen. Die Frage ist: Wir haben eine Population an Patienten, die – und das ist schon recht bemerkt worden – für Biologika infrage kommen. Wir

haben zur Auswahl das Omalizumab, wir haben drei Anti-IL5-Biologika, und wir haben jetzt das Dupilumab. Das ist die Realität des Arztes, der ein schweres Asthma vor sich sieht. Das OCS – da sind wir uns alle einig –, letzte Wiese. Jetzt war die Frage: Natürlich wäre eine Head-to-Head-to-Head-to-Head-Studie alle fünf gegeneinander das Allerbeste.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das hat niemand gefordert.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGAKI + DGP): Ich will nur sagen: Das wäre unser Traum.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nur damit für das Protokoll klar ist, was zVT war.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGAKI + DGP): Aus der wissenschaftlichen Sicht wäre das das Beste. Das haben wir nicht. Man muss wissen, zum Zeitpunkt des Beginns der Studie von Dupilumab waren alle drei Anti-IL-5-Biologika nicht zugelassen. Sie waren nicht verfügbar. Das heißt, wenn man hier fordert, dass das, was wir machen, dass wir auch Anti-IL-5 ausprobieren, dass das gemacht werden soll, war es schlichtweg unmöglich, weil es nicht vorhanden war. Zum Zeitpunkt des Beginns der Studie war Omalizumab vorhanden. Deshalb ist hier die einzig zu besprechende biologische Vergleichstherapie Omalizumab, weil es die anderen drei nicht gab. Das ist sozusagen eine reine philosophische Frage, die wir hier nicht diskutieren wollen. Deshalb gilt hier der Anti-IL-5-Vergleich nicht; die gab es gar nicht. Das heißt, es gab Omalizumab.

Wie schon von meinen Kollegen bemerkt: Omalizumab ist eine hochwirksame Substanz, aber in meiner klinischen Erfahrung bin ich durch die Fachinformation und durch den Therapiehinweis massiv eingeschränkt. Ich kann es nur bei einer Minderheit einsetzen. Das heißt, zum damaligen Zeitpunkt, am Beginn der Studien, hatte ich für einen kleinen Teil Omalizumab, Anti-IL-5 noch gar nicht und dann Prednisolon. Das ist das, was ich die Kollegen gefragt habe: Was haben Sie denn gemacht? Ich habe Prednisolon gegeben, weil ich nichts anderes hatte. So war die Situation damals, und das ist wissenschaftlich begründet und nicht Emotionalität. Natürlich bin ich auch ein wenig emotional dabei, das gebe ich zu, aber in diesem Falle ist es so, dass mir als Arzt zu Beginn der Studie damals nichts anderes zur Verfügung stand als das Omalizumab und das Prednisolon.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zu Beginn der Studie mag das richtig gewesen sein. Dass man keine Studie mehr aufsetzen kann, wenn der G-BA nachträglich die zVT ändert, ist auch ganz klar. Die Frage ist nur – und damit nähern wir uns wieder der Wissenschaftlichkeit –: Wenn wir nach mühseligem Ringen hier in diesem Gremium anerkannt haben, dass über Omalizumab hinaus eben andere Biologika in diesem Bereich die zweckmäßige Vergleichstherapie sind; was kann man aus der bestehenden und vorliegenden Studie an indirekten Daten irgendwie im Vergleich zu anderen Biologika dann ableiten? Das ist der Punkt. Dann wird eben gesagt: Ja, wir können einfach – wenn ich mir Ihre Stellungnahmen anschaue – den beträchtlichen Zusatznutzen, den wir bei anderen gesehen haben, eins zu eins übertragen. Darüber wollen wir mit Ihnen wissenschaftlich diskutieren: Was sind die Anhaltspunkte dafür, dass man das kann, dass man das nicht kann? Das kann man völlig unemotional tun, und das ist auch völlig losgelöst, Herr Professor, von der Frage: Was hatten wir damals unter Geltung des Therapiehinweises zu Beginn der Studie an Therapien? Wir haben mittlerweile zwei oder drei andere Biologika, und wir müssen uns heute über die Frage unterhalten: Ist der hier in Rede stehende Wirkstoff diesen Biologika vergleichbar? Woraus

kann man das ableiten? Ist er ihnen überlegen? Daraus müssen wir am Ende einen Zusatznutzen ableiten. Das ist für mich eine Frage, über die ich mich nicht aufzuregen brauche, das hat auch nichts mit Mathematik zu tun.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGAKI + DGP): Aber Herr Hecken, Sie wissen sehr genau, dass Head-to-Head viel besser ist als indirekte Vergleiche.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn es aber nicht geht? Wir machen 80 % hier, wenn wir keine Head-to-Head haben. In den ersten Jahren ist uns vorgeworfen worden – nur um das einmal zu sagen, ohne mich zu Beginn des Jahres echauffieren zu wollen –: Ihr blöden Deppen, ihr hängt jahrelang an alten zVT, die nicht mehr der Versorgungspraxis entsprechen. Jetzt ändern wir in diesen hochvolatilen Bereichen, wo sich ja Gott sei Dank für die Patienten etwas tut – wir kommen nachher noch bei der Psoriasis dazu – flott die zweckmäßigen Vergleichstherapien, weil wir sagen, das ist eigentlich der Therapiestandard, und alles andere ist für den Patienten nicht zumutbar. Das hat natürlich Evidenzprobleme, das ist ganz klar, weil Sie dann Studien gegen den Komparator laufen haben; den können Sie in die Pfanne klopfen, wenn er kommt. Dann sitzen wir hier und dann heißt es: Ja, der G-BA, oh Gott, ist alles ganz schwierig. Da fühle ich mich manchmal ein wenig hin- und hergeworfen. Wie sollen wir es denn machen? Aber das brauchen wir heute nicht zu diskutieren. Das Jahr ist noch lang. Wir sehen uns noch häufiger, und dann können wir das ausdiskutieren. – Jetzt habe ich noch Herrn Kleine-Tebbe und Herrn Prof. Rascher, danach kommen Frau Wieseler, Frau Bickel, Frau Wenzel-Seifert, Frau Kenngott von Sanofi.

Herr Prof. Dr. Kleine-Tebbe (Westend): T2-Inflammation bedeutet, dass zwei wichtige Zytokine ausgeschaltet werden, IL-4 und IL-13. Ich hatte das Vergnügen, vor mehr als 25 Jahren das Zweite zu klonieren. So lange hat es gedauert, bis wir ein Medikament haben. Jetzt wissen wir, dass wir nicht nur allergische Erkrankungen, allergische Rhinitis, IgE-vermittelte Erkrankungen, Hausmittelallergien, atopisches Ekzem durch diese Zytokine bekommen, nein, auch schweres Asthma und auch nichtallergische Formen. Wir wissen das auch von den chronischen Polypen. Warum erzähle ich das? Weil wir jetzt auch Evidenz haben, dass sowohl zum Beispiel die schwere Neurodermitis sehr erfolgreich therapiert werden kann. Die Studien kennen Sie. Das Gleiche gilt für die Polypen mit chronischer Rhinosinusitis. Die Studien liegen auch vor.

Das heißt, aus meiner Sicht, aus allergologischer Sicht, wird diese Nutzenbewertung, wenn Sie sich nur auf dieses Organ Bronchien kaprizieren, dem gar nicht gerecht. Der echte Nutzen besteht für mich darin, dass wir so viele komorbide Patienten haben, die auch diese anderen Diagnosen haben, wo sich im reinsten Wortsinne der Zusatznutzen ergibt. Also, aus allergologischer Sicht ist das gar keine Frage. Wir haben es hier mit einer Substanz zu tun, die durch diese C2-Inflammation wirklich an ganz unterschiedlichen Punkten angreift. Natürlich können Sie jetzt sagen: FEV1 Vergleichstherapie hin und her, aber die Studien liegen vor. Die werden nur in diesem Rahmen, weil Sie den Nutzen allein organspezifisch definieren wollen, gar nicht gerecht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dass wir den Nutzen allein organspezifisch definieren wollen, ist etwas, das ich einfach einmal mit einem Fragezeichen versehe. Wir haben ein Anwendungsgebiet, wir haben eine Zulassung, und wir haben das Anwendungsgebiet und die Zulassung zu bewerten. Punkt. Ob wir das wollen oder ob wir das nicht wollen. Der

pharmazeutische Unternehmer hätte sich von mir aus im Rahmen einer Basket-Studie, sofern die Aussagekraft hat, alles Mögliche mit einem Zulassungsdiktum der EMA belegen lassen können. Dann hätten wir uns auch die Polypen angeschaut und notfalls auch noch die Schweißfüße. Wir haben aber hier – –

Herr Prof. Dr. Kleine-Tebbe (Westend): Entschuldigung, wegen der Polypen und der Neurodermitis ist das Präparat bereits zugelassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das spielt ja keine Rolle.

Herr Prof. Dr. Kleine-Tebbe (Westend): Es spielt keine Rolle?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung, über grundlegende Fragen der Nutzenbewertung bin ich nicht bereit, mit Ihnen hier zu diskutieren. Wir haben das Arzneimittel im Rahmen des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes zu bewerten. Deshalb bewerten wir es danach, bezogen auf die Psoriasis, auch gesondert im Rahmen eines Dossiers, und deshalb haben wir 24 andere Nutzenbewertungen gemacht. Insofern sage ich: Das ist, sowohl nach der Zulassung als auch nach § 35 a so angelegt und ist nicht in irgendeiner Form von diesem Gremium zu beeinflussen, sondern wir haben uns an das zugelassene Anwendungsgebiet zu halten. Das tun wir. Wenn Sie meinen, dass das illegitim oder unrechtmäßig wäre, steht es Ihnen frei, das an gegebener Stelle auszudrücken. Aber das ist eine Diskussion, die ich hier nicht führe.

Herr Prof. Dr. Kleine-Tebbe (Westend): Sie werden der Substanz damit nicht gerecht. Das wollte ich sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann nehmen wir zur Kenntnis, dass wir der Substanz damit nicht gerecht werden. – Jetzt machen wir weiter. Herr Prof. Rascher.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Ich habe zwei Dinge; das eine ist: Es wird jetzt so getan, als ob Asthma immer gleich verläuft. Wir wissen, dass das nicht ganz so wie bei der Neurodermitis ist, dass das in Wellenformen geht und wir immer wieder einmal eine Substanz dazugeben, dann ist die unter Kontrolle, dann nimmt man sie auch wieder weg. Was ich an dem Protokoll der VENTURE-Studie –denke ich – so problematisch empfinde, ist: In der Placebogruppe war keine Eskalation erlaubt. Die wird als zweckmäßige Vergleichstherapie gefordert. Von daher gibt die Datenlage, über die wir heute beraten, das einfach nicht her. Das sind die Punkte, die ich hier anmerken möchte; denn ich glaube auch – das ist der zweite Punkt –, dass diese Substanz ein hohes Potenzial für Zusatznutzen hat, aber die Firma muss die Studien vorlegen, welche Patienten davon profitieren. Vielleicht sind es Kinder, die sehr schweres Asthma haben und noch nicht so vorgeschädigt sind. Aber wir haben keine Studiendaten, die das wirklich überzeugend zeigen. Ich glaube schon, dass wir der Firma nicht absprechen, dass das eine schlechte Substanz ist, es ist eine hervorragende Substanz, aber die Daten, die vorgelegt werden, reichen meiner Ansicht nach nicht aus, mit diesen wenigen Patienten, 24 Wochen behandelt, den Zusatznutzen zu beweisen, wie wir das bei der evidenzbasierten Medizin eigentlich gerne hätten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wie gesagt, ich habe jetzt keine Lust und keine Veranlassung, das hier zu eskalieren. Wir müssen wieder zurück zur Sachlichkeit. Wenn das IQWiG sagt, die zVT ist nicht umgesetzt und es gibt keinen Zusatznutzen, dann bedeutet das,

dass es keinen Zusatznutzen gegenüber der zVT sieht. Die zVT sind Biologika; das muss man einfach einmal sehen. Auf diesem Niveau diskutieren wir, wenn einzelne Teilnehmer hier sagen, wir würden der Substanz nicht gerecht. Wir sprechen nicht darüber, dass wir das mit weißer Salbe vergleichen. Das müssen Sie sich einfach einmal vergegenwärtigen – für die Damen und Herren, die nicht jeden Tag hier sind. Deshalb ist das keine Diskussion, ob dieser Wirkstoff bei irgendwelchen steinzeitlichen Produkten anzusiedeln ist, die wir längst nicht mehr als Therapiestandard ansehen, sondern wir diskutieren im Kern darüber, ob es einen Zusatznutzen gegenüber anderen Biologika gibt, um das einmal ganz platt darzustellen. Damit sind wir nicht in einem Bereich, ob das danach als Therapieoption für diese Patienten zur Verfügung steht – ich bin relativ sicher, dass es zur Verfügung steht –, sondern wir diskutieren über die Frage: Hat es einen Mehrwert gegenüber diesen Therapien? Das ist eine Fragestellung, die man vielleicht etwas ruhiger und gelassener diskutieren könnte. – Jetzt gehen wir weiter: Frau Wieseler, Frau Bickel, Frau Kenngott, Frau Wenzel-Seifert, Frau Niemann. Dann müssen wir mit der Anhörung aufhören, wir haben noch eine weitere.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte auf die Frage zurückkommen: Können wir aus den vorliegenden Daten irgendeine Information im Vergleich zu den Biologika ableiten? Vielleicht am Anfang noch zwei kleine Hinweise, damit wir richtig über die Evidenz diskutieren, die wir hier hoffentlich sehen möchten. Es wurde einmal kurz angesprochen, dass es nicht möglich ist, eine Doppeltherapie mit Biologika zu machen. Das schlägt niemand vor. Niemand möchte in einer Gruppe zwei Biologika machen. Sie müssen eine offene Studie machen, dann können Sie auch zwei Biologika miteinander vergleichen, das wäre überhaupt kein Problem in der Interpretation der Evidenz. Auch was die Endpunkte angeht, Herr Lommatzsch, die Sie beschrieben haben: Wie geht es den Patienten, was ist seine Lebensqualität? Genau diese Endpunkte wollen wir eigentlich sehen. Wir wollen gar nicht primär das FEV1 sehen, wir möchten in den Studien diese von Ihnen als relevant bezeichneten Endpunkte sehen. Es ist tatsächlich möglich, die in den Studien zu messen.

Aber ich komme zurück zu der Frage: Was haben wir auf dem Tisch zum Vergleich gegen Biologika? Frau Garbe, Sie haben eben davon gesprochen, dass Sie vier Populationen aus der VENTURE-Studie ableiten und dass Sie für alle Populationen konsistent positive Effekte sehen. Sie sehen diese Effekte in allen vier Fällen im Vergleich zu Placebo und nicht im Vergleich zu Biologika. Das ist unser Problem. Wie interpretieren wir das? Sie haben selbst im Dossier einen indirekten Vergleich versucht. Sie haben die Studien von Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab herangezogen, um einen indirekten Vergleich zu suchen. Das ist das Mittel der Wahl, wenn man nichts anderes hat. Sie haben selbst festgestellt, dass das nicht geht, weil das andere Patienten sind. Die Patientenpopulation in der Dupilumab-Studie ist nicht so schwer erkrankt wie in den anderen Studien; da stimmen wir mit Ihnen überein, das sehen wir genauso. Deshalb haben auch wir diesen indirekten Vergleich nicht herangezogen, um einen Zusatznutzen zu bewerten. Dann bleibt für uns einfach nichts übrig. In dieser Situation haben wir gesagt: Es ist aktuell, auf dieser Datenlage gibt es keinen Nachweis für einen Zusatznutzen. Das heißt nicht, dass es keinen Zusatznutzen gibt, sondern das Unternehmen hat bisher nicht nachgewiesen, dass es diesen Zusatznutzen im Vergleich zu den anderen Biologika gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Präzisierung, Frau Wieseler. – Frau Bickel und dann Frau Wenzel-Seifert. Danach würde ich Sanofi komplett noch einmal reden lassen, dann können Sie das insgesamt abarbeiten. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer und danach eine Frage an die Kliniker: An den pharmazeutischen Unternehmer: Können Sie sagen, wie viel Prozent der Patienten im Vorfeld Omalizumab bekommen haben? Das konnten wir den Daten nicht entnehmen.

Die zweite Frage an die Kliniker: Wie wir lernen mussten, ändert sich die Leitlinie relativ schnell, eigentlich jährlich, und deshalb die Frage: Welchen Stellenwert wird Dupilumab bekommen? Gleichwertig zu Mepolizumab, Benralizumab, Reslizumab, oder wie ist da der Stellenwert einzuordnen? Ich gehe einmal davon aus, dass Sie das relativ schnell anpassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zuerst der pU. Wie viel Prozent? – Ja, bitte schön, Frau Kenngott. Sie stehen ohnehin auf dem Zettel, dann können Sie das andere auch noch machen.

Frau Dr. Kenngott (Sanofi): Ich habe eine Reihe von Punkten aufgeschrieben. Vielen Dank. – Zu Ihrer Frage vielleicht direkt: Wie viel Prozent bekamen im Vorfeld Omalizumab? Die genaue Zahl liegt uns tatsächlich nicht vor, wie viele in der Vergangenheit Omalizumab eingenommen haben. Wie schon erwähnt, haben wir aber identifizieren können, dass circa 21,5 % der Patienten prinzipiell nur für eine Omalizumab-Gabe infrage kommen. Da wir nicht wissen, wie viele Patienten dies im Vorfeld schon bekamen, kann man davon ausgehen, dass die Zahl also unter 21,5 % liegt. Das ist das, was ich zu der Anzahl an Omalizumab-Patienten in der VENTURE-Studie sagen kann.

Zu den weiteren Punkten, um vielleicht noch einmal auf die Evidenz zu sprechen zu kommen: Zum ACQ-5, also dem Symptomscore, wollte ich ergänzen, dass wir in der Responderanalyse der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma, also Patienten, bei denen der ACQ-5 unter 0,75 gesenkt werden konnte, tatsächlich auch Effekte in der VENTURE-Studie sehen. Daher kann man schon davon sprechen, dass hier durchaus Effekte im ACQ-5 vorliegen.

Eine weitere Frage oder die zentrale Frage, die wir hier besprochen haben, ist, wie die Populationen in der VENTURE-Studie zu beurteilen sind. Welche Patienten kämen theoretisch für die Anti-IL-5-Therapie infrage? Sie haben es erwähnt; wir haben im Dossier einen indirekten Vergleich beschrieben und versucht, und dies konnte aus methodischen Gründen nicht durchgeführt werden. Wir haben uns diese Population noch einmal genau angeschaut. Was man sagen kann, ist – und das haben wir in der Stellungnahme thematisiert –: Es gibt dennoch immer noch Patienten in der VENTURE-Studie, die für diese Therapien nicht infrage kommen. Das sind die Patienten, die einen hohen FeNO-Wert haben und dabei aber einen niedrigen eosinophilen Wert. Diese Patienten kommen für keine Therapie mit Anti-IL-5-Therapien infrage. Wenn man sich diese Population als Subgruppenanalyse anschaut, sieht man homogene Effekte, keine Heterogenität. Das heißt, wir können auch hier davon ausgehen, dass die Population konsistente Effekte zeigt, dass wir sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der EOShigh-Population, in der FeNOhigh-Population – – Wir sehen diese Effekte. Das haben wir versucht, in der Stellungnahme darzustellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt zur Leitlinie Herr Prof. Lommatzsch.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGAKI + DGP): Die Frage war, welche Patienten infrage kommen und wie sich das in der Leitlinie niederschlagen wird. Der Punkt ist der: Wir sehen mehrere Populationen, die für Dupilumab prädestiniert sind. Das eine sind die Patienten, wie schon erwähnt, die sehr hohe FeNO-Werte haben, eher nicht so starke Eosinophile. Für diese Patienten ist das sozusagen das Mittel der ersten Wahl. Die zweite Population sind Patienten

mit schwerem allergischem Asthma, wo wir wissen, dass das Dupilumab sehr wirksam ist, wenn Omalizumab nicht laut Fachinformation eingesetzt werden kann. Das heißt, wenn Omalizumab nicht möglich ist, ist Dupilumab bei den Patienten mit schwerem allergischen Asthma sozusagen der nächste Schritt, und dann ist es die Population, die diese typische Konstellation mit Neurodermitis oder mit Nasenpolypen hat, wo man eben den kollateralen Nutzen mit haben will. Das heißt, wir haben mehrere Patientenpopulationen, bei denen wir diese Therapie in der ersten Linie von den fünf Biologika einsetzen würden. Das wird sich auch in den Leitlinien in den nächsten Jahren so widerspiegeln.

Dann haben wir die Patienten, bei denen alle vier anderen Biologika schon ausprobiert wurden, bei denen alles gescheitert ist. Auch wenn hier klinische Erfahrung nicht so gerne gesehen wird, ich muss trotzdem berichten, dass wir eine ganze Reihe von Patienten haben, die dann doch von dieser letzten Wiese Dupilumab profitiert haben, bei denen vorher alles andere versagt hat. Diese Option wollen wir als Kliniker auch haben können, dass wir, wenn die vier versagen, dieses fünfte nehmen können; und da kann es auch wirksam sein. Das ist eine Indikation, die auf uns zukommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber die ersten drei Dinge wären dann First Line.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGAKI + DGP): Die ersten drei sind First Line. Das ist da die First Line. Das andere ist Versager, aber die anderen drei, die ich genannt habe, sind First Line.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das, sagen Sie, wird relativ kurzfristig so kommen.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGAKI + DGP): Das wird kurzfristig so kommen, weil es einfach von der Datenlage und auch von den Biomarkern eindeutig ist. Sie können nicht von den Ärzten erwarten, dass sie Omalizumab Off-label einsetzen. Das machen die niedergelassenen Pneumologen nicht, die sagen Ihnen: Ich gebe das nicht Off-label, ich gebe nur In-label.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Entweder habe ich das jetzt falsch mitgeschrieben, aber für mich waren das eigentlich nur zwei Konstellationen, einmal hohe FeNO-Werte und niedrige Eosinophile – das ist eine Konstellation – oder wenn Omalizumab nicht geeignet ist.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGAKI + DGP): Oder wenn Sie eine Komorbidität haben, die Ihnen sozusagen massiv die Erkrankung – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das waren die Polypen, Neurodermitis, wo er eben sagte, er nimmt den Dreiklang nicht mit.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGAKI + DGP): Nein, aber es gibt Patienten mit Asthma, bei denen diese Polypen massiv in das Krankheitsgeschehen eingreifen. Da hat das Bekämpfen des Triggers eine große Bedeutung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Kardos, dann Herr Mühlbauer und dann machen wir weiter.

Herr Dr. Kardos (DGP): Um Ihre Frage zu den Leitlinien zu beantworten: Nach meinem Gefühl wird es in absehbarer Zeit, in den nächsten zwei, drei Jahren in den Updates keine strikte Differenzierung bei den Biologika auf Stufe 5 bzw. 6 der Kinderleitlinie geben. Ich unterstütze Herrn Lommatzsch, und wir werden klinisch differenzieren. Ich möchte noch einmal darauf hinweisen: Es gibt Patienten, bei denen wir in das Präparat klinisch priorisieren würden, evidenzbasiert, weil Studien, die Ihnen vorliegen, keine Vergleichsstudien mit anderen Biologika der Studien vorliegen, die zeigen, dass das wirkt. Letztlich muss ich darauf hinweisen, dass ich so enttäuscht bin, weil ich jede Woche einmal in der Praxis sehe, dass manche Patienten, obwohl sie die Voraussetzungen erfüllen, auf das verordnete Biologikum nicht ansprechen. Sie sind non responder. Natürlich wird man dann versuchen, ein weiteres Präparat zu probieren und man wäre dankbar, wenn diese Palette von vier, fünf gleichwertigen Biologika gleichermaßen für die Verordnung zur Verfügung stehen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann haben wir jetzt noch einmal Herrn Mühlbauer und danach Frau Wenzel-Seifert. Dann habe ich noch Frau Niemann und dann würde ich um ein vorläufiges Schlusswort bitten; dann gehen wir zum nächsten Anwendungsgebiet über, damit wir ja nichts vernachlässigen, was die ganzheitliche Betrachtung des Produktes angemessen erscheinen lässt. – Herr Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Noch einmal: Das mag jetzt ein wenig perseverativ wirken, aber wir müssen doch, finde ich, in dieser Runde aufpassen, dass wir diesen Pfad der Evidenz nicht verlassen. Wenn ich jetzt schon angekündigt höre, dass aufgrund solcher Daten Leitlinien geändert und Produkte in Leitlinienempfehlungen hineingenommen werden, die offensichtlich nicht auf genügender wissenschaftlicher Evidenz beruhen, dann macht mir das tatsächlich ein wenig Sorgen. Das wird dann auch die Welt der Leitlinien umso mehr infrage stellen. Ich finde, das muss unsere Richtlinie und unser Richtstrang sein, und den dürfen wir nicht verlassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wobei ich hier ungern eine Diskussion über die Evidenz und die unterschiedliche Evidenz bei Leitlinien führen würde. Ich kann nur ankündigen, dass der Bundesminister für Gesundheit 5 Millionen Euro jährlich für die Fortschreibung und Aktualisierung von Leitlinien ausgelobt hat, die a) die Compliance-Kriterien der AWMF und bestimmte methodischen Anforderungen erfüllen. Vor Kurzem war ich zu Gast bei der AWMF; da war jedenfalls noch ansatzweise von evidenzbasierter Medizin die Rede. Aber ich weiß es nicht. Das war Freitagmorgen, vielleicht habe ich es auch nicht mehr so richtig mitbekommen. Das wurde da jedenfalls als Credo postuliert, aber das muss wissenschaftsintern geklärt werden. Insofern ist das hier nicht der geeignete Ort. – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Beim Durchlesen des Studiendesigns von VENTURE habe ich mich gefragt, ob das nicht ein ziemlich historisches Design ist, weil darin die Interleukine-5-Antagonisten noch nicht berücksichtigt sind. Die Situation, dass Patienten von OCS heruntertitriert werden müssen versus Mepolizumab sollte bei den meisten Patienten mit einem schweren Asthma laut Leitlinie nicht mehr sein, weil sie eigentlich erst einmal ein Biologikum bekommen sollten, bevor es zu dem OCS kommt. Dann bin ich beim Lesen der Stellungnahmen wieder ins Grübeln gekommen, weil Herr Prof. Bergmann in seiner Stellungnahme schreibt, in seine Ambulanz kämen vor allem Patienten mit schwerem Asthma, bei denen es um die Frage geht: Biologikum Ja oder Nein, und von denen seien 35 % mit OCS behandelt. Nun frage ich mich: Wie ist die Situation eigentlich in der Realität in Deutschland? Werden die Patienten wirklich erst mit dem OCS behandelt, nachdem die Biologika gescheitert

sind bzw. nicht eingesetzt werden konnten, weil die Voraussetzungen nicht vorliegen? Oder ist es tatsächlich immer noch so, wie in diesem historischen Design, das wir in der VENTURE-Studie sehen und auch in den anderen Verfahren gesehen haben, dass doch erst das OCS läuft und dann irgendwann jemand sagt, das geht jetzt aber nicht so weiter, jetzt muss das Biologikum her?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fangen wir mit Herrn Bergmann an.

Herr Prof. Dr. Bergmann (Charité): Nur 20 % der deutschen Pneumologen verschreiben gegenwärtig Biologika, die anderen 80 % noch nicht. So kommt diese Zahl zustande; das ist tatsächlich so und bedauerlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kardos.

Herr Dr. Kardos (DGP): Außerdem: Die meisten Patienten, die zu mir kommen, kommen aus der allgemeinärztlichen Praxis, und es geht ihnen schlecht. Sie bekommen erst einmal orale Steroide. Dann entscheidet man später, ob sie für Biologika geeignet sind. Die Zahlen dürften so stimmen, ein Drittel vs. zwei Drittel, die immer noch orale Steroide bekommen und das nicht sollten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lommatzsch.

Herr Prof. Dr. Lommatzsch (DGAKI + DGP): Ich will nur kurz darauf hinweisen, dass wir hier wirklich über einen sehr kurzen historischen Zeitraum sprechen. Die Anti-IL-5-Biologika, die heutzutage in der Praxis eine große Rolle spielen, gibt es in der Praxis erst seit zwei, drei Jahren. Das ist für Sie ein extrem langer Zeitraum, für die träge klinische Medizin ist das ein kurzer Zeitraum. Deshalb ist es wirklich so, dass wir eine Revolution durchleben, und die ist gerade sehr, sehr frisch. Deshalb ist es schwierig, mitten in diesen Revolutionszeiten das alles immer schon so über lange Zeiträume zu klären. Das ist alles sehr frisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der erste Arbeitstag des neuen Jahres ist an Überraschungen reich. Es ist das erste Mal, dass der G-BA als flott und kurzzeitig denkend bezeichnet wurde und die Klinik als träge. Ich erlebe das Gegenteil: Meistens bekomme ich hier um die Ohren gehauen: Junge, was bist du noch bei uralten Steinzeittherapien, wenn das der Herr Wörmann hören würde! Entschuldigung, das meine ich jetzt ernsthaft, weil er heute Morgen der Gast war. Boah, das schreiben wir uns einmal auf. Aber es ist klar. – Okay. Jetzt habe ich noch Frau Niemann von Sanofi.

Frau Dr. Niemann (Sanofi-Aventis): Es passt sehr gut, weil ich gerne noch zwei Worte zur VENTURE-Studie sagen würde, und zwar noch einmal zu der Frage OCS-relevant. Wir haben im Dossier den AMNOG-Report der DAK von 2018 dargestellt, nach dem immer noch 76 % der schweren Asthmapatienten auf reinen Kortikosteroiden, also auf Dauertherapie mit OCS, sind. Das bedeutet, das Studiendesign ist zum jetzigen Zeitpunkt durchaus noch relevant. Ich würde gerne noch etwas zur Therapieeskalation in der VENTURE-Studie sagen. Ja, das Design war so ausgerichtet, dass man die oralen Kortikosteroide reduziert; das ist das Therapieziel und sollte das Therapieziel sein. Nichtsdestotrotz konnte man in der Studie auch die oralen Kortikosteroide wieder eskalieren, das heißt wieder hochgehen, und man sieht in der Studie, dass auch in der Placebogruppe zum Ende der Studie wieder die oralen Kortikosteroide nach oben gehen mussten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue in die Runde. Haben wir noch Fragen? – Keine mehr. Frau Garbe, Sie dürfen jetzt alles zusammenfassen, was wir in den letzten 75 Minuten diskutiert haben. – Bitte schön.

Frau Dr. Garbe (Sanofi-Aventis): Vielen Dank. – Das war heute am Nachmittag ein intensiver Austausch, den ich in der Kürze nicht zusammenfassen kann und werde. Ich fasse daher nur die für Sanofi wesentlichen Aspekte noch einmal zusammen. Dupilumab beeinflusst den Krankheitsmechanismus der Typ-2-Inflammation grundlegend und stellt somit eine wichtige neue Therapieoption dar, und zwar für jugendliche und erwachsene Patienten mit schwerem Asthma. Wir sind nach wie vor davon überzeugt, dass Patienten, deren weitere Möglichkeiten der Therapieeskalation bereits ausgeschöpft sind, von Dupilumab in besonderem Maße profitieren. Diese sehen wir insbesondere in der VENTURE-Studie, in der wir der Diskussion zum Trotz dennoch davon überzeugt sind, dass die zVT umgesetzt ist. Dupilumab weist hier insbesondere im Hinblick auf die Reduktion der OCS-Dosis, die Reduktion von Exazerbation, Verbesserung der Lungenfunktion und Asthmakontrolle einen patientenrelevanten Zusatznutzen aus. Dafür haben wir auch Daten vorgelegt.

Ich möchte abschließend noch einmal betonen, dass in der OCS-Reduktionsstudie VENTURE nahezu drei Viertel der Patienten nach 24-wöchiger Behandlung die OCS-Dosis unter die Cushing-Schwelle von 5 mg senken konnten und mehr als jeder zweite Patient sogar auf die dauerhafte OCS-Gabe verzichten konnte, was nach wie vor offenbar notwendig zu sein scheint. Das ist unserer Ansicht nach ein beachtlicher Erfolg. – Vielen Dank noch einmal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank an Sie als pharmazeutischer Unternehmer, herzlichen Dank auch an alle, die uns in dieser etwas angeheizten Diskussion Rede und Antwort gestanden haben. Wir können damit diese Anhörung beenden, und weil wir jetzt einen größeren Wechsel haben, unterbrechen wir für drei oder vier Minuten, bis die Schilder umgetauscht sind. Wir machen unsere Nachbesprechung nach dem nächsten Anwendungsgebiet. Wir machen um 15:25 Uhr weiter.

Schluss der Anhörung: 15:21 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2019-B-008-z Dupilumab

Stand: April 2019

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

Dupilumab
Als Zusatztherapie zur Behandlung des unzureichend kontrollierten schweren Asthmas

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	*siehe Übersicht II:* Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet:
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): - 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) *Hinweis:alle drei Beschlüsse nur für Erwachsene* 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.	*siehe Evidenzsynopse*

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dupilumab	Anwendungsgebiet laut positive Opinion: „Dupixent is indicated in adults and adolescents 12 years and older as add-on maintenance treatment for severe asthma with type 2 inflammation characterised by raised blood eosinophils and/or raised FeNO (see section 5.1), who are inadequately controlled with high dose ICS plus another medicinal product for maintenance treatment“
Beta-2-Sympathomimetika (inhalativ; kurzwirkend) (SABA)	
Salbutamol R03AC02 Salbutamol CT	Zur Verhütung und Behandlung von Atemwegserkrankungen mit reversibler Obstruktion, wie z. B. Asthma bronchiale oder chronische Bronchitis. Salbutamol-CT Dosieraerosol wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 bis 12 Jahren (für die Anwendung bei Kleinkindern und Kindern unter 5 Jahren siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). Hinweis: Eine längerfristige Behandlung soll symptomorientiert und nur in Verbindung mit einer entzündungshemmenden Dauertherapie erfolgen. (FI Salbutamol CT, Stand 04/2015)
Fenoterol R03AC04 Berotec N®	- Symptomatische Behandlung von akuten Asthmaanfällen. - Prophylaxe von belastungsinduziertem Asthma bronchiale. - Symptomatische Behandlung von Asthma bronchiale allergischer und nichtallergischer Ursache und/oder anderen Erkrankungen, die mit einer reversiblen Obstruktion der Atemwege einhergehen, z.B. chronisch obstruktive Bronchitis mit und ohne Lungenemphysem. Hinweis: - Sofern eine Dauerbehandlung erforderlich ist, soll stets eine begleitende antiinflammatorische Therapie erfolgen. Dosierung: Die Dosierung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung. Soweit nicht anders verordnet, gelten für Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren folgende Empfehlungen: (FI Berotec, Stand 09/2015)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Beta-2-Sympathomimetika (systemisch; kurzwirkend) (SABA)	
Reproterol R03CC14 Bronchospasmin	Zur kurzfristigen Behandlung des schweren bronchospastischen Anfalls und des Status asthmaticus. Aus Dosierung: Kinder (Säuglinge ab 3. Monat, Klein- und Schulkinder) […] (FI Bronchospasmin, Stand 02/2016)
Beta-2-Sympathomimetika (inhalativ; langwirkend) (LABA)	
Salmeterol R03AC12 Serevent® Dosier-Aerosol Serevent® Diskus	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 Blählunge (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. *Aus Dosierung: Für Erwachsene und Kinder ab 4 Jahren gelten folgende Empfehlungen:* *Serevent Dosier-Aerosol: Erwachsene: 2-mal täglich 2 Sprühstöße inhalieren. Bei stärkeren Beschwerden kann die Dosis auf Anweisung des Arztes auf 2-mal täglich 4 Sprühstöße erhöht werden. Kinder ab 4 Jahren: 2-mal täglich 2 Sprühstöße inhalieren.* *Serevent Diskus Erwachsene: 2-mal täglich 1 Einzeldosis inhalieren. Bei stärkeren Beschwerden kann die Dosis auf Anweisung des Arztes auf 2-mal täglich 2 Einzeldosen erhöht werden. Kinder ab 4 Jahren: 2-mal täglich 1 Einzeldosis inhalieren.* (FI Serevent ® Dosier-Aerosol, Stand 02/2015)
Formoterol R03AC13 Formoterol CT®	- Symptomatische Langzeitbehandlung des chronischen mäßigen bis schweren Asthma bronchiale in Kombination mit einer entzündungshemmenden Dauertherapie (z. B. Kortikosteroide). - […] Hinweis: Bisher liegen keine Hinweise darauf vor, dass Formoterol eine Behandlung mit Kortikosteroiden ersetzen kann. Bei Asthma bronchiale muss Formoterol in jedem Fall mit Kortikosteroiden zur Inhalation kombiniert werden. *Aus Dosierung: Kinder ab 6 Jahren, Jugendliche und Erwachsene (auch Ältere) gilt: Die übliche Erhaltungsdosis ist 1 Kapsel mit Pulver zur Inhalation (12 Mikrogramm) zweimal täglich.* (FI Formoterol-CT, Stand 06/2015)
Beta-2-Sympathomimetika (oral; kurz-, langwirkend)	
Terbutalin R03AC03 Aerodur	Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen), wie z.B. Asthma bronchiale, chronische Bronchitis und Blählunge (Lungenemphysem). *Aus Dosierung: Für Erwachsene und Kinder ab 5 Jahren gelten folgende Empfehlungen: […]*

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Turbohaler®	(FI Aerodur Turbohaler, Stand 05/2017)
Salbutamol R03CC02 Salbubronch®	Verhütung und Behandlung von Atemwegserkrankungen bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Monaten, die mit einer Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur einhergehen (obstruktive Atemwegserkrankungen), wie z. B. bei Asthma bronchiale, chronischer Bronchitis und Blählunge (Lungenemphysem). Hinweis SALBUBRONCH Elixier ist nur für Patienten, die nicht symptomorientiert mit inhalativen β2-Sympathomimetika behandelt werden können, geeignet. Eine Behandlung mit SALBUBRONCH Elixier sollte in Ergänzung zu einer entzündungshemmenden Dauertherapie mit Glukokortikoiden oder anderen entzündungshemmend wirkenden Substanzen erfolgen. (FI SALBUBRONCH® Elixier, Stand 02/2014)
Bambuterol R03CC12 Bambec®	Verhütung und Behandlung von Atemwegserkrankungen, die mit einer Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur 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. *Aus Dosierung: Kinder von 6 - 12 Jahren: […]* (FI Bambec®, Stand 05/2016)
Clenbuterol R03CC13 Spiropent®	Symptomatische Behandlung chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen mit reversibler Atemwegsverengung, wie z. B. Asthma bronchiale oder chronisch obstruktive Bronchitis mit und ohne Emphysem. Hinweis Spiropent Tabletten sind nicht zur symptomorientierten Behandlung des akuten Asthmaanfalls geeignet. Eine Behandlung mit Spiropent Tabletten sollte in Ergänzung zu einer entzündungshemmenden Dauertherapie mit Kortikoiden oder anderen entzündungshemmend wirkenden Substanzen erfolgen. *Aus Dosierung: Bei Kindern bis zu 12 Jahren ist im Allgemeinen wie in der nachfolgenden Tabelle angegeben zu dosieren: […]* (FI Spiropent® Tropfen, Stand 03/2014)
Clenbuterol/ Ambroxol R03CC63 Spasmo- Mucosolvan Saft®	Akute und chronische Atemwegserkrankungen, die mit spastischen Verengungen, veränderter Sekretbildung und gestörtem Sekrettransport einhergehen, insbesondere spastische Bronchitiden, Emphysembronchitiden 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. *Soweit nicht anders verordnet wird, ist bei Kindern bis zu 12 Jahren im Allgemeinen wie in der folgenden Tabelle angegeben zu dosieren:[…]* (FI Spasmo-Mucosolvan® Saft, Stand 03/2016)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Anticholinergika (inhalativ)	
Tiotropiumbromid R03BB04 Spiriva® Respimat®	[…] Asthma Spiriva Respimat ist indiziert als zusätzlicher dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator bei Patienten ab 6 Jahren mit schwerem Asthma, die im Vorjahr mindestens eine schwere Exazerbation erfahren haben (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). (FI Spiriva® Respimat®, Stand 05/2018) Kinder und Jugendliche *Asthma* Die empfohlene Tagesdosis für Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren beträgt 5 Mikrogramm Tiotropium entsprechend der Inhalation von 2 Hüben aus dem Respimat Inhalator einmal täglich zur gleichen Tageszeit. Bei Jugendlichen (12 - 17 Jahre) mit schwerem Asthma sollte Tiotropium zusätzlich zu inhalativen Kortikosteroiden (> 800 - 1600 µg Budesonid/Tag oder Äquivalent) und einem Controller, oder zusätzlich zu inhalativen Kortikosteroiden (400 - 800 µg Budesonid/Tag oder Äquivalent) und zwei Controllern angewendet werden. Bei Kindern (6 - 11 Jahre) mit schwerem Asthma sollte Tiotropium zusätzlich zu inhalativen Kortikosteroiden (> 400 µg Budesonid/Tag oder Äquivalent) und einem Controller, oder zusätzlich zu inhalativen Kortikosteroiden (200 - 400 µg Budesonid/Tag oder Äquivalent) und zwei Controllern angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Spiriva Respimat ist bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren mit mittelgradigem Asthma sowie bei Kindern unter 6 Jahren nicht erwiesen. Die derzeit verfügbaren Daten sind in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben, jedoch kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.
Inhalative Corticosteroide (ICS)	
Beclometason R03BA01 Junik® junior	Antientzündliche Therapie von Asthma bronchiale. *Aus Dosierung:* *Erwachsen: 2-mal täglich 4 – 6 Sprühstöße (entsprechend 0,4 – 0,6 mg Beclometasondipropionat/Tag).* *Jugendliche ab 12 Jahre : 2-mal täglich 4 – 6 Sprühstöße (entsprechend 0,4 – 0,6 mg Beclometasondipro pionat/Tag).* *Kinder von 5 bis 11 Jahre : 2-mal täglich 2 – 4 Sprühstöße (entsprechend 0,2 – 0,4mg Beclometasondipropionat/Tag).* (FI Junik® junior, Stand 05/2017)
Budesonid R03BA02	Zur Behandlung persistierender Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist, wie z.B. bei: - Asthma bronchiale […]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Budenid Easyhaler ®	*Aus Dosierung: Erwachsene (einschließlich ältere Personen und Jugendliche von 12 bis 17 Jahren) mit leichtem, mittelschwerem und schwerem Asthma: Die übliche Erhaltungsdosis beträgt 100 – 400 µg zweimal täglich. Bei schwerem Asthma kann die Tagesdosis zeitweise bis auf 1600 µ g, aufgeteilt auf mehrere (zwei) Dosen, erhöht, und sobald sich das Asthma stabilisiert hat, wieder reduziert werden. Kinder von 6 bis 11 Jahren: Die übliche Erhaltungsdosis beträgt 100 – 200 µg zweimal täglich. Wenn nötig, kann die Tagesdosis bis auf 800 µg, aufgeteilt auf mehrere (zwei) Dosen, erhöht, und sobald sich das Asthma stabilisiert hat, wieder reduziert werden* (FI budenid Easyhaler ®, Stand 03/2017)
Ciclesonid R03BA08 ALVESCO®	Zur Behandlung von persistierendem Asthma bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren). (FI Alvesco®, Stand 04/2016)
Fluticason R03BA05 FLUTIDE® Junior 50 Diskus®	Dauerbehandlung eines persistierenden Asthma bronchiale aller Schweregrade. Hinweis: Flutide Diskus ist nicht zur Akutbehandlung eines Asthmaanfalles geeignet. (FI Flutide®, Stand 07/2017)
Mometason R03BA07 ASMANEX®	Bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur regelmäßigen Behandlung, um anhaltendes Asthma bronchiale zu kontrollieren. (FI ASMANEX® Twisthaler®, Stand 10/2014)
Corticosteroide (systemisch, oral)	
Prednisolon, Prednisolon ratiopharm®	[…] Asthma bronchiale (DS: c-a), gleichzeitig empfiehlt sich die Verabreichung von Bronchodilatatoren. *Aus Dosierung: 2. Kinder:* *Hochdosiert: 2 – 3 mg/kg KG/Tag* *Mittlere Dosierung: 1 – 2 mg/kg KG/Tag* *Erhaltungsdosis: 0,25 mg/kg KG/Tag* (FI Prednisolon-ratiopharm®, Stand 08/2010)
Prednison, Prednison ratiopharm®	[…] Asthma bronchiale (DS: c-a), gleichzeitig empfiehlt sich die Verabreichung von Bronchodilatatoren. *Aus Dosierung: 2. Kinder* *Hochdosiert: 2 – 3 mg/kg KG/Tag* *Mittlere Dosierung: 1 – 2 mg/kg KG/Tag* *Erhaltungsdosis: 0,25 mg/kg KG/Tag*

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
	(FI Prednison-ratiopharm®, Stand 05/2017)
Weitere	
Theophyllin (systemisch) R03DA04 z.B. Theophyllin retard-ratiopharm	Bronchospasmolytikum/Antiasthmatikum Behandlung und Verhütung von Atemnotzuständen aufgrund von Verengung der Atemwege (Bronchokonstriktion) bei Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale oder mittel- bis schwergradiger obstruktiver Atemwegserkrankung (z. B. chronische Bronchitis und Lungenemphysem). *Hinweis:* *Es wird empfohlen die Dauertherapie dieser Erkrankungen mit Theophyllin in Kombination mit anderen die Bronchien erweiternden und entzündungshemmenden Arzneimitteln, wie z. B. lang wirksamen 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.* (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) – Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren): Xolair wird als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma angewendet, die einen positiven Hauttest oder in vitro Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und sowohl eine reduzierte Lungenfunktion (FEV1 < 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. – Kinder (6 bis < 12 Jahre): 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 05/2018)
Mepolizumab R03DX09 Nucala®	Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei erwachsenen Patienten Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren (siehe Abschnitt 5.1). (FI Nucala®, Stand 08/2018)
Reslizumab	CINQAERO wird angewendet als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
R03DX08 CINQAERO®	inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist (siehe Abschnitt 5.1). (FI CINQAERO®, Stand 09/2018)
Benralizumab R03DX10 Fasenra®	Fasenra® ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus lang wirksame Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist (siehe Abschnitt 5.1). (FI Fasenra®, Stand 01/2018)
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. Foster wird bei Erwachsenen angewendet. (FI Foster, Stand 12/2016)
Budesonid/ Formoterol R03AK07 DUORESP Spiromax®	DuoResp® Spiromax® wird nur bei Erwachsenen ab 18 Jahren angewendet. Zur regelmäßigen Behandlung von Asthma, bei der die Anwendung eines inhalativen Kortikosteroids und eines langwirksamen Beta-Agonisten in Kombination angezeigt ist: - bei Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und kurzwirksamen Beta-2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind, oder - bei Patienten, die bereits mit inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten in Kombination ausreichend eingestellt sind. (FI DuoResp® Spiromax®, Stand 07/2016)
Salmeterol/ Fluticason R03AK06 Viani®	Viani Diskus ist indiziert für die regelmäßige Behandlung von Asthma bronchiale, bei der die Anwendung von langwirksamem Beta2- Agonisten und inhalativem Kortikoid in Kombination angezeigt ist: – bei Patienten, die mit inhalativen Kortikoiden und kurzwirksamen Beta2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind oder – bei Patienten, die mit inhalativen Kortikoiden und langwirksamen Beta2-Agonisten ausreichend eingestellt sind. Hinweis: Die Stärke Viani 50 µg/100 µg ist nicht angezeigt bei Erwachsenen und Kindern mit schwerem Asthma bronchiale. *Aus Dosierung: Kinder ab 4 Jahren: […] Die für Kinder maximal zugelassene Dosis Fluticasonpropionat, abgegeben aus einem Viani Dosier-Aerosol, ist 100 Mikrogramm 2-mal täglich.* (FI Viani®, Stand 04/2015)
Vilanterol/ Fluticason R03AK10	Relvar Ellipta ist angezeigt für die regelmäßige Behandlung von Asthma bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, bei denen ein Kombinationspräparat (langwirksamer Beta2-Agonist und inhalatives Kortikosteroid) angezeigt ist: • Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und einer Bedarfsmedikation mit inhalativen kurzwirksamen Beta2-Agonisten nicht

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Relvar® Ellipta®	ausreichend eingestellt sind. (FI Relvar® Ellipta®, Stand 10/2016)
Kombinationspräparate: Anticholininergika/ 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. *Aus Dosierung: Für Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren gelten folgende Empfehlungen:[…]* (FI Berodual®, Stand 10/2014)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2019-B-008z (Dupilumab)

Auftrag von:	Abt. AM
Bearbeitet von:	Abt. FB Med
Datum:	13. Februar 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 3
1 Indikation 5
2 Systematische Recherche....5
3 Ergebnisse....6
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte 6
3.2 Cochrane Reviews 10
3.3 Systematische Reviews....21
3.4 Leitlinien....48
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 71
Referenzen 72
Anhang 75

Abkürzungsverzeichnis

ACQ	Asthma Control Questionnaire
AE	adverse events
AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BUD	budesonide
F	formoterol
FEV1	forciertes exspiratorisches 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
KI	Konfidenzintervall
LABA	long-acting beta2-agonists
LAMA	long-acting muscarinic antagonist
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerkmetaanalyse
OCS	orales Glucocorticosteroid
PEF	Peak expiratory flow
OCS	Orale Corticosteroide
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SABA	short-acting beta-agonist
SAE	Serious adverse events

SAL	salmeterol
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SiT	’single inhaler therapy’
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Mittelschweres bis schweres Asthma

Für Evidenzsynopse: Mittelschweres bis schweres Asthma, das mit mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden plus einem weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur 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 27.09.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, 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.

Die Recherche ergab 1317 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 24 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2017 [9].

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 06. Juli 2017 - 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 Bronchodilatatoren (LABA) mit Tiotropium und ggf. orale Corticosteroide* oder
- bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas ggf. Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Corticosteroiden und langwirksamen Bronchodilatatoren (LABA) und ggf. orale Corticosteroide* oder
- ggf. der hochdosierten inhalativen Corticosteroide und der Bronchodilatatoren (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 [10].

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. OCSa oder
- - ggf. der hochdosierten ICS und LABA mit OCSa,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, 2018 [8].

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 19. April 2018 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 23. August 2018 B2) Inkrafttreten: 24. August 2018

Fazit

1.5.8.1 Dauertherapie bei Erwachsenen

Vorrangig sollen zur Dauertherapie die folgenden Wirkstoffgruppen verwendet werden:

1. Basistherapie

- inhalative Glukokortikosteroide,

2. als Erweiterung dieser Basistherapie kommen zusätzlich zur Gabe von inhalativen Glukokortikosteroiden in Betracht:

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

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

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

G-BA, 2015 [7].

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

Zugelassene Anwendungsgebiete

Omalizumab ist zugelassen als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei:

<u>Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren)</u>

- mit schwerem persistierendem allergischem Asthma,
- die einen positiven Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und
- sowohl eine reduzierte Lungenfunktion (FEV1 < 80%) haben
- als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und

- trotz täglicher Therapie mit hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthma - exazerbationen hatten.
- Die Behandlung mit Omalizumab sollte nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-vermittelten Asthma ausgegangen werden kann.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise:

Der Therapiehinweis bezieht sich ausschließlich auf die Indikation Asthma bronchiale.

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

- schweres persistierendes allergisches Asthma,
- reduzierte Lungenfunktion (FEV1 < 80%),
- positiver Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes und vom Patienten nicht vermeidbares Aeroallergen,
- das Asthma ist IgE-vermittelt mit IgE-Werten zwischen ≥ 76 und ≤ 1500 I.E./ml vor Beginn der Behandlung,
- häufige dokumentierte Symptome während des Tages oder nächtliches Erwachen,
- trotz täglicher Therapie mit hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden (entsprechend > 1000 µg pro Tag Beclometason oder Äquivalent) und mindestens einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten als Kontroller traten
- in den letzten 12 Monaten mindestens zwei unabhängige, dokumentierte schwere Asthmaexazerbationen, die mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wurden, oder
- eine Exazerbation, die systemische Kortikosteroidgabe notwendig machte und zur Krankenhausaufnahme bzw. Notfallbehandlung führte, auf.
- das Körpergewicht liegt innerhalb der Grenzen der Dosierungstabelle also ≥ 20 kg und ≤ 150 kg.
- Nichtraucher

3.2 Cochrane Reviews

Farne HA et al., 2017 [6].

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 intheCochraneHandbook for Systematic Reviews of Interventions

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

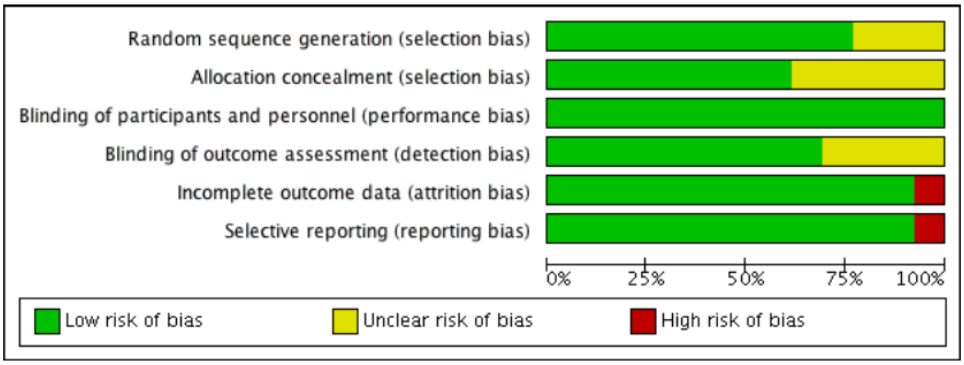
- 13 studies included in the qualitative synthesis; 12 studies included in the quantitative synthesis

Charakteristika der Population:

-

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)	№ 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 (± 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; **FEV_1** : 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)	№ 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 -p: 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	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 (± 0.1216 L) to 0.215 (± 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; **FEV_1** : 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)	№ 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 (ACQ) 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).

ACQ: Asthma Control Questionnaire; **AQLQ:** Asthma Quality of Life Questionnaire; **CI:** confidence interval; **FEV_1** : 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.

Kew KM et al., 2015 [13].

Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus addition of long-acting $beta_2$- agonists (LABA) for adults with asthma (Review)

Fragestellung

To assess the efficacy and safety of adding a LAMA to ICS compared with adding a LABA for adults whose asthma is not well controlled on ICS alone.

Methodik

Population: adults (aged 18 years or older) whose asthma is not well controlled with ICS alone

Intervention: LAMA add-on

Komparator: LABA add-on

→ Studies involving the addition of the following LAMAs at any dose:

tiotropium (Spiriva HandiHaler or Respimat);

aclidinium bromide (Eklira Genuair);

glycopyrronium bromide (Seebri Breezhaler).

→ Eligible comparison groups were randomised to receive the same dose of ICS as the intervention group, with the addition of any of the following LABAs:

formoterol 12 or 24 mcg twice daily

salmeterol 50 mcg twice daily

vilanterol 22 mcg once daily

Endpunkte:

(1) primäre Endpunkte: Exacerbations requiring oral corticosteroids; Quality of life (measured on a validated asthma scale, e.g. Asthma Quality of Life Questionnaire, AQLQ); Any serious adverse event.

(2) sekundäre Endpunkte: Exacerbations requiring hospital admission; Lung function (in particular, trough forced expiratory volume in one second (FEV1)); Asthma control (measured on a validated scale, e.g. Asthma Control Questionnaire (ACQ), Asthma Control Test); Any adverse events

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis April 2015

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 RCTs (n= 2049)

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool; geplante Sensitivitätsanalyse für die primären Endpunkte unter Ausschluss von Studien mit hohem Verzerrungspotential, nicht-publizierten Daten

Heterogenität: I^2 nach Higgins/Thompson (greater than 30% → they reported it and explored possible causes by pre-specified subgroup analysis)

→ a priori definierte Subgruppen:

Duration of therapy (six months or less, more than six months).

Corticosteroid dose (according to GINA 2014 – defined low, medium and high cut-offs).

Dose and type of LABA (e.g. formoterol 24 mcg, salmeterol 50 mcg).

Dose and type of LAMA (e.g. tiotropium HandiHaler 18 mcg, tiotropium Respimat 5 mcg).

Ergebnisse

- 4 Studien eingeschlossen

Patientencharakteristika

- Baseline characteristics, with the exception of percentagemale and mean age, were generally poorly reported across studies.Mean percentage predicted FEV1 at baseline was between 66% and 76% in the three studies reporting it (NCT00350207; NCT00565266; Rajanandh 2014; Rajanandh 2015). Mean ages were all between

- 37 and 45 years.The proportion ofmen and women was fairly balanced within studies reporting this information, and across studies the percentage of men ranged between 33% (NCT00565266) and 65% (LAMA group of Rajanandh 2014).
- All of the studies compared the LAMA, tiotropium, to salmeterol or formoterol, both used as an add-on drug to ICS. NCT01172808 and NCT01172821 were multi-arm twin trials that included separate arms for two doses of tiotropium Respimat, 2.5mcg daily and 5mcg daily.NCT00350207 used tiotropium at 5 mcg daily; NCT00565266, NCT01290874, Rajanandh 2014, and Rajanandh 2015 used tiotropium HandiHaler 18 mcg daily, but only one of these contributed data to at least one meta-analysis.

Qualitätsbewertung: several studies were given high risk of bias ratings, particularly in the blinding domains and selective reporting, and there was some uncertainty in others, mostly due to insufficient reporting. However, most of the high risk of bias judgements were associated with studies that did not contribute data to the metaanalyses.

Studienergebnisse

Comparison 1. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) add-on versus long-acting beta$_2$-agonists (LABA) add-on

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Exacerbations (oral corticosteroid)	2		Odds Ratio (Random, 95% CI)	1.05 [0.50, 2.18]
2 Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) total	4		Mean Difference (Random, 95% CI)	-0.12 [-0.18, -0.05]
3 Serious adverse events (all)	4		Odds Ratio (Random, 95% CI)	0.84 [0.41, 1.73]
4 Exacerbations (hospital)	4		Odds Ratio (Random, 95% CI)	0.72 [0.18, 2.92]
5 Trough forced expiratory volume in 1 second (FEV_1) (L)	4		Mean Difference (Random, 95% CI)	0.05 [0.01, 0.09]
6 Peak FEV_1 (L)	3		Mean Difference (Random, 95% CI)	Totals not selected
7 Trough peak expiratory flow (PEF) (L/min)	4		Mean Difference (Random, 95% CI)	5.78 [0.86, 10.71]
8 Trough forced vital capacity (FVC) (L)	3	1745	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.03 [-0.02, 0.07]
9 Peak FVC (L)	2	1483	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-0.00 [-0.04, 0.03]
10 Asthma Control Questionnaire (ACQ) total	3		Mean Difference (Random, 95% CI)	0.06 [0.00, 0.13]
11 ACQ response	2	1563	Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.91 [0.73, 1.13]
12 Adverse events AEs (all)	3	1839	Odds Ratio (IV, Random, 95% CI)	1.11 [0.92, 1.35]
13 AEs classified as asthma	3	1839	Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.95 [0.74, 1.22]

Comparison 3. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) dose head-to-head

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Exacerbations (oral corticosteroid)	1	1036	Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.69 [0.40, 1.22]
2 Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) total	2	973	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.01 [-0.09, 0.10]
3 Serious adverse events (SAEs) (all)	2	1036	Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.09 [0.47, 2.49]

Comparison 4. Sensitivity analysis excluding the cross-over trial

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Exacerbations (oral corticosteroid)	1		Odds Ratio (IV, Random, 95% CI)	Totals not selected
2 Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) total	3	1745	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-0.11 [-0.19, -0.03]
3 Serious adverse events (SAEs) (all)	3	1839	Odds Ratio (IV, Random, 95% CI)	0.79 [0.30, 2.07]

- Studies reporting exacerbations requiring OCS showed no difference between the two add-ons, but our confidence in the effect was low due to inconsistency between studies and because the confidence intervals (CI) included significant benefit of either treatment (odds ratio (OR) 1.05, 95%CI 0.50 to 2.18; 1753 participants; 3 studies);
- People taking LAMA scored slightly worse on two scales measuring quality of life (Asthma Quality of Life Questionnaire; AQLQ) and asthma control (Asthma Control Questionnaire; ACQ); the evidence was rated high quality but the effects were small and unlikely to be clinically significant (AQLQ: mean difference (MD) -0.12, 95% CI -0.18 to -0.05; 1745 participants; 1745; 4 studies; ACQ: MD 0.06, 95% CI 0.00 to 0.13; 1483 participants; 3 studies).
- some evidence support small benefits of LAMA over LABA on lung function, including on our pre-specified preferred measure trough forced expiratory volume in one second (FEV1) (MD 0.05 L, 95% CI 0.01 to 0.09; 1745 participants, 4 studies). However, the effects on other measures varied, and it is not clear whether the magnitude of the differences were clinically significant.
- More people had adverse events on LAMA but the difference with LABA was not statistically significant.

Kew KM et al., 2016 [12].

Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta$_2$-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma (Review)

Fragestellung

To assess the effects of adding a long-acting muscarinic antagonist (LAMA) to combination long-acting beta$_2$-agonists (LABA) and inhaled corticosteroids (ICS) in adults whose asthma is not well controlled by LABA/ICS

Methodik

Population:

- studies in adults (aged 18 years or older) with asthma who were taking LABA/ICS combination therapy

Intervention / Komparator:

- (1) LAMA add-on to any dose of LABA/ ICS combination therapy versus the same dose of LABA/ICS alone
- (2) LAMA versus placebo (if they required participants to be taking LABA/ICS combination therapy for inclusion in the trial)
- (3) We included studies involving the addition of the following LAMA at any dose.
- Tiotropium (Spiriva Handihaler or Respimat).
- Aclidinium bromide (Eklira Genuair).
- Glycopyrronium bromide (Seebri Breezhaler).
- (4) allowed participants to continue using additional short- or long-acting medications (e.g. salbutamol, terbutaline and ipratropium, leukotriene receptor antagonists), provided they were not part of the randomised treatment.

Endpunkte:

- primäre Endpunkte: Exacerbations requiring oral corticosteroids; Quality of life (measured on a validated asthma scale, e.g. Asthma Quality of Life Questionnaire, AQLQ); Serious adverse events (all causes)
- sekundäre Endpunkte: Exacerbations requiring hospital admission; Lung function (preferably trough forced expiratory volume in one second, or FEV_1); Asthma control (measured on a validated scale, e.g. Asthma Control Questionnaire (ACQ), Asthma Control Test); Any adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- bis Januar 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane Risk of Bias Tool; geplante Sensitivitätsanalyse für die primären Endpunkte unter Ausschluss von Studien mit hohem Verzerrungspotential, nicht-publizierten Daten und Cross-over-Studien

- Heterogenität: I^2 nach Higgins/Thompson

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 completed RCTs (n=1197)

Charakteristika der Population:

- Four studies met the inclusion criteria, one of which was withdrawn prior to enrolment (NCT02127697).The other three studies were all multicentre, parallel, double-blind, double-dummy randomised controlled trials sponsored by Boehringer-Ingelheim.

- Kerstjens 2012a and Kerstjens 2012b randomised patients to one of two groups, tiotropium Respimat at a dose of 5 µg once daily or placebo. Ohta 2014 was a three-arm study randomising people to receive one of two doses of tiotropium Respimat, 2.5 µg or 5 µg daily, or placebo.
- Inclusion criteria that were commonacross the trials were that patients were aged between 18 and 75years, diagnosed with asthma before age 40 as confirmed at screening with a range of similar lung function requirements, and had a score of at least 1.5 on the ACQ to confirm that it was symptomatic.
- The twin trials were more stringent with criteria relating to the duration and severity of asthma, requiring participants to have at least a five-year history of asthma, at least one exacerbation needing treatment with systemic glucocorticoids in the previous year, and stable high doses of LABA/ICS.
- Ohta 2014 required only a 12-week history of symptomatic asthma, and crucially that participants could be taking stablemediumdoses of ICS, “alone or in a fixed combination with a LABA, for at least four weeks”.

Qualität der Studien:

- low risk of bias across domains
  - 4 double-blind, double-dummy trials comparing LAMA to placebo, including 1197 people with asthma taking combination LABA/ICS
    - für die quanititative Analyse wurden 3 Studien eingeschlossen

Studienergebnisse:

LAMA + LABA/ICS vs LABA/ICS

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Exacerbations requiring oral corticosteroids (patients with at least one)	2	907	Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.76 [0.57, 1.02]
2 Exacerbations requiring oral corticosteroids (number per patient)	2	907	Rate Ratio (Random, 95% CI)	0.79 [0.53, 1.17]
3 Time to first exacerbation requiring oral corticosteroids	2	907	Hazard Ratio (Random, 95% CI)	0.80 [0.63, 1.01]
4 Quality of life (AQLQ)	2	907	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.09 [-0.03, 0.20]
5 Serious adverse events	3	1197	Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.60 [0.24, 1.47]
6 Exacerbations requiring hospital admission	3	1191	Risk Difference (M-H, Random, 95% CI)	-0.01 [-0.04, 0.01]
7 Lung function (change in trough FEV_1 L)	3	1191	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.07 [0.03, 0.11]
8 Lung function (change in trough FVC)	3	1191	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.07 [0.02, 0.13]
9 Asthma control (ACQ)	2	907	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-0.13 [-0.23, -0.02]
10 Asthma control (ACQ responder)	2	1192	Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.42 [0.88, 2.29]
11 Any adverse events	3	1197	Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.70 [0.52, 0.94]
12 Quality of life (AQLQ) by timeframe	2		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	Subtotals only
12.1 24-26 weeks	2	907	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.11 [-0.03, 0.24]
12.2 48-52 weeks	2	907	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.09 [-0.03, 0.20]

- People randomised to take a LAMA add-on had fewer exacerbations requiring oral corticosteroids than those continuing to take LABA/ICS alone, although the confidence intervals included no difference (OR 0.76, 95% CI 0.57 to 1.02) = moderate quality

- Over 48 weeks, 328 out of 1000 people taking their usual LABA/ICS would have to take oral corticosteroids for an exacerbation compared with 271 if they took a LAMA as well (95%CI 218 to 333 per 1000).
- Quality of life (AQLQ) was no better for those taking LAMA add-on than those taking LABA/ICS alone when considered in light of the 0.5 minimal clinically important difference on the scale (MD 0.09, 95% CI − 0.03 to 0.20)
- evidence for whether LAMA increased or decreased serious adverse events in this population was inconsistent (OR 0.60, 95% CI 0.24 to 1.47; I2 = 76%).
- high quality evidence showing benefits to lung function (trough FEV1 and FVC) and potentially small benefits to asthma control. People taking a LAMA add-on were less likely to experience non-serious adverse events.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Tiotropium add-on may have additional benefits over LABA/ICS alone to reduce the need for rescue oral steroids in people with severe asthma. The effect was imprecise, and there was no evidence for other LAMA preparations. Possible benefits on quality of life were negligible, and evidence for the effect on serious adverse events was inconsistent. There are likely to be small added benefits of tiotropium Respimat 5 µg daily on lung function and asthma control over LABA/ICS alone, and fewer non-serious adverse events. The benefit of tiotropium add-on on the frequency of hospital admission is not yet known, despite year-long trials.

Kommentare zum Review

- The studies added tiotropium Respimat to LABA/ICS therapy; however the exact LABA/ICS combination was not specified
- all of the studies were funded by industry

3.3 Systematische Reviews

Sobieraj DM et al., 2018 [20].

Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting Muscarinic Antagonists With Asthma Control in Patients With Uncontrolled, Persistent Asthma A Systematic Review and Meta-analysis

+

Sobieraj DM et al., 2018 [21].

Intermittent Inhaled Corticosteroids and Long-Acting Muscarinic Antagonists for Asthma

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 (measuredas peak, trough,andarea 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 BiasTool forRCTs

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 15 RCTs (n=7122)

Charakteristika der Population:

- All trials enrolled adults 18 years or older with the exception of 2 trials22,28 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 trials17-19,29 also included a LABA group andwere 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 from15 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 LABAas add-on therapy to inhaled corticosteroids, there was no statistically significant association of LAMA with
  - the risk of exacerbation requiring systemic corticosteroid (RR,0.87 [95% CI, 0.53 to 1.42]; RD, 0.00 [95% CI, −0.02 to 0.02])
  - in asthma worsening (RR, 1.00 [95% CI, 0.84 to 1.20]; RD, 0.00 [95% CI, −0.05 to 0.04]), or in the composite outcome including oral steroid use or increase in asthma medication (RR,0.60[95%CI,0.15 to2.42];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 LAMAgroup, 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 reportingACQ-6score, 2 trials reportingACQ-7 scores, and 2 trials reportingACQ-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 corticosteroidsandLABAwhenthe 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 12weeks 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 mseen 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).

Referenzen

17.
Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P, Pivovarova A, Engel M, Fabbri LM. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. J Allergy Clin Immunol. 2011;128(2):315-322.PubMedGoogle ScholarCrossref
18.
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
19.
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
20.
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
21.
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
22.
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
23.
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
24.
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

25.
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
26.
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
27.
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
28.
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
29.
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 LAMAwith benefitmay not be greater than that with LABA. Triple therapy was not associated with a lower risk of exacerbations.

Tian, B. P.et al., 2017 [22].

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 ofthe relevant studies and to assess the efficacy and safety of administering benralizumab on clinicai 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 articte 119], and eosinophilic asthma in two studies from one articie [20].
- Participants received intravenous benralizumab in two studies [20, 2I], 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 äs the use or increase dose ofsystemic steroids for at least three days [28-32], and one defined the criterion äs an uncontrolled Symptom after the use ofrescue albuterol or corticosteroids within 2 h, and required a visit to the emergency room [19].

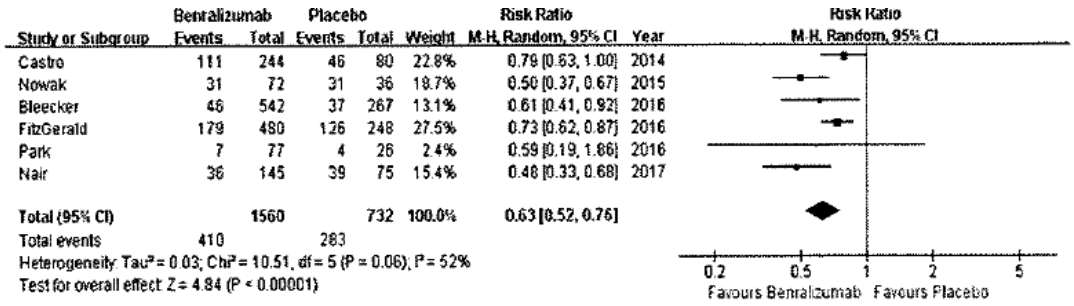


Figure 2. The effect of benralizumab versus placebo on exacerbations.

FEV1% changes from basefine

- Three studies assessed the responsiveness ofFEVl (forced expiratory volume in l sec) % of predicted value

- No significant difFercnce 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 == 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//xL 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/^L, an improvement in FEV1 after benralizumab treatment was noted in Castro et al.s study (100 mg) bu£ not in the trials conducted by FitzGerald elal. And Bleecker et al. [21, 29, 30].
- For the severe asthma, benralizumab treatment significantly increased the FEV1 at 20 weeks but not at aver the entire 28-week trial period versus placebo [31].

Asthma Control Questionnaire IACQ) 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 baseüne between the benralizumab and control groups (SMD: -0. 10, 95% CI: -0.26 to 0. 06, p = 0.22) in eosinophilic asthmatics.
- No significan£ heterogeneity was observed among the studies (I2 = 32%, f = 0.22) (Figure S2).

Asthma control and Quality ofLife Assessment (AQLQ)

- In the eosinophilic asthma subpopulations, life quaäity 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 (/2 0%, p == 0. 58).
- However, äs reported by three phase three dinical trials [29-31], health-related quality oflife 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 l ,646 patients suffered AEs in the benralizumab arms compared to 622 ofthe 847 controls in asthmatics who had a peripheral blood eosinophil count of at least 300 cells/ytL, with a RR of 1.00 (95% CI: 0. 95-1.05, p = 0.96).
- Statistical heterogeneity was not observed among the studies (/ ^ 40%, p == 0. 13).

18. Park HS, Kim MK, Imai N, Nakanishi T, Adachi M, Ohta K, et ai. A phase 2a study of benralizumab for patients with eosinophilic asthma in South Korea and Japan. Interna Arch Aller Immunol. 2016, 169(3);135-145.
19. NowakRM, ParkerJM, SilvermanRA, RoweBH, Smithline H, Khan F, et a!, A randomized trial of benralixumab, an antiinterleukin 5 receptor alpha monoclonal antibody, after aculc aslhma. Am) Emerg Med. 2015;33(1):14-20.
20. Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, Leigh R, Olivenstein R, Katial R, et ai. Effecls of benralixumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. J Allergy Clin Immunol. 2013, 132(5):1086-1096. el085.
28. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusseile GG, Bardin P, et ai. Reslizumab for inadequateiy controlled asthma with etevated blood eosinophil counts: resuks from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. Lancet Respir Med. 2015;3(5):355-366.
29. Bleecker ER, FitzGerald ;M, Chane?. P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et ai, Ef&cacy and safely of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolied with high-dosage inhaled corticosteroids and iong-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 tnal. Lancet. 2016; 388(10056); 2115-2127.
30. FitzGerald)M, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M> et ai. Benratizumab, aii anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, äs add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophiiic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebocontrolled phase 3 trial. Lanccl. 2016; 388(10056); 2128-2141.
31. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et ai. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. N Engl) 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-5Ro', 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 ofbenralizumab in asthma.

Wang F.P. et al., 2018 [24].

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 52weeks 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:

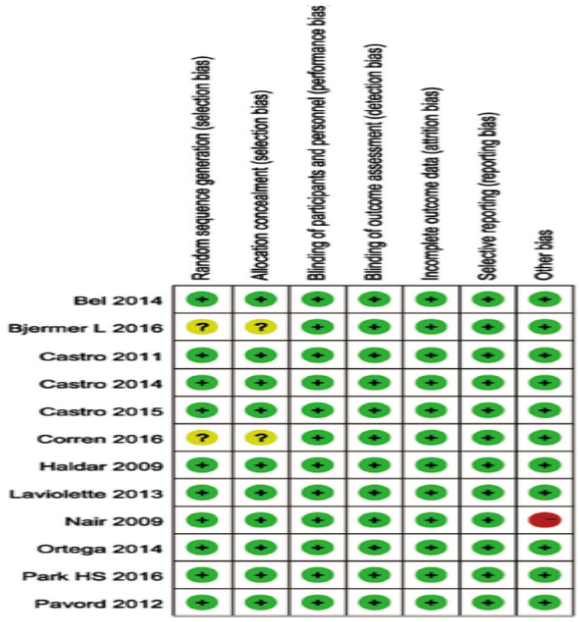


Fig. 8 Risk of bias summary of included studies

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
  - mepolizumab treatment (MD = 0.18; 95 % CI, 0.01–0.36; P = 0.04)
  - reslizumab (MD = 0.27; 95 % CI, 0.13–0.42; P < 0.001).
  - 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

7.
Haldar 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
8.
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
9.
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
10.
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
11.
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
12.
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%2814%2970201-2 CrossRefGoogle Scholar
19.
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
20.
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
21.
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
22.
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
23.
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
24.
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 [14].

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 μL 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
Bjermer 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/μL

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
Bjermer 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:

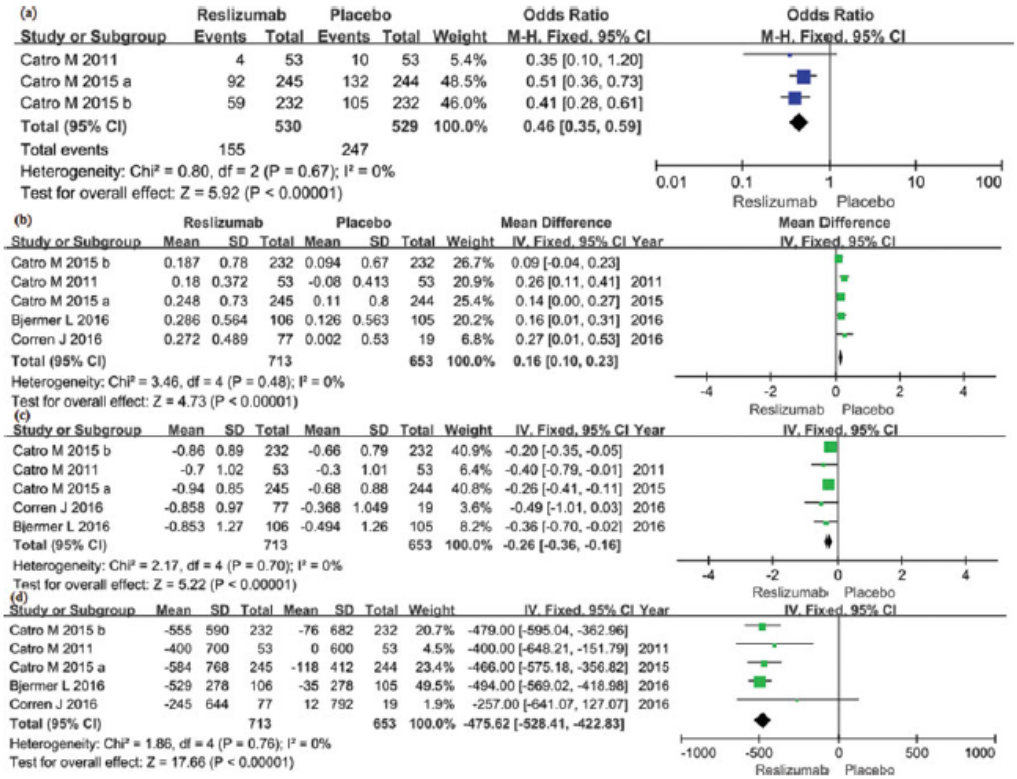


Figure 3. Forest plots showing changes in (a) asthma exacerbation, (b) FEV_1, (c) ACQ score and (d) blood eosinophil counts in the treatment studies. FEV1: a forced expiratory volume in 1 second; ACQ: Asthma Control Questionnaire; SD: standard deviation, IV: inverse variance; CI: confidence interval, 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. Bjermer L, Lemiere C,Maspero J,Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: A randomized phase 3 study. Chest. in press.

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Cockle SM et al., 2017 [5].

Comparative effectiveness of mepolizumab and omalizumab in severe asthma: An indirect treatment comparison

Fragestellung

To collect all publicly available RCTs to support an indirect treatment comparison of mepolizumab and omalizumab in severe asthma

Methodik

Bayesian network meta-analysis (Details in Appendix B). A Frequentist network meta-analysis was also conducted.

Population:

- patients ≥12 years of age, with severe asthma (patients receiving >1000 mg/day beclomethasone dipropionate equivalent plus ≥1 additional controller, and with a documented history of exacerbations).
- This population definition was then further refined to incorporate treatment eligibility for mepolizumab and omalizumab, as far as data availability allowed. Two populations were defined,
  - 1) the Overlap population, which aimed to include patients eligible for both mepolizumab AND omalizumab, and
  - 2) the Trial population, which aimed to include patients eligible for either mepolizumab OR omalizumab

Intervention:

- mepolizumab and omalizumab

Komparator:

- placebo, in addition to SoC

Endpunkte:

- Primary pre-specified endpoints were the rate of clinically significant exacerbations and the rate of exacerbations requiring hospitalization.
- Pre-specified secondary endpoints included the change from baseline in health-related quality of life (HRQoL), measured by the St George's Respiratory Questionnaire or Asthma Quality of Life Questionnaire; change from baseline in lung function (FEV_1), or postbronchodilator FEV_1, or FEV_1% predicted, or morning peak expiratory flow (PEF; L/min) when these data were unavailable; change from baseline in asthma control measured by the Asthma Control Questionnaire; and the proportion of patients with any adverse events (AEs), serious AEs (SAEs), withdrawals due to AEs or fatal AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- A systematic literature review was conducted on August 5, 2014, and updated on July 8, 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Eigene Kriterien in Anlehnung an NICE: Randomisierung angemessen, allocation concealment, Gruppen vergleichbar hinsichtlich prognostisch relevanter Faktoren, Verblindung, Unterschiede bzgl. drop-outs zwischen den Gruppen, selektives Berichten von Endpunkten, ITT-Analyse

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- The systematic literature review identified seven mepolizumab publications corresponding to three distinct RCTs and 29 omalizumab publications, corresponding to 19 distinct RCTs
- Upon application of the ITC inclusion/exclusion criteria (PICOS), of the 22 identified RCTs, one mepolizumab study (…) and three omalizumab studies (…) were eligible for inclusion in the primary ITC analysis
  - OMA: N=527
  - Mepa: N=1298

Charakteristika der Population:

Table 2
Key characteristics of double-blind, randomized controlled trials included in the ITC.

	Study duration (weeks)	Treatment arms[a]	Key inclusion criteria	Number of patients	Included in Overlap population[b] analysis	Included in Trial population[c] analysis
Mepolizumab-included studies						
MENSA [12][d]	32	• Mepolizumab 100 mg SC every 4 weeks (n = 194) • Placebo (n = 191)	• Blood eosinophil counts≥150 cells/μL at initiation of treatment or≥300 cells/μL in previous 12 months • ≥2 asthma exacerbation in previous 12 months	527	✓	✓
Omalizumab-included studies						
INNOVATE [16][d]	28	• Omalizumab administered every 2 or 4 weeks to provide dose of ≥0.016 mg/kg per IU/mL of IgE (n = 209) • Placebo (n = 210)	• Persistent allergic asthma despite high doses of corticosteroids and long-acting β_2 agonists • ≥2 asthma exacerbation (or 1 severe exacerbation) in previous 12 months	419	✓	✓
Chanez et al., 2010 [9][e]	16	• Omalizumab administered every 2 or 4 weeks as per EU prescribing information [9] (n = 20) • Placebo (n = 11)	• Persistent allergic asthma despite high doses of corticosteroids and long-acting β_2 agonists • ≥2 severe asthma exacerbations in previous 12 months	31	✓	✓
EXTRA [18][f]	48	• Omalizumab ≥0.008 mg/kg per IU/mL of IgE every 2 weeks or ≥0.016 mg/kg of IgE every 4 weeks (n = 427) • Placebo (n = 421)	• Severe allergic asthma despite high doses of corticosteroids and long-acting β_2 agonists • ≥1 asthma exacerbation in previous 12 months	848	–	✓

IgE, immunoglobulin E; ITC, indirect treatment comparison; SCS, systemic corticosteroids.
[a] For patients included in the base case meta-analysis only.
[b] Including patients potentially eligible for both mepolizumab and omalizumab.
[c] Including all patients eligible for mepolizumab regardless of their eligibility for omalizumab.
[d] Provided data for all efficacy and safety endpoints in the primary Bayesian network meta-analysis of the Overlap and Trial populations.
[e] Provided data for all safety endpoints in the primary Bayesian network meta-analysis of the Overlap and Trial populations.
[f] Provided data for exacerbations and safety endpoints in the primary Bayesian network meta-analysis of the Trial population.

Qualität der Studien:

- die 4 ausgewerteten RCTs erfüllten fast alle Qualitätskriterien

Studienergebnisse:

- Although asthma control and QoL were pre-specified as efficacy endpoints for the ITC, feasibility assessment demonstrated there was insufficient data in the included studies for endpoint analysis.
- In the Overlap population, no differences between treatments in clinically significant exacerbations and exacerbations requiring hospitalization were found, although trends favored mepolizumab.
- In the Trial population, mepolizumab treatment produced greater reductions in clinically significant exacerbations (RR: 0.63 [95% CrI: 0.45,0.89]) but not exacerbations requiring hospitalization compared with omalizumab, although the trend favored mepolizumab.
- Both treatments had broadly comparable effects on lung function, and similar tolerability profiles

9 Genetech. XOLAIR® Summary of Product Characteristics. ; 2009 (accessed May 2016) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf
12 Ortega, H.G., Liu, M.C., Pavord, I.D. et al, Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. N. Engl. J. Med. 2014;371:1198–1207.
16 Humbert, M., Beasley, R., Ayres, J. et al, Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy. 2005;60:309–316.
18 Hanania, N.A., Alpan, O., Hamilos, D.L. et al, Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. Ann. Intern. Med. 2011;154:573–582.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, this ITC compared the efficacy and tolerability of mepolizumab and omalizumab. Restrictions in terms of data availability led to a number of study limitations, which have been acknowledged and which were partially tested by additional scenarios and sensitivity analyses. These additional analyses supported the results from the primary analysis, which suggested that in patients with severe asthma eligible to receive both treatments, mepolizumab seems to be at least as efficacious as omalizumab at reducing exacerbations and improving lung function, and that the tolerability profiles of the two treatments do not seem to meaningfully differentiate.

Kommentare zum Review

- This study was funded by GlaxoSmithKline, alle Autoren sind Angestellte bei GSK
- asthma control and HRQoL could not be included in the analysis; different measures were used in the mepolizumab and omalizumab trials, preventing comparison
- differences in the length of time between clinical visits may influence patient recall of AEs, and the existence of an extension study for the mepolizumab population may have influenced the rate of withdrawals
- average patient age was greater in the mepolizumab MENSA trial (~50 years of age) than in the omalizumab INNOVATE and EXTRA trials (43e45 years of age). consequently, the number of asthma comorbidities in these patients may have differed, suggesting that the comparison of treatment AE profiles between RCTs should be interpreted with caution.

Cabon Y et al., 2017 [3].

Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: global and indirect meta-analyses of randomized placebo controlled trials

Fragestellung

Inconsistent results have been reported regarding IL-5 blockade treatment in asthma. There were no direct between-treatment comparisons.

Methodik

- A meta-analysis was first conducted to assess the efficacy of the IL-5 blockade strategy overall
- An indirect network meta-analysis was then performed to compare each anti-IL5 mAb efficacy and safety result using the Bayesian framework according to Cochrane's collaboration guidelines

Hinweis: Further eosinophilic subgroup analysis and sensitivity analysis were also conducted in case of heterogeneity.

Population:

- patients with severe asthma

Intervention:

- anti-interleukin-5 therapies (benralizumab, reslizumab and mepolizumab)

Komparator:

- Placebo (als Brückenkomparator)

Endpunkte:

- annual exacerbation rates, FEV_1 change from baseline and variations in asthma symptoms assessed by changes in the ACQ-5

Recherche/Suchzeitraum:

- from 1990 to September 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Metaanalyse: Cochrane tool / NMA: R-AMSTAR criteria were assessed to check the overall data quality

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Of the 11 clinical trials identified, 10 were considered eligible for the meta-analysis, reported in six separate publications and two publications describing two different trials each (total: 3421 patients)

Charakteristika der Population:

- The defined exacerbation and population characteristics were quite similar in the eight studies consisting of 10 trials, which involved a total of 3421 patients (59.6% females, average age 47.3 years, average BMI 28.0 kg/ m^2

Qualität der Studien:

- 7 RCTs with high quality, 3 RCTs with moderate quality

Studienergebnisse:

Metaanalyse:

- The annual exacerbation rate ratio of the three aggregated anti-IL-5 mAbs vs. placebo was 0.60 [0.50, 0.71], P < 0.01. This effect was assessed by a random effect model due to heterogeneity (I^2 = 0.61).
- The heterogeneity noted in the exacerbation rate ratios was due to the combined rate reduction in eosinophilic and non-eosinophilic 2014 Castro's studies. When these two trials were excluded, the exacerbation rate estimates based on the fixed effect model were 0.52 [0.45, 0.60] (P < 0.01, I^2 = 0).
- The FEV1 change from baseline vs. placebo was 0.09 L [0.05; 0.12], P < 0.01, using a fixed effect model (I^2 = 0.28).
- The meta-analysis indicated an overall ACQ-5 change from baseline of -0.31 [-0.41, -0.21], P < 0.01, based on a fixed effect model (I^2 = 0.11) involving seven studies only, because of missing values in three studies.

Subgruppenanalyse:

- A specific meta-analysis was performed in the eosinophilic patient subgroup (> 300 mm3/L). For this subgroup, including five studies, the annual exacerbation rate ratio was 0.57 [0.47,

0.69], P < 0.01, I2 = 0.54. FEV1 increased by 0.10 L [0.06, 0.14] (P < 0.01, I^2 = 0) in this subgroup. ACQ-5 changed by -0.33 [-0.45, -0.21] (P < 0.01, I^2 = 0.21).

Netzwerkemetaanalyse:

- Accordingly, the top three treatments with the greatest probability of being ranked first for reducing the exacerbation rate were reslizumab 3 mg/kg with P1 = 51%, followed by mepolizumab 750 mg (P1 = 22%) and mepolizumab 100 mg (P1 = 13%).
- Corresponding rate ratio reductions regarding the exacerbation rate vs. placebo were 0.46 [0.3, 0.69] for reslizumab 3 mg/kg, 0.51 [0.35, 0.77] for mepolizumab 750 mg and 0.55 [0.37, 0.83] for mepolizumab 100 mg. As expected, benralizumab 2 mg did not significantly differ from placebo.
- Regarding the asthma control questionnaire (ACQ-5) findings, benralizumab 20 mg had the greatest probability of being ranked first (mean difference vs. placebo -0.38 [-0.97, 0.18], P1 = 27%). Reslizumab 3 mg/kg (0.14 L [0.05, 0.24], P1 = 37%) had the best likelihood of being ranked first for FEV1 improvement. Regarding safety concerns, we analysed non-severe adverse events first. Benralizumab 20 mg had the greatest probability of being ranked as the safest (RR = 0.94 [0.57, 1.54], P1 = 28%), which was also in favour of the treatment. For severe adverse events, reslizumab was ranked as the best SAE reducer compared to placebo (RR = 0.81 [0.22, 3.03], P1 = 37%), again in favour of the treatment.

Subgruppenalanyse:

- In the eosinophilic subgroup, the top three drugs for exacerbation rate reduction were reslizumab 3 mg/kg with a 0.46 [0.26, 0.81] rate ratio regarding the annual exacerbation rate vs. placebo, with a probability of being the best treatment P1 = 41%.
- This treatment was followed by mepolizumab 750 mg with 0.49 [0.23, 1.02] (P1 = 27%) vs. placebo, and then mepolizumab 100 mg with a 0.54 [0.31, 0.97] (P1 = 11%) rate ratio regarding the annual exacerbation rate vs. placebo.
- On average, benralizumab 20 mg had the highest probability of being the best treatment for improving the FEV1 value (0.15L [0.30, 0.60], P1 = 29%) and decreasing the ACQ-5 score (-0.36 [-2.28, 1.56], P1 = 18%).

12 Castro M, Mathur S, Hargreave F et al Reslizumab for poorly controlled, eosinophili asthma: a randomized, placebo controlled study. Am J Respi Crit Care Med 2011; 184:1125–32.
13 Castro M, Wenzel SE, Bleecker ERet al. Benralizumab, an anti-interleuki 5 receptor a monoclonal antibody versus placebo for uncontrolled eosinophili asthma: a phase 2b randomise dose-ranging study. Lance Respir Med 2014; 2:879–90.
15 Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo- controlled, phase 3 trials. Lancet Respir Med 2015; 3:355–66.
16 Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. N Engl J Med 2014; 371:1189–97.
17 Ortega HG, Liu MC, Pavord ID et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. N Engl J Med 2014; 371:1198–207.
18 Pavord ID, Korn S, Howarth P et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2012; 380:651–9.
19 Flood-Page P, Swenson C, Faiferman Iet al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176:1062–71.
20 Haldar P, Brightling CE, Hargadon B et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. N Engl J Med 2009; 360:973–84.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, anti-IL-5 treatment had significant effects in severe asthma patients with frequent exacerbations and evidence of eosinophilic inflammation. Reslizumab appeared to be the most

effective mAb in reducing exacerbation rates and improving FEV1. Nonetheless, mepolizumab 100 mg and benralizumab 20 mg appeared to be excellent alternatives. No clear significant differences between treatments in terms of efficacy and safety were found due to the limited number of studies available.

Long-term effects, best duration of treatment and the risk of relapse after withdrawal are important issues that should be addressed in further studies. A clear definition of the satisfactory clinical response and the ideal response time for its assessment would also be warranted.

Wang F_P et al., 2016 [23].

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/referactory asthma

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

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

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

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

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.

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.

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.

Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety o benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroid Anti-Interleukin-5 Therapy for Asthma and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2016. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1 PMID: 27609408.

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. Antiinterleukin-5 therapy may therefore be beneficial as adjunct asthma therapy, particularly in severe and eosinophilic asthma.

Rodrigo GJ et al., 2016 [18].

Once-daily fluticasone furoate and vilanterol for adolescents and adults with symptomatic asthma. A systematic review with meta-analysis

Fragestellung

The objective of this systematic review was to assess the efficacy and safety of fluticasone furoate-vilanterol compared with ICS monotherapy or twice daily ICS-LABA formulations.

Methodik

Population:

- patients with asthma (12 years or older) with documented use of an ICS with or without a LABA

Intervention:

- Fluticasone furoate evilanterol

Komparator:

- ICS monotherapy or ICS-LABA twice-daily combinations

Endpunkte:

- pulmonary function (forced expiratory volume in 1 second [FEV_1] or peak expiratory flow rate [PEF]) as a primary outcome
- rescue medication use, health status (Asthma Quality of Life Questionnaire [AQLQ] total score), asthma control, number of patients with at least 1 severe asthma exacerbation (defined as a deterioration of asthma requiring the use of systemic corticosteroids for ≥3 days or a hospitalization or emergency department visit due to asthma), withdrawals,
- safety of treatment (adverse events [AEs], serious adverse events [SAEs], cardiac events, and pneumonia). A SAE was defined as any untoward medical occurrence that sometimes results in death, is life-threatening, requires inpatient hospitalization, or results in persistent or significant disability or incapacity

Recherche/Suchzeitraum:

- bis Januar 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- risk of bias assessment according to recommendations outlined in the Cochrane Handbook

Heterogenität: Statistical heterogeneity was measured by the I2 test (<25% absence, 26%-39% unimportant, 40%-60% moderate, and 60%-100% substantial).

Subruppen: a priori subgroup analysis, we explored the influence of the dose of fluticasone furoate-vilanterol (100/25 mg vs 200/25 mg once daily). Subgroups were compared using the residual Chi^2 test from the Peto odds ratios

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 RCTs (N=5.668)

Charakteristika der Population:

Characteristics of the Included Studies

Study	Duration, ek	Patients, No. (% female)	Mean age (range), y	Racial characteristics	Mean baseline FEV_1, % predicted	Primary outcome	Selected comparisons
Bateman et al[24]	24–78	2019 (67)	42 (≥12)	W, 74%; A, 11%; AA, 5%	68	Asthma exacerbations	Fluticasone furoate–vilanterol, 100/25 μg once daily, vs fluticasone furoate, 100 μg once daily
Bernstein et al[25]	12	1039 (61)	46 (≥12)	W, 88%; A, <1%; AA, <1%	68	Weighted mean FEV_1	Fluticasone furoate–vilanterol, 100/25 μg once daily, vs fluticasone furoate –vilanterol, 200/25 μg once daily, vs fluticasone furoate, 100 μg once daily
Bleecker et al[26]	12	609 (58)	40 (≥12)	W, 84%; A, 8%; AA, <1%	68	Trough FEV_1 and @weighted mean FEV_1	Fluticasone furoate–vilanterol, 100/25 μg once daily, vs fluticasone furoate, 100 μg once daily
Busse et al[27]	52	503 (63)	38 (≥12)	W, 67%; A, 25%; AA, 7%	74	AEs, SAEs Asthma exacerbations	Fluticasone furoate–vilanterol, 100/25 μg once daily, vs fluticasone furoate –vilanterol, 200/25 μg once daily, vs fluticasone propionate, 500 μg twice daily
Lin et al[28]	12	309 (59)	48 (≥12)		63	PM PEF	Fluticasone furoate–vilanterol, 200/25 μg once daily, vs fluticasone propionate, 500 μg twice daily
O'Byrne et al[29]	24	586 (59)	46 (≥12)	W, 84%; A, 9%; AA, 7%	67	Trough FEV_1 and weighted mean FEV_1	Fluticasone furoate–vilanterol, 200/25 μg once daily, vs fluticasone furoate, 200 μg once daily, vs fluticasone propionate, 500 μg twice daily
Woodcock et al[30]	24	806 (61)	43 (≥12)	W, 59%; A, 31%; AA, 10%	64	Weighted mean FEV_1	Fluticasone furoate–vilanterol, 100/25 μg once daily, vs fluticasone propionate –salmeterol, 250/50 μg twice daily

Abbreviations: A, Asian; AA, African American; AE, adverse event; ICS, inhaled corticosteroids; FEV_1, forced expiratory volume in 1 second; PEF, peak expiratory flow; SAE, serious adverse event; W, white.

Qualität der Studien:

- Qualitätsbewertung: the studies had a high methodologic quality

Studienergebnisse:

Fluticasone furoate-vilanterol vs. fluticasone furoate, 100 mg (3 Studien) (no statistical heterogeneity among studies)

- fluticasone furoate-vilanterol significantly increased the percentage of patients symptom free and reduced the use of rescue medication. Fluticasone furoate-vilanterol also reduced significantly the number of patients with at least 1 severe asthma exacerbation (9.1% vs 13.2%, NNTB ¼ 24).

- no statistical significant differences in the rate of AEs, SAEs, pneumonia, or cardiac events (1.4% vs 1.3%) among both groups

Fluticasone Furoate-Vilanterol Group vs Fluticasone Propionate, 500 mg (3 Studien[27-29])

- fluticasone furoate-vilanterol significantly increased the percentage of patients symptom free and reduced the number of patients with at least 1 severe asthma exacerbation (1.3% vs 2.4%, NNTB ¼ 88).
- No statistical difference in health status. Safety outcomes revealed no significant differences in AEs (1.4% vs 2.4%) or in the occurrence of pneumonia (0.4% vs 0.2%)
- fluticasone furoate-vilanterol group had a nonsignificant small increase in the frequency of cardiac events (6.4% vs 1.8%) compared with fluticasone propionate (Ergebnis von einer Studie[27])

Fluticasone FuroateeVilanterol, 100/25 mg, vs Fluticasone Propionatee Salmeterol, 250/50 mg (1 Studie[30])

- At 24 weeks, there were no differences in trough FEV1, asthma control, health status, and safety across both treatment groups.

[24] Bateman ED, O'Byrne PM, Busse WW, et al. Once-daily fluticasone furoate (FF)/vilanterol reduces risk of severe exacerbations in asthma versus FF alone. Thorax. 2014;69:312e319.
[25] Bernstein DI, Bateman ED, Woodcock A, et al. Fluticasone furoate (FF)/vilanterol (100/25mg or 200/25 mg) or FF (100 mg) in persistent asthma. J Asthma. 2015;52:1073e1083.
[26] Bleecker ER, Lötvall J, O'Byrne PM, et al. Fluticasone furoate-vilanterol 100-25 mg compared with fluticasone furoate 100 mcg in asthma: a randomized trial. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014;2:553e561.
[27] Busse WW, O'Byrne PM, Bleecker ER, et al. Safety and tolerability of the novel inhaled corticosteroid fluticasone furoate in combination with the b2 agonist vilanterol administered once daily for 52 weeks in patients 12 years old with asthma: a randomised trial. Thorax. 2013;68:513e520.
[28] Lin J, Kang J, Lee SH, et al. Fluticasone furoate/vilanterol 200/25 mg in Asian asthma patients: a randomized trial. Respir Med. 2015;109:44e53.
[29] O'Byrne PM, Bleecker ER, Bateman ED, et al. Once-daily fluticasone furoate alone or combined with vilanterol in persistent asthma. Eur Respir J. 2014;43:773e782.
[30] Woodcock A, Bleecker ER, Lötvall J, et al. Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol combination in adult and adolescent patients with persistent asthma: a randomized trial. Chest. 2013;144:1222e1229.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, according to the data from this systematic review, the use of once-daily fixed fluticasone furoate-vilanterol combination revealed a slight increase in terms of lung function compared with ICS monotherapy (fluticasone furoate and fluticasone propionate). However, the significance of advantages in other outcomes was unclear. The lack of therapeutic advantage and a trend toward an increased risk of cardiac events do not support the use of fluticasone furoate-vilanterol, 200/25 µg, and require close and careful monitoring. Future studies should focus on comparison of fluticasone furoate-vilanterol and other combination therapies for safety and efficacy in larger and racially diverse cohorts and studies conducted for a longer duration.

Rodrigo GJ et al., 2015 [17].

What Is the Role of Tiotropium in Asthma? A Systematic Review With Meta-analysis

Fragestellung

The aim of this systematic review was to assess the efficacy and safety of tiotropium in patients with asthma.

Methodik

Population:

- adults and adolescents aged >12 years with symptomatic stable asthma of any severity and receiving inhaled corticosteroids (ICSs) or an ICS plus long-acting b 2 -agonist (LABA)

Intervention:

- tiotropium

Komparator:

- any treatment

Endpunkte:

- primäre Endpunkte: FEV_1 and morning and evening peak expiratory flow (PEF)
- sekundäre Endpunkte: rescue medication use (puffs/d), asthma symptom-free days per week, quality of life (Mini-Asthma Quality of Life Questionnaire [AQLQ] total score), asthma control (Asthma Control Questionnaire 7 [ACQ-7] total score), ACQ-7 responder rate determined by the percentage of patients with an improvement (decrease) in the ACQ-7 total score of at least 0.5 points, asthma exacerbations (number of patients with one or more episodes that required the use of systemic corticosteroids), withdrawals (total and due to AEs), and safety (AEs and serious adverse events [SAEs]) as secondary outcomes

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, Embase, CINAHL, Scopus, and CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) September 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane Risk of bias tool

- Heterogenität: I^2 test (≤25%, absent; 26%-39%, unimportant; 40%-60%, moderate; 60%-100%, substantial).

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 RCTs (n=4966)

Charakteristika der Population:

- The selected studies were grouped into three treatment protocols:
  - (1) tiotropium OD as add-on to ICS in patients with mild to moderate asthma, 6,18,21-28
  - (2) tiotropium OD added to ICS vs bid LABA plus ICS in patients with moderate asthma, 6,18,26,27
  - (3) tiotropium OD as add-on to LABA plus ICS vs LABA plus ICS in patients with severe asthma. 4,19,20
- Severity was determined according GINA (Global Initiative for Asthma) criteria. 2
- Th e duration of studies ranged between 4 and 52 weeks.
- Only one study was not sponsored by a pharmaceutical company. 6

Qualität der Studien:

- All but one of the studies showed a low risk of bias in the six items of the Cochrane instrument; the one study 4 had an unclear sequence generation, and concealment was judged to have a high risk of bias.

Studienergebnisse:

- Tiotropium Plus ICS vs LABA Plus ICS (4 Studien)
  - All included patients with moderate asthma
  - Tiotropium significantly improved morning PEF more than LABA, although the magnitude of the increase was small (6.6 L/min).
  - no significant difference in evening PEF between groups
  - no significant differences in peak and trough FEV 1
  - On the contrary, patients receiving LABA experienced a significant reduction in the use of rescue medication (-0.2 puffs/d) and an improved AQLQ total score (0.12 units) but without reaching the MCID.
  - no significant differences in asthma symptom-free days; ACQ-7 total score and responder rate; number of patients with at least one asthma exacerbation; and withdrawals, AEs (67.6% vs 72.8%), and SAEs (1.9% vs 2.5%).
- Tiotropium as Add-on to LABA Plus ICS (3 Studien)
  - in symptomatic patients with severe asthma
  - Tiotropium as add-on to LABA plus ICS was associated with signifi cant improvements in morning and evening PEF (16 [P< .0004] and 20 L/min [P< .00001], respectively), heterogeneity among studies was moderate, and there was no evidence of systematic bias (P = .15 and P = .68).
  - triple therapy increased peak and trough FEV_1 significantly by a magnitude of 120 and 80 mL, respectively, compared with LABA plus ICS
  - combination of tiotropium, LABA, and ICS resulted in significant increases in AQLQ and ACQ-7 total scores, they did not reach the MCDI.
  - tiotropium showed a greater likelihood of achieving an MCID in ACQ-7 score (58.1% vs 45.1%), with an NNTB of 8.
  - Triple therapy showed a significant reduction in the number of patients who experienced at least one asthma exacerbation (18.2% vs 24.0%), with an NNTB of 17. no significant differences between groups in the remainder of outcomes.

TABLE 4] Tiotropium as Add-on to ICS Plus LABA vs ICS Plus LABA on Asthma Outcomes (Severe Asthma)

Outcome	Studies[a]	No.	Estimate	Effect (95% CI)	I^2 % (P Value)
FEV_1 peak (change from baseline) L	4, 19, 20[1], 20[2]	1,169	MD	0.12 (0.09 to 0.16)	26 (.00001)
FEV_1 trough (change from baseline) L	19, 20[1], 20[2]	1,119	MD	0.08 (0.04 to 0.11)	20 (.00001)
Rescue medication use, puffs/d	20[1], 20[2]	912	MD	−0.16 (−0.44 to 0.13)	0 (.28)
AQLQ (change from baseline)	4, 19, 20[1], 20[2]	1,169	MD	0.12 (0.05 to 0.18)	26 (.003)
ACQ-7 (change from baseline)	20[1], 20[2]	912	MD	−0.20 (−0.25 to −0.09)	73 (.98)
ACQ-7 (responder rate)	20[1], 20[2]	907	RR	1.29 (1.13 to 1.46)	0 (.0001)
			NNTB	8 (5 to 15)	
No. patients with at least one episode of asthma exacerbation	19, 20[1], 20[2]	1,119	RR	0.70 (0.53 to 0.94)	0 (.02)
			NNTB	17 (9 to 99)	
Total withdrawals	19, 20[1], 20[2]	1,119	RR	0.96 (0.64 to 1.44)	22 (.85)
Withdrawals due to worsening asthma	19, 20[1], 20[2]	1,119	RR	0.55 (0.18 to 1.66)	0 (.29)
Any AE	19, 20[1], 20[2]	1,119	RR	0.77 (0.59 to 1.01)	15 (.06)
SAE	19, 20[1], 20[2]	1,119	RR	0.71 (0.32 to 1.55)	55 (.39)

See Table 1-3 legends for expansion of abbreviations.
[a]20[1], 20[2] = trials 1 and 2 from Kerstjens et al.[20]

4. Fardon T, Haggart K, Lee DKC, Lipworth BJ . A proof of concept study to evaluate stepping down the dose of fl uticasone incombination with salmeterol and tiotropium in severe persistent asthma . Respir Med . 2007 ; 101 (6): 1218 - 1228 .
6 . Peters SP , Kunselman SJ , Icitovic N ,et al ; National Heart, Lung, and BloodInstitute Asthma Clinical ResearchNetwork . Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma . N Engl J Med . 2010 ; 363 (18): 1715 - 1726
18 . Bateman ED , Kornmann O , Schmidt P , Pivovarova A , Engel M , Fabbri LM . Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma . J Allergy Clin Immunol . 2011 ; 128 (2): 315 - 322 .
19 . Kerstjens HAM, Disse B, Schröder-Babo W, et al . Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial . J Allergy Clin Immunol . 2011 ; 128 (2): 308 - 314 .
20 . 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 .
21 . Clinical trials. BI Trial No.: 205.464 Boehringer Ingelheim website. http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/ results/205/205.464_U13-2279-01.pdf . Accessed on May 10, 2014.
22 . Clinical trials. BI Trial No.: 205.420. Boehringer Ingelheim website. http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/ com_EN/results/205/205.420_U12-2227- 01-DS.pdf . Accessed on May 10, 2014.
23 . Vogelberg C, Engel M, Moroni-Zentgraf P et al . Tiotropium in asthmatic adolescentssymptomatic despite inhaled corticosteroids:A randomised dose-ranging study .Respir Med . 2014 ; 108 (9): 1268 - 1276 .24 . Beeh KM, Moroni-Zentgraf P, Ablinger O,et al . Tiotropium Respimat in asthma: adouble-blind, randomised, dose-ranging study in adult patients with moderate asthma . Respir Res . 2014 ; 15 : 61 .
25 . Clinical trials. BI Trial No.: 205.442. Boehringer Ingelheim website. http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/ com_EN/results/205/205.442_U13-1003-01.pdf . Accessed on May 10, 2014.
26 . Clinical trials. BI Trial No.: 205.418.Boehringer Ingelheim website. http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/ results/205/205.418_c02036039-03.pdf . Accessed on May 10, 2014.
27 . Clinical trials. BI Trial No.: 205.419 Boehringer Ingelheim website. http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/ results/205/205.419_c02036086-05.pdf .Accessed on May 10, 2014.
28 . Clinical trials. BI Trial No.: 205.444.Boehringer Ingelheim website. http://trials.boehringer-ingelheim.com/content/dam/internet/opu/clinicaltrial/com_EN/ results/205/205.444_c01846621-02.pdf Accessed on September 8, 2014.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Tiotropium resulted noninferiorly to salmeterol and superiorly to placebo in patients with moderate to severe asthma who were not adequately controlled by ICS or ICS/ salmeterol. Major benefits were concentrated in the increase in lung function and in the case of patients with severe asthma, in the reduction of exacerbations.

In conclusion, this systematic review suggests that tiotropium is noninferior to salmeterol and superior to placebo in patients with moderate to severe asthma

Major benefits are concentrated in lung function and, in patients with severe asthma, an increase in control and a decrease in exacerbations. Thus, tiotropium might be an alternative to LABA in patients with mild to moderate asthma whose symptoms are not well controlled by ICS alone or as an add-on therapy in patients with severe asthma not controlled with available medications, including ICS plus LABA

Kommentare zum Review

- Patientenpopulation umfasst u.a. Studien mit Patienten ab 12 Jahren
- Beide Autoren haben Interessenkonflikte

3.4 Leitlinien

Bundesärztekammer (BÄK), 2018 [1].

Nationale VersorgungsLeitlinie 3. Auflage, 2018 Asthma – Langfassung

+

Bundesärztekammer (BÄK), 2018 [2].

Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma: Leitlinienreport; 3. Auflage [online].

Leitlinienorganisation/Fragestellung

die 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

Primär werden die Mitgliedsgesellschaften der AWMF, die in den jeweiligen Themenbereichen aktiv sind sowie die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) angesprochen. Zusätzlich werden Patientenvertreter nach einem festgelegten Verfahren eingeladen. Die Repräsentativität der Leitliniengruppe zur Entwicklung der NVL wird in der Auftaktsitzung durch die Leitlinien-gruppe geprüft.

Die Koordination der NVL-Entwicklung obliegt dem ÄZQ. Jede neue NVL und jede Überarbeitung einer NVL wird bei der AWMF angemeldet.

Die Recherche kann abhängig von der Fragestellung, den vorhandenen Ressourcen und der Evidenzlage auf drei verschiedenen Ebenen (Leitlinien, Aggregierte Evidenz, Primärliteratur) erfolgen.

Die systematische Berücksichtigung der Evidenz zur Formulierung und Graduierung der Empfehlungen orientiert sich an GRADE. Für die endgültige Formulierung und Graduierung von Empfehlungen bei einer Präsenzveranstaltung wurde die Technik des Nominalen Gruppenprozesses

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:

- Cochrane, Medline
  - Wirksamkeit und Sicherheit von Anti-IL-5-Antikörpern bei Patienten mit Asthma 28.03.2017
  - Wirksamkeit und Sicherheit von Benralizumab 26.04.2018
- Reviews: 26.03. 2016

- Leitlinien: bis 29.01.2016

LoE

- 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) [8]

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 corticoidsteroidpflichtige 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

Medikamentöses Stufenschema | ERWACHSENE

	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Stufe 4	Stufe 5
Langzeittherapie	– ICS niedrigdosiert	– ICS niedrigdosiert	– ICS niedrigdosiert + LABA (bevorzugt) oder – ICS mitteldosiert	– ICS mittel- bis hochdosiert + LABA (bevorzugt) oder – ICS mittel- bis hochdosiert + LABA + LAMA*	– ICS in Höchstdosis + LABA + LAMA*
					– Vorstellung bei einem in der Behandlung von schwerem Asthma erfahrenen Pneumologen und – Anti-IgE- oder Anti-IL-5-(R)-Antikörper
Alternativen in begründeten Fällen:					
	– ICS niedrigdosiert	– LTRA	– ICS niedrigdosiert + LAMA* oder – ICS niedrigdosiert + LTRA	– ICS mittel- bis hochdosiert + LABA + LTRA oder – ICS mittel- bis hochdosiert + LAMA*	– OCS (zusätzlich oder alternativ)
Bedarfstherapie	– SABA		– SABA oder – Fixkombination aus ICS und Formoterol, wenn diese auch die Langzeittherapie darstellt		

Asthmaschulung, Allergie-/Umweltkontrolle, Beachtung von Komorbiditäten

Spezifische Immuntherapie (bei gegebener Indikation)

Im Stufenschema werden zur besseren Übersicht übergeordnete Arzneimittelkategorien und keine einzelnen Präparate genannt. Nicht alle Präparate und Kombinationen sind für die jeweilige Indikation zugelassen (siehe Fachinformationen), teilweise handelt es sich um einen Off-Label-Use (siehe Kapitel 4 Medikamentöse Therapie).

* aus der Gruppe der LAMA ist Tiotropium für die Behandlung des Asthmas zugelassen (Stand: September 2018)

ICS: Inhalative Corticosteroide, IgE: Immunglobulin E, IL-5: Interleukin 5, LABA: Langwirkende Beta-2-Sympathomimetika, LAMA: Langwirkende Anticholinergika, LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, OCS: Orale Corticosteroide, SABA: Kurzwirkende Beta-2-Sympythomimetika

4.2 Allgemeine Therapieprinzipien innerhalb des Stufenschemas

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4-3 Ein geringer Bedarf an kurzwirkenden Beta-2-Sympathomimetika (SABA) ist ein wichtiges Ziel und ein Kriterium für den Erfolg der Therapie.	**Statement**
4-4 | ERWACHSENE Die Therapie mit inhalativen Corticosteroiden (ICS) soll bei Erwachsenen in den Therapiestufen 2 bis 5 die Basis der Langzeittherapie sein.	⇑⇑

Therapieintensivierung

4-10 Bei unkontrolliertem Asthma soll eine Intensivierung der Therapie den Stufenschemata folgend empfohlen werden.	⇑⇑
4-11 Bei teilweise kontrolliertem Asthma sollte eine Intensivierung der Therapie den Stufenschemata folgend erwogen werden.	⇑
4-12 Nach einer Intensivierung der Langzeittherapie gemäß Stufenschema soll die Asthmakontrolle innerhalb von drei Monaten überprüft werden.	⇑⇑

Empfehlungen zu Stufe 4

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

Eine systematische Übersichtsarbeit [107] verglich die Kombinationstherapie von ICS plus LABA mit einer Dreifachkombination aus ICS, LABA und langwirksamen Anticholinergika (LAMA). Exazerbationen, die mit OCS be-handelt werden mussten, traten bei Patienten, die die Dreifachkombination erhielten, seltener auf (271/1 000 vs. 328/1 000). Der Unterschied war jedoch nicht signifikant (OR 0,76 (95% KI 0,57; 1,02); I^2 = 1%, 2 RCTs, n = 907, Datenqualität moderat). Ebenfalls nicht signifikant waren die Unterschiede im Gruppenvergleich hinsichtlich der Lebensqualität, der schweren unerwünschten Effekte und der Exazerbationen, die eine Hospitalisierung erforder-lich machten. Die Asthmakontrolle, erhoben mit dem Asthma-Control-Questionnaire (ACQ-9), war zugunsten der Dreifachkombination verbessert (MD -0,13 (95% KI -0,23; -0,02); I^2 = 0%, n = 907, 2 RCTs, Datenqualität hoch). Zudem waren jegliche unerwünschte Effekte bei Erhalt der Dreifachkombination seltener (OR 0,70 (95% KI 0,52; 0,94); I^2 = 0%, 3 RCTs, n = 1 197, Datenqualität hoch). [107]

Die Autoren sehen eine additive Behandlung mit LAMA zu einer bereits bestehenden Medikation aus ICS in mitt-lerer 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 3.1 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 vor-liegen oder unerwünschte Wirkungen bei deren Anwendung auftreten, empfehlen die Autoren auch die Kombina-tion aus ICS mittel- bis hochdosiert, LABA und LTRA oder ICS mittel- bis hochdosiert und LAMA. In der systema-tischen Recherche wurden keine Metaanalysen identifiziert, die die Wirksamkeit und Sicherheit der Dreifachkom-bination evaluierten.

Empfehlung zu Stufe 5

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4-32 | ERWACHSENE Die Indikation zur Therapie mit monoklonalen Antikörpern sollte erst gestellt werden, wenn selbst unter dreimonatiger maximaler inhalativer antiobstruktiver Kombinationstherapie mit einem ICS in Höchstdosis, einem LABA und einem LAMA (Tiotropium) keine Asthmakontrolle erreicht wird.	⇑

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 er-achten sie es als notwendig, dass die in der Empfehlung 4-32 genannte Dreifachkombination mit ICS höchstdo-siert (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.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4-33 | 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.	⇑⇑

Im Cochrane-Review von Normansell et al. [115] senkte Omalizumab während der kontinuierlichen Corticostero-idgabe das Risiko für eine oder mehr Exazerbationen im Vergleich zu Placebo (OR 0,55 (95% KI 0,46; 0,65); I^2 = 50%, 10 RCTs, n = 3 261, moderate Datenqualität) und die Häufigkeit von Hospitalisierungen (OR 0,16 (95% KI 0,06; 0,42); I^2 = 0%, 4 RCTs, n = 1 824, moderate Datenqualität). Bei schwererer Erkrankung war der Effekt von Omalizumab hinsichtlich der Exazerbationen nicht mehr signifikant [115].

Die Daten zur Sicherheit wurden für die steroidstabile und die Ausschleichphase gemeinsam ausgewertet [115]. Schwere unerwünschte Wirkungen waren in der Gruppe der mit Omalizumab behandelten Patienten weniger wahrscheinlich (OR 0,72 (95% KI 0,57; 0,91); I^2 = 7%, 15 RCTs, n = 5 713, Datenqualität moderat). Hinsichtlich jeglicher unerwünschter Wirkungen und Mortalität ergab sich kein Unterschied. Reaktionen an der Injektionsstelle waren unter Omalizumab höher (OR 1,72 (95% KI 1,33; 2,24); I^2 = 42%; 9 RCTs, n = 3 577, Datenqualität mode-rat). [115]

Die gepoolten Auswertungen von Daten aus Studien mit einer Dauer von 52 bis 60 Wochen von Lai et al. zeigten ähnliche Tendenzen für die oben genannten Endpunkte [118].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4-34 | 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.	⇑

Im Vergleich zu Placebo senkte die subkutanen Gabe von Mepolizumab in einem Studienzeitraum von 32 Wo-chen (MENSA) die Rate klinisch relevanter Exazerbationen (0,83 vs. 1,74; Rate Ratio 0,47 (95% KI 0,35; 0,63); 1 RCT, n = 385, Datenqualität moderat) und die Anzahl der Exazerbationen, die das Aufsuchen einer Notaufnahme oder eine Hospitalisierung nach sich zogen [122]. Des Weiteren verbesserten sich die Lebensqualität und die Symptome signifikant, letztere allerdings nicht klinisch relevant [122].

Ein RCT (SIRIUS) [123] mit 135 Teilnehmern berichtet, dass durch die subkutane Applikation von Mepolizumab über einen Zeitraum von 24 Wochen im Vergleich zu Placebo mehr OCS eingespart werden konnten (OR 2,39 (95% KI 1,25; 4,56)). Auch die jährlich Exazerbationsrate verbesserte sich durch Mepolizumab trotz der OCS-Reduktion (Rate Ratio 0,68 (95% KI 0,47; 0,99) [123]. Die niedrige Fallzahl und die fehlende Verblindung der Er-gebnisevaluation stellen allerdings ein Risiko für eine Verzerrung dar.

Die Phase-III-Studie von Corren et al. [125] prüfte die Abhängigkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von Reslizu-mab von der Eosinophilenzahl im Blut bei Patienten der Altersgruppe von 18 bis 65 Jahren über einen Zeitraum von 16 Wochen. Bei der Ausgangserhebung wiesen 20% der eingeschlossenen Patienten eine Eosinophilenzahl ≥ 400/µl auf. Eine klinisch relevante Verbesserung der Asthmakontrolle, gemessen mit dem ACQ-7, war unter Reslizumab häufiger als in der

Placebogruppe. Je höher die Eosinophilenzahl war, desto deutlicher war die Ver-besserung der Asthmakontrolle. Die Fallzahl für diese Subgruppenanalyse war jedoch gering und die Power der Studie genügte nicht, um repräsentative Ergebnisse zu generieren. [125]

Gestützt werden die Aussagen von Corren et al. [125] durch eine weitere Phase-III-Studie [126], bei der eine mindestens einmalige Erhöhung der Eosinophilenzahl auf ≥ 400/µl eines der Einschlusskriterien war. Untersucht wurden die Dosierungen 0,3 mg/kg Körpergewicht (KG) und 3,0 mg/kg KG im Vergleich zu Placebo. Sowohl die Asthmasymptome als auch die Asthmakontrolle, erhoben mit dem ACQ, verbesserten sich in beiden Interventi-onsgruppen im Vergleich zu Placebo. Die Verbesserung der Lebensqualität, gemessen mit dem AQLQ, wurde nur bei der höheren Dosierung ersichtlich, war jedoch klinisch nicht relevant (delta of least square mean 0,359 (95% KI 0,047; 0,670). [126] Die Qualität der Studie ist durch ein unklares Risiko für Selektionsbias, Performance bias, Detection bias und ein hohes Risiko für Attrition bias limitiert.

Die subkutane Anwendung von Benralizumab bei schwerem Asthma wurde in zwei Phase-III-Studien (SIROCCO und CALIMA) untersucht, die sehr ähnliche Studiendesigns, jedoch leicht differierende Beobachtungszeiträume hatten [127,128]. In der Studie CALIMA führte die subcutane Gabe von Benralizumab im 4-Wochen-Intervall (Rate Ratio 0,64 (95% KI 0,49; 0,85) und im 8-Wochen-Intervall (Rate Ratio 0,72 (95% KI 0,54; 0,95)) über einen Zeitraum von 56 Wo-chen im Vergleich zu Placebo zur Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate [127]. In der Studie SIROCCO führte die subcutane Gabe von Benralizumab im 4-Wochen-Intervall (Rate Ratio 0,55 (95% KI 0,42; 0,71) und im 8-Wochen-Intervall (Rate Ratio 0,49 (95% KI 0,37; 0,64)) über einen Zeitraum von 48 Wochen im Vergleich zu Placebo zur Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate [128]. Die Asthmasymptome verbesserten sich im Vergleich zu Placebo in beiden Studien nur in der Gruppe der im 8-Wochen-Intervall behandelten Patienten [127,128]. Unklar bleibt, ob die Ergebnisevaluation in den Studien ver-blindet erfolgte.

Eine weitere Phase-III-Studien (BISE) untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Benralizumab im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit mildem bis moderatem Asthma: Hier ergaben sich hinsichtlich des Symptomscores und der asthmabezogenen Lebensqualität keine signifikanten Unterschiede zwischen der Interventions- und der Placebogruppe [129].

Überdies untersuchte die Studie ZONDA [130] den corticosteroidsparenden Effekt von Benralizumab über einen Zeitraum von 28 Wochen. Die Chance einer Reduktion von OCS war bei der Gabe von Benralizumab im 4-Wochen-Intervall OR 4,09 (95% KI 2,22; 7,57) und im 8-Wochen-Intervall OR 4,12 (95% KI 0,22; 7,63) höher als bei der Gabe von Placebo [130].

Ein Wirksamkeitsvergleich zwischen den einzelnen monoklonalen Antikörpern wurde in der systematischen Re-cherche nicht identifiziert.

Zu Sicherheitsaspekten von Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab stehen bisher nur die Zulassungsstu-dien bzw. teilweise deren Verlängerungen zur Verfügung. In einigen Studien floss der nicht näher bzw. ungenau definierte Endpunkt „Verschlechterung des Asthmas“ als unerwünschte Wirkung ein: Hier blieb meist unklar, ob zum Beispiel auch die Effektivitätsendpunkte Exazerbationen oder Symptome mit ausgewertet wurden [123–126]. Teilweise wurde in den identifizierten Studien ersichtlich, dass es sich dabei auch um Exazerbationen handelt [127–130,139]. Vor diesem Hintergrund lassen sich ähnliche oder erhöhte Raten an unerwünschten und schwe-ren unerwünschten Nebenwirkungen in der Placebogruppe erklären [122–130].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4-38 | 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 verschie-denen Therapieoptionen der vorherigen Stufe sowie zusätzlich monoklonaler Anti-körper (sofern indiziert und wirksam) unzureichend.	⇓⇓

Auch wenn zum aktuellen Zeitpunkt nur begrenzte Langzeiterhebungen für die Sicherheit der verschiedenen monoklonalen Antikörper vorliegen (siehe Empfehlun-gen 4-33, 4-34 bis 4-37), 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.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2017 [16].

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.

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

Treatment in patients not on regular preventers

Review question: What is the clinical and cost effectiveness of using ICS + LABA as preventer and reliever therapy compared to using ICS + LABA as preventer and a SABA as reliever therapy?

20. 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.

21. 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).

22. 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 regimen10 with a paediatric low maintenance ICS dose. Ensure that the child or young person is able to understand and comply with the MART regimen.

23. If asthma is uncontrolled in children and young people (aged 5 to 16) on a MART regimen11 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).

Quality of the clinical evidence:

The quality of the evidence ranged from High to Very Low quality. The majority of the evidence was either Moderate or High quality.

There was limited evidence regarding the total steroid dose, with only one study, one of the smaller studies, reporting this particular outcome.

The committee noted that 2 of the studies163 ,185 compared MART versus ICS + LABA as maintenance and SABA as reliever where the doses were in the same category (i.e. low dose ICS + LABA) but there were differences in precise dosing or within class drug choice. The conclusions of these studies were similar to the overall body of evidence.

Review question: What is the most clinically and cost-effective drug (class or combination of drug classes) for the management of children, young people and adults with asthma who are currently taking optimal preventer therapy beyond ICS low dose when this fails to provide adequate control?

24. 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.

Quality of the clinical evidence:

The quality of the evidence for this review ranged from Very Low to High quality. The majority of the evidence was either Low or Moderate quality. Most of the studies compared adding a new agent or increasing ICS dose against continuing on previous treatment with or without a placebo. The majority of the evidence was in people uncontrolled on ICS moderate dose. None of the evidence addressed the addition of treatment in people uncontrolled on ICS and LTRA.

Studies were found in which the baseline population were on treatment not recommended by the committee in this guideline. This included studies in people who were using a high or moderate dose ICS (without first adding in a LABA or LTRA). The committee included this population as it represents a group who are uncontrolled despite preventer treatment beyond the first line of low dose ICS, and because there will be patients currently on this treatment.

Trade-off between clinical benefits and harms

Uncontrolled on ICS moderate dose, adults

Possible interventions identified in the evidence at this stage included the addition of a LABA, addition of a LABA and conversion to MART, increasing ICS dose, addition of an LTRA, addition of a LAMA and addition of a theophylline. Any one of the additional preventers could be accompanied by an increase or decrease in steroid dose simultaneously.

Consistent with the review of interventions for those uncontrolled on ICS low dose, the addition of a LABA appeared to have the greatest benefit for critical outcomes like severe exacerbations. Again consistent with the previous review there was little difference between addition of a LABA and addition of an LTRA when compared directly, although the addition of an LTRA had less benefit than addition of a LABA when compared to continuing on ICS moderate dose. Consistent with the evidence in the population uncontrolled on ICS + LABA, the use of MART appeared to have clinically important benefits over ICS + LABA + SABA when required.

Uncontrolled on ICS high dose, adults

Possible interventions identified in the evidence at this stage included the addition of a LABA, addition of a LABA and conversion to MART and addition of an LTRA. Any one of the additional preventers could be accompanied by a change in steroid dose.

There was evidence of a clinically important benefit of addition of LABA compared to continuation on ICS high dose in terms of reliever medication use. The direct comparison between addition of LABA and conversion to MART as opposed to just addition of LABA showed a clinically important benefit for MART in terms of severe exacerbations

---

Global Initiative for Asthma (GINA), 2018 [11].

GINA – Global Initiative for Asthma

Global strategy for asthma management and prevention; updated 2018

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

- LL-Committee: members are recognized leaders in asthma research and clinical practice with the scientific expertise
- Jährliches Update der LL
- Vor jedem Treffen des LL-Committee: PubMed search is performed for the previous year using filters established by the Committee
- After initial screening by the Program Director and Chair of the Science Committee, each publication identified by the above search is reviewed for relevance and quality by members of the Science Committee. Each publication is allocated to at least two Committee members, but all members receive a copy of all of the abstracts and have the opportunity to provide comments
- During Committee meetings, each publication that was assessed by at least one member to potentially impact on the GINA report is discussed. Decisions to modify the report or its references are made by consensus by the full Committee, or, if necessary, by an open vote of the full Committee
- The Committee makes recommendations for therapies that have been approved for asthma by at least one regulatory agency, but decisions are based on the best available peer-reviewed evidence and not on labeling directives from government regulators
- GINA conducts an ongoing twice-yearly update of the evidence base for its recommendations.
- Levels of evidence are assigned to management recommendations where appropriate.

LITERATURE REVIEWED FOR GINA 2017 UPDATE

The GINA report has been updated in 2017 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 304 publications, of which 190 were screened out for relevance and/or quality. The remaining 114 publications were reviewed by at least two members of the Science Committee, and 66 were subsequently discussed at a face-to-face meeting (37 'clinical trials' and 29 meta-analyses). A list of key changes in GINA 2017 can be found on p.10, and a tracked changes copy of the 2016 report is archived on the GINA website.

LoE : Abbildung

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

COPYRIGHTED MATERIAL - DO NOT COPY

Sonstige methodische Hinweise

keine Angabe des GoR.

Empfehlungen

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

→ Preferred option (adults/adolescents): combination low dose ICS/formoterol as maintenance and reliever treatment, OR combination medium dose ICS/LABA plus as-needed SABA

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

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

Other options:

Tiotropium (long-acting muscarinic antagonist) by mist inhaler may be used as add-on therapy for adult or adolescent patients with a history of exacerbations; it modestly improves lung function (Evidence A) and modestly increases time to severe exacerbation.

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

For medium or high dose budesonide, efficacy may be improved with dosing four times daily **(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 **(Evidence A**), or low dose sustained-release theophylline **(Evidence B).**

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

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

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

Treatment options that may be considered at Step 5 (if not already tried) are described in Box 3-14 (p.72). They include:

- Add-on tiotropium (long-acting muscarinic antagonist) in patients aged ≥12 years whose asthma is not well-controlled with ICS/LABA. Add-on tiotropium (mostly 5µg once daily by mist inhaler) modestly improves lung function (Evidence A) and modestly increases the time to severe exacerbation requiring oral corticosteroids (Evidence B).[199] There is no evidence for other LAMA preparations.[199]
- 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 treatment[209,210] (Evidence A).
- Add-on anti-interleukin-5 treatment (subcutaneous mepolizumab for patients aged ≥12 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 treatment (Evidence A).[211-214]
- Sputum-guided treatment: for patients with persisting symptoms and/or exacerbations despite high-dose ICS or ICS/LABA, treatment may be adjusted based on eosinophilia (>3%) in induced sputum. In severe asthma, this strategy leads to reduced exacerbations and/or lower doses of ICS[152] (Evidence A).
- Add-on low dose oral corticosteroids (≤7.5 mg/day prednisone equivalent): may be effective for some adults with severe asthma[131] (Evidence D); but are often associated with substantial side effects[215,216] (Evidence B). They should only be considered for adults with poor symptom control and/or frequent exacerbations despite good inhaler technique and adherence with Step 4 treatment, and after exclusion of other contributory factors. Patients should be counseled about potential side-effects (Evidence D).[216] 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).[217]

COPYRIGHTED MATERIAL

Stepping up asthma treatment

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

- Day-to-day adjustment: for patients prescribed combination budesonide/formoterol or beclometasone/formoterol as maintenance and reliever treatment, the patient adjusts the number of as-needed doses of ICS/formoterol from day to day according to their symptoms, while continuing the maintenance dosage.

Difficult-to-treat and severe asthma

Although the majority of patients can achieve the goal of well controlled asthma, some patients' asthma will not be well controlled even with optimal therapy.[115] The term *'difficult-to-treat' asthma* is used for patients in whom ongoing factors such as comorbidities, poor adherence, and allergen exposure interfere with achieving good asthma control. *'Treatment-resistant' or 'refractory' asthma* refers to patients with a confirmed diagnosis of asthma, whose symptoms or exacerbations remain poorly controlled despite high-dose ICS plus a second controller such as LABA (and/or systemic corticosteroids) and management of comorbidities, or whose asthma control deteriorates when this treatment is stepped down. *Severe asthma* includes patients with refractory asthma, and those in whom response to treatment of comorbidities is incomplete.[131]

Management of severe asthma

Very few patients are completely resistant to corticosteroids, so ICS remain the mainstay of therapy for difficult-to-treat asthma. Additional therapeutic options include:

- **Optimization of ICS/LABA dose**: some patients may respond to higher doses of ICS than are routinely recommended for general use[363] (Evidence B). However, this carries the risk of systemic side-effects;[357] after some months dose optimization should be pursued by stepping down slowly at 3–6 month intervals; see Box 3-7 (p.50) (Evidence D).
- **Oral corticosteroids**: some patients with severe asthma may benefit from low dose maintenance OCS treatment[357] (Evidence D), but the potential long-term side-effects should be taken into account.[216] Patients should be 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).[217]
- **Add-on treatments without phenotyping**: In patients selected for uncontrolled symptoms and persistent airflow limitation despite moderate-high dose ICS and LABA, add-on treatment with the long-acting muscarinic antagonist bronchodilator, tiotropium, showed improved lung function and increased time to first exacerbation.[364] Other add-on controller medications such as theophylline and LTRAs, although suggested for severe asthma, appear in the small number of available studies to be of limited benefit.
- **Sputum-guided treatment**: in centers with specific expertise in inducing and analyzing sputum, adjusting treatment for severe asthma on the basis of sputum eosinophils may allow corticosteroid dose and/or exacerbation frequency to be reduced[152] (Evidence A).
- **Phenotype-guided add-on treatment**: patients with severe asthma, uncontrolled on Step 4 treatment, may benefit from phenotyping into categories such as severe allergic, aspirin-exacerbated or eosinophilic asthma.[6,7,148,357] Patients ≥6 years with severe allergic asthma with elevated IgE levels may benefit from omalizumab (anti-IgE) therapy[209,210] (Evidence A), those with severe eosinophilic asthma may benefit from anti-IL5 therapy (subcutaneous mepolizumab ≥12 yrs; intravenous reslizumab ≥18 yrs) or anti-IL5 receptor therapy (subcutaneous benralizumab, ≥12 yrs)[365] (Evidence A), and LTRAs may be helpful for patients found to be aspirin sensitive[354] (Evidence A).

COPYRIGHTED MATERIAL DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

Anmerkung zu Empfehlungen: Stufenschema siehe Anhang

National Asthma Council Australia, 2017 [15].

Australian asthma handbook: australia's national guidelines for asthma management; Version 1.3

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The Australian Asthma Handbook aims to improve health outcomes and quality of life for people with asthma by providing clear guidance for the health professionals involved in their care. It

gives evidence-based, practical guidance to primary care health professionals on the most effective strategies in the diagnosis and management of asthma in adults and children.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

We used the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE II) instrument as a benchmark for our guideline development process and reporting.1 We also referred to the NHMRC standard for clinical practice guidelines,2 including the NHMRC system for grading evidence-based recommendations.3

We convened 17 multidisciplinary working groups in 2011. For some topics, clinical expert consultants provided advice to the working group. For topics that involved a systematic review, a methodology consultant provided advice to the working group on evidence synthesis and the development of evidence-based recommendations.

The Committee and working groups developed recommendations and considered evidence using a consensus model.

Any potential conflicts were managed by the respective working group Chairs within the discussion process. Further steps would have been to exclude the conflicted contributor from voting on finalisation of the recommendation or to involve the Guidelines Committee Chair in resolving the issue; however, these steps were not needed.

Updates von 1.2. zu 1.3.:

- prevention and management of thunderstorm asthma
- managing allergic rhinitis in people with asthma
- treatment for asthma–COPD overlap

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Database of Systematic Reviews, MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Database of Abstracts of Reviews of Effects – Version 1.2.: September 2016

LoE

- NHMRC levels of evidence

Table 1 Body of evidence matrix

Component	A	B	C	D
	Excellent	Good	Satisfactory	Poor
Evidence base[1]	one or more level I studies with a low risk of bias or several level II studies with a low risk of bias	one or two level II studies with a low risk of bias or a SR/several level III studies with a low risk of bias	one or two level III studies with a low risk of bias, or level I or II studies with a moderate risk of bias	level IV studies, or level I to III studies/SRs with a high risk of bias
Consistency[2]	all studies consistent	most studies consistent and inconsistency may be explained	some inconsistency reflecting genuine uncertainty around clinical question	evidence is inconsistent
Clinical impact	very large	substantial	moderate	slight or restricted
Generalisability	population/s studied in body of evidence are the same as the target population for the guideline	population/s studied in the body of evidence are similar to the target population for the guideline	population/s studied in body of evidence differ to target population for guideline but it is clinically sensible to apply this evidence to target population[3]	population/s studied in body of evidence differ to target population and hard to judge whether it is sensible to generalise to target population
Applicability	directly applicable to Australian healthcare context	applicable to Australian healthcare context with few caveats	probably applicable to Australian healthcare context with some caveats	not applicable to Australian healthcare context

GoR

Grade of recommendation	Description
A	Body of evidence can be trusted to guide practice
B	Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations
C	Body of evidence provides some support for recommendation(s) but care should be taken in its application
D	Body of evidence is weak and recommendation must be applied with caution

Empfehlungen

Table. Definition of levels of recent asthma symptom control in adults and adolescents (regardless of current treatment regimen)

Good control	*Partial control*	*Poor control*
All of: • Daytime symptoms ≤2 days per week • Need for reliever ≤2 days per week† • No limitation of activities • No symptoms during night or on waking	One or two of: • Daytime symptoms >2 days per week • Need for reliever >2 days per week† • Any limitation of activities • Any symptoms during night or on waking	Three or more of: • Daytime symptoms >2 days per week • Need for reliever >2 days per week† • Any limitation of activities • Any symptoms during night or on waking

† Not including SABA taken prophylactically before exercise. (Record this separately and take into account when assessing management.)

Note: Recent asthma symptom control is based on symptoms over the previous 4 weeks.

Options for adjusting medicines in a written asthma action plan for adults

Usual treatment		*Options for adjustments when asthma worsening*	
		Option 1	*Option 2 **
ICS/LABA combination	*Budesonide/formoterol* (Symbicort) *maintenance-and-reliever regimen*	Take extra doses of budesonide/formoterol as needed to relieve symptoms, up to a maximum of 72 mcg formoterol per day (12 actuations of 100/6 mcg or 200/6 mcg via dry-powder inhaler or 24 actuations of 50/3 mcg or 100/3 mcg via pressurised metered-dose inhaler per day) No more than 6 actuations at one time	Start short course prednisone (e.g. 37.5–50 mg each morning for 5–10 days) in addition to usual budesonide/formoterol regimen
	Budesonide/formoterol (Symbicort) *conventional maintenance regimen*	Increase dose of budesonide/formoterol up to a maximum of 72 mcg formoterol daily for 7–14 days	Start short course prednisone (e.g. 37.5–50 mg each morning for 5–10 days) in addition to usual dose of budesonide/formoterol
	Fluticasone furoate/vilanterol (Breo)	If using medium dose (100/25 mcg): Replace with highest strength formulation of same medicine (fluticasone furoate/vilanterol 200/25 mcg one inhalation once daily) for 7–14 days	Start short course prednisone (e.g. 37.5–50 mg each morning for 5–10 days) in addition to usual dose of fluticasone furoate/vilanterol
	Fluticasone propionate/formoterol (Flutiform)	**If using 50/5 mcg:** Replace with highest strength formulation of same medicine (fluticasone propionate/formoterol 250/10 mcg) for 7–14 days **If using 125/5 mcg:** Increase dose (e.g. multiply dose by 2) to achieve equivalent of highest strength formulation of same medicine (fluticasone propionate/formoterol 250/10 mcg) for 7–14 days **If using 250/10 mcg:** Increase ICS dose (e.g. multiply ICS dose by 4) by adding a separate fluticasone propionate inhaler for 7–14 days §	Start short course prednisone (e.g. 37.5–50 mg each morning for 5–10 days) in addition to usual dose of fluticasone propionate/formoterol
	Fluticasone propionate/salmeterol (Seretide, Fluticasone and Salmeterol Cipla)	Increase ICS dose (e.g. multiply ICS dose by 4†) by adding a separate fluticasone propionate inhaler for 7–14 days § Increase fluticasone propionate/salmeterol if necessary to achieve total daily dose of salmeterol 100 mcg	Start short course prednisone (e.g. 37.5–50 mg each morning for 5–10 days) in addition to usual dose of fluticasone propionate/salmeterol

* Second-line options for clinicians to consider when writing instructions for patients. The individual's written asthma action plan should contain only one clear action for each situation.
† Increase only the fluticasone propionate dose (e.g. by prescribing a separate fluticasone propionate inhaler for 7–14 days in addition to the combination inhaler). The salmeterol dose should not be increased above 100 mcg/day.
§ This option may be preferred over oral corticosteroids for patients who experience significant mood effects or other significant side-effects (e.g. hyperglycaemia) with oral corticosteroids. It is unsuitable for patients who cannot tolerate increased risk of dysphonia (e.g. singers, actors, teachers) or who cannot afford an additional inhaler. For fluticasone furoate (*Arnuity*), the dose increase should take into account the fact that available formulations are medium and high doses, and that the inhaler must be discarded one month after opening.

Notes
The table provides options for adjustments the patient can make when asthma is getting worse (needing more reliever than usual, waking up with asthma, more symptoms than usual, asthma is interfering with usual activities, or when the use of

reliever is not achieving rapid relief from symptoms). After choosing the most suitable strategies for the individual, the clinician should translate these into clear, easy-to-follow instructions in the person's written asthma action plan.
For some preventer formulations, the suggested option may result in doses above those recommended in TGA-approved product information. If high doses are needed, they should be continued for only 7–14 days then reduced.
Templates for written asthma action plans (including templates designed for people using various preventer regimens) are available from the *National Asthma Council Australia*.

Sources
Canadian Thoracic Society. *Canadian respiratory guidelines. Recommendations for the diagnosis and management of asthma. Preschoolers, children and adults 2012 update ('Slim Jim' brochure)*. Ottawa: Canadian Thoracic Society; 2012. Available from: http://www.respiratoryguidelines.ca/toolkit
Reddel H, Barnes D. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. *Eur Respir J* 2006; 28: 182–99. Available from: http://erj.ersjournals.com/content/28/1/182.long
Global Initiative for Asthma (GINA). *Global strategy for asthma management and prevention.* 2014. GINA; 2014. Available from: http://www.ginasthma.org/

Maintenance-and-reliever regimen

- The low-dose budesonide/formoterol combination can be used as both maintenance and reliever. Under this regimen, the combination is used for relief of asthma symptoms (instead of using a short-acting beta2 agonist reliever), in addition to its use as regular maintenance treatment.
- The combination of budesonide/formoterol can be used as maintenance-and-reliever treatment.

Poor recent asthma symptom control

- Review inhaler technique and adherence – correct if suboptimal
- Confirm that symptoms are likely to be due to asthma
- Consider increasing treatment until good asthma control is achieved, then step down again when possible

Managing severe, high-risk and difficult-to-control asthma in adults

Consider referral to a specialist respiratory physician with an interest in asthma for people with severe, high-risk or difficult-to-control asthma

Montelukast

Montelukast can be considered as an add-on option in patients with difficult-to-treat asthma who are already taking other preventers.

How this recommendatrion was developed Consensus
Based on clinical experience and expert opinion (informed by evidence, where available), with particular reference to the following source(s): - Ducharme, 20042
Montelukast for adults: efficacy

In adults and adolescents with asthma that is not controlled by low-dose inhaled corticosteroid, the addition of a leukotriene receptor antagonist is less effective than the addition of a long-acting beta2 agonist in reducing the rate of asthma flare-ups that require treatment with oral corticosteroids.2 The addition of a leukotriene receptor antagonist is also associated with lesser improvement in lung function and quality of life than the addition of a long-acting beta2 agonist.2

Montelukast taken 1 hour before exercise can be used to manage exercise-induced bronchoconstriction, but it is less effective than short-acting beta2 agonists.29

Retrospective analysis of clinical trial data suggests that some people with asthma who smoke,30 or are obese,31 may achieve better asthma control with montelukast than an inhaled corticosteroid. However, prospective studies would be needed to confirm this.

Post-marketing surveillance reports led to concerns about a possible association between leukotriene receptor antagonist use and suicide risk.32 A recent case-control study reported a statistically significant association between the use of leukotriene receptor antagonists and suicide attempts in people aged 19–24 years. However, this association was no longer statistically significant after adjusting for potential confounding factors, including previous exposure to other asthma medicines and previous exposure to other medicines associated with suicide.32

Tiotropium via mist inhaler

Tiotropium via mist inhaler can be considered as an add-on option in adults who have had a severe asthma flare-up within the previous year despite maintenance treatment with inhaled corticosteroid (equivalent to 800 mcg budesonide/day or higher) in combination with a long-acting beta2 agonist.

How this recommendation was developed
Based on clinical experience and expert opinion (informed by evidence, where available), with particular reference to the following source(s):

Anderson et al. 20153
Kew et al. 20164
Rodrigo et al. 20155

Omalizumab

Omalizumab treatment can be considered for adults and adolescents aged 12 years and over, with moderate-to-severe allergic asthma despite inhaled corticosteroid treatment, and raised IgE levels.

Note: For adults and adolescents with severe allergic asthma who may be eligible for PBS subsidy, whose asthma is not well-controlled despite optimal inhaled therapy, refer immediately for specialist assessment, because patients only become eligible for PBS subsidisation for omalizumab after at least 12 months' care by a specialist experienced in the management of severe asthma. After treatment is established, ongoing treatment with omalizumab may be administered by a GP, with 6-monthly review of ongoing eligibility at the specialist clinic.

How this recommendation was developed
Adapted from existing guidance
Based on reliable clinical practice guideline(s) or position statement(s):
Katelaris et al. 20097
Chung et al. 20141

When given in addition to inhaled corticosteroids in double-blind randomised placebo-controlled trials, omalizumab reduced rates of asthma flare-ups and hospitalisation in patients with moderate or severe allergic asthma.34 In non-blinded studies in patients with severe allergic asthma, omalizumab improved lung function and asthma control, reduced symptoms, severe flare-ups, work or school days lost due to severe flare-ups, and hospitalisations, and improved quality of life.35

Omalizumab treatment is generally well tolerated. The most common adverse events are injection site reactions and, in children aged 6-11 years, pyrexia, upper gastrointestinal pain and headache.33 Anaphylactoid reactions have been reported, including among Australian patients.36 Early reports suggested that omalizumab may be associated with an increased risk of malignancy. However, subsequent pooled results indicate that a causal relationship between omalizumab therapy and malignancy is unlikely.37, 33

Mepolizumab

Mepolizumab can be considered as an add-on treatment for patients aged 12 years and over with severe refractory eosinophilic asthma. Mepolizumab is given by subcutaneous injection every 4 weeks.

Note: For adults and adolescents with severe allergic asthma who may be eligible for PBS subsidy, whose asthma is not well-controlled despite optimal inhaled therapy, refer for specialist assessment, because patients only become eligible for PBS subsidisation for mepolizumab after 12 months of treatment by a specialist experienced in the management of severe asthma.

How this recommendation was developed Consensus

Based on clinical experience and expert opinion (informed by evidence, where available), with particular reference to the following source(s):
Menzella et al. 20168
Powell et al. 20159
In people with severe eosinophilic asthma, mepolizumab treatment has been shown to reduce the rate of asthma flare-ups, improve health-related quality of life, and reduce the need for systemic corticosteroids.9, 8, 39

Adverse effects include hypersensitivity reactions such as urticaria, angioedema, rash, bronchospasm, hypotension. These generally occur within hours of administration, but reactions up to days after administration have been recorded.38 No cases of anaphylaxis were recorded in a 52-week open-label study of subcutaneous mepolizumab, conducted among patients who had participated in two randomised controlled trials.40

Anmerkung zu Empfehlungen: Stufenschema siehe Anhang

SIGN, 2016 [19].

SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network 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

This guideline was issued in 2014 and sections of the guideline will be updated on a biennial basis. The evidence base for this guideline was synthesised in accordance with SIGN methodology.

A systematic review of the literature was carried out u0000000000sing 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.

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 2016. All updates were made available on both the BTS (www.brit-thoracic.org.uk) and SIGN (www.sign.ac.uk) websites. Any updates to the guideline in the period between scheduled updates will be noted on the SIGN and BTS websites.

The 2016 version includes a complete revision of the section on diagnosis, a major update to the section on pharmacological management of asthma, and updates to the sections on supported self-management, non-pharmacological management of asthma, acute asthma, difficult asthma, occupational asthma, and organisation and delivery of care.

Loe/GoE:

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF 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 evidence on which the recommendation 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

Emfehlungen

ADDITIONAL ADD-ON THERAPIES

If there is no improvement when a LABA is added, stop the LABA and try:

- an increased dose of ICS
- an LTRA
- a LAMA (LAMA are not licensed for this indication)

An LTRA

Evidence to support the use of leukotriene receptor antagonists (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.[435,464,465]	>12 years 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.[453]	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.[466]	1+

A LAMA

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, although it was not possible to draw conclusions about the effect of tiotropium in those taking different doses of ICS plus LABA.[467]	>12 years 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.[468] 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.[469 470]	>12 years 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 say whether adding tiotropium to ICS ('off-label' use) is safer or more effective than increasing the dose of ICS.[471]	1+

OTHER APPROACHES	>12 years
Theophyllines may improve lung function and symptoms, but side effects occur more commonly.[444]	1+
Slow-release β_2 agonist tablets may also improve lung function and symptoms, but side effects occur more commonly.[443]	1++
Addition of short-acting anticholinergics is generally of no value.[445,472] Addition of nedocromil is of marginal benefit.[438,446]	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, theophyllines, slow-release β_2 agonist tablets (in adults only)

HIGH-DOSE THERAPIES

In a small proportion of patients asthma is not adequately controlled on a combination of short-acting β_2 agonist as required, medium-dose ICS, and an additional drug, usually a LABA. There are very few clinical trials in this specific patient group to guide management.

In adults, the addition of tiotropium to high-dose ICS plus LABA may confer some additional benefit although results are currently inconclusive *(see section 7.4.3)*. Further research is needed to confirm possible benefits or harms of tiotropium in combination with different doses of ICS/LABA.[467] The following recommendations are largely based on extrapolation from trials of add-on therapy to ICS alone *(see section 7.4)*.

>12 years
1++

D D

If control remains inadequate on medium dose (adults) or low dose (children) of an inhaled corticosteroid plus a long-acting β_2 agonist, the following interventions can be considered:

- increase the inhaled corticosteroids to high dose (adults) or medium dose (children 5-12 years)* *or*
- add a leukotriene receptor antagonist *or*
- add a theophylline *or*
- add slow-release β_2 agonist tablets, although caution needs to be used in patients already on long-acting β_2 agonists, *or*
- add tiotropium (adults).

There are no controlled trials indicating which of these is the best option, although the potential for side effects is greater with theophyllines and β_2 agonist tablets.

✓ 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).

✓ Before proceeding to continuous or frequent use of oral steroid therapy, refer patients with inadequately controlled asthma, especially children, to specialist care.

✓ Although there are no controlled trials, children (all ages) who are under specialist care may benefit from a trial of higher dose ICS (greater than 800 micrograms/ day) before moving to use of oral steroids.

Anmerkung zu Empfehlungen: Stufenschema siehe Anhang

Chung KF et al., 2014 [4].

ERS/ATS

International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma

Leitlinienorganisation/Fragestellung

To review the definition and provide recommendations and guidelines on the evaluation and treatment of severe asthma in children and adults

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- - repräsentatives Kommittee: Definition des Ziels, Erstellung von PICO Fragen, Diskussion von Evidenz und Erstellung von Empfehlungen
- - bei Vorliegen von Interessenkonflikte, keine Teilnahme an finaler Entscheidung über Empfehlung
- - systematische Literatursuche nach systematischen Reviews und wenn notwendig nach RCTs), wenn möglich Meta-Analyse der gefundenen Ergebnisse
- - develop recommendation based on the GRADE approach

- - Recommendations and their strength were decided by consensus and no recommendation required voting.

Recherche/Suchzeitraum:

- (Recherchezeitpunkt unterschiedlich für verschiedene Fragestellungen,
- für Anti-IgE monoclonal antibody November 2011

LoE

- Cochrane risk of bias
- Quality was categorized into 4 levels ranging from very low to high quality.

GoR

We labelled the recommendations as either “strong” or “conditional” according to the GRADE approach. We used the words “we recommend” for strong recommendations and “we suggest” for conditional recommendations.

Empfehlungen

Question 4. Should a monoclonal anti-IgE antibody be used in patients with severe allergic asthma?

Recommendation 4

In patients with severe allergic asthma we suggest a therapeutic trial of omalizumab both in adults (conditional recommendation, low quality evidence)

Summary of the evidence

2 Studien mit Kindern [271, 278]

The overall quality of evidence was low to very low mainly due to the risk of bias and indirectness of the evidence.

Undesirable consequences: Based on the case series of over 39,000 patients, postmarketing reports and data supplied by the manufacturer it has been estimated that use of omalizumab is associated with 0.09% risk of anaphylaxis [285, 286].

Values and preferences

This recommendation places higher value on the clinical benefits from omalizumab in some patients with severe allergic asthma and lower value on increased resource use.

Remarks

Adults and children (aged 6 and above) with severe asthma who are considered for a trial of omalizumab, should have confirmed IgE-dependent allergic asthma uncontrolled despite optimal pharmacological and non-pharmacological management and appropriate allergen avoidance, if their total serum IgE level is 30 to 700 IU/mL (in 3 studies the range was wider – 30 to 1300 IU/mL). Treatment response should be globally assessed by the treating physician taking into consideration any improvement in asthma control, reduction in exacerbations and unscheduled healthcare utilisation, and improvement in quality of life. If a patient does not respond within 4 months of initiating treatment, it is unlikely that further administration of omalizumab will be beneficial.

Referenzen:

271. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, Gruchalla RS, Kattan M, Teach SJ, Pongracic JA, Chmiel JF, Steinbach SF, Calatroni A, Togias A, Thompson KM, Szefler SJ, Sorkness CA. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. N Engl J Med 2011: 364(11): 1005-1015.
278. Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. J Allergy Clin Immunol 2009: 124(6): 1210-1216.
285. Cox L, Platts-Mills TA, Finegold I, Schwartz LB, Simons FE, Wallace DV. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis. The Journal of allergy and clinical immunology 2007: 120(6): 1373-1377.

286. Cox L, Lieberman P, Wallace D, Simons FE, Finegold I, Platts-Mills T, Schwartz L. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma & Immunology Omalizumab-Associated Anaphylaxis Joint Task Force follow-up report. The Journal of allergy and clinical immunology 2011: 128(1): 210-212.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 9 of 12) am 24.09.2018

#	Suchfrage
1	[mh Asthma]
2	asthma*:ti
3	#1 or #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Sep 2013 to Sep 2018, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 24.09.2018

#	**Suchfrage**
1	„asthma/therapy"[mh]
2	asthma*[ti]
3	(#2) AND (treatment*[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 treating[tiab] OR treated[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])
4	#1 OR #3
5	(#4) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))
6	(#5) AND ("2013/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 24.09.2018

#	**Suchfrage**
1	asthma[majr]
2	asthma*[ti]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[ti] OR recommendation*[ti]) NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp])))
5	(#5) AND ("2013/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Referenzen

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma: Langfassung; 3. Auflage [online]. AWMF-Registernummer nvl-002. 09.2018. Berlin (GER): Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄQZ); 2018. [Zugriff: 24.09.2018]. URL: https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/asthma/asthma-3aufl-vers1-lang.pdf.
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma: Leitlinienreport; 3. Auflage [online]. AWMF-Registernummer nvl-002. 09.2018. Berlin (GER): Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄQZ); 2018. [Zugriff: 11.02.2019]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-002m_S3_Asthma_2018-09.pdf.
3. Cabon Y, Molinari N, Marin G, Vachier I, Gamez AS, Chanez P, et al. Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: global and indirect meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. Clin Exp Allergy 2017;47(1):129-138.
4. Chung KF, Wenzel SE, Brozek G, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J 2014;43(2):343-373.
5. Cockle SM, Stynes G, Gunsoy NB, Parks D, Alfonso-Cristancho R, Wex J, et al. Comparative effectiveness of mepolizumab and omalizumab in severe asthma: an indirect treatment comparison. Respir Med 2017;123:140-148.
6. 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.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 12.02.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-436/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2016-12-21.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach §137f Abs. 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL): in der Fassung vom 20. März 2014; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 26. Juni 2014 B3 AT 26. August 2014 B2) in Kraft getreten am 1. Juli 2014; zuletzt geändert am 19. April 2018 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 23. August 2018 B2) Inkrafttreten 24. August 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 12.01.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1694/DMP-A-RL_2018-05-17_iK-2019-01-01.pdf.
9. 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 06. Juli 2017 - Reslizumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 12.02.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-274/2018-12-06_Geltende-Fassung_Reslizumab_D-271.pdf.

10. 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 02. August 2018 - Benralizumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 12.02.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-347/2018-08-02_Geltende-Fassung_Benralizumab_D-341.pdf.

11. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention; updated 2018 [online]. GINA; 2018. [Zugriff: 24.09.2018]. URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf.

12. Kew K, Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(1):Cd011721. URL: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011721.pub2.

13. Kew K, Evans D, Anderson D, Boyter A. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus addition of long-acting beta2-agonists (LABA) for adults with asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2015(6):Cd011438. URL: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011438.pub2.

14. 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.

15. National Asthma Council Australia. Australian asthma handbook: australia's national guidelines for asthma management; Version 1.3 [online]. Melbourne (AUS): National Asthma Council Australia; 2017. [Zugriff: 24.09.2018]. URL: https://www.asthmahandbook.org.au/.

16. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic asthma: management [online]. 03.2018. London (GBR): NICE; 2017. [Zugriff: 24.09.2018]. (NICE guideline; Band 80). URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ng80/evidence/full-guideline-chronic-asthma-management-pdf-4656179345.

17. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. What is the role of tiotropium in asthma?: a systematic review with meta-analysis. Chest 2015;147(2):388-396.

18. Rodrigo GJ, Plaza V. Once-daily fluticasone furoate and vilanterol for adolescents and adults with symptomatic asthma: a systematic review with meta-analysis. Ann Allergy Asthma Immunol 2016;116(6):565-570.

19. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), British Thoracic Society. British guideline on the management of asthma: a national clinical guideline [online]. 09.2016. Edinburgh (GBR): SIGN; 2016. [Zugriff: 24.09.2018]. (SIGN publication; Band 153). URL: https://www.sign.ac.uk/assets/sign153.pdf.

20. 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.

21. Sobieraj DM, Baker WL, Weeda ER, Nguyen E, Coleman CI, White CM, et al. Intermittent inhaled corticosteroids and long-acting muscarinic antagonists for asthma [online]. Rockville (USA): Agency for Healthcare Research and Quality; 2018. [Zugriff: 30.10.2018]. (AHRQ Comparative Effectiveness Reviews; Band 194). URL: https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/cer-194-final-corticosteroids-asthma.pdf.

22. 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 2017:1-10.

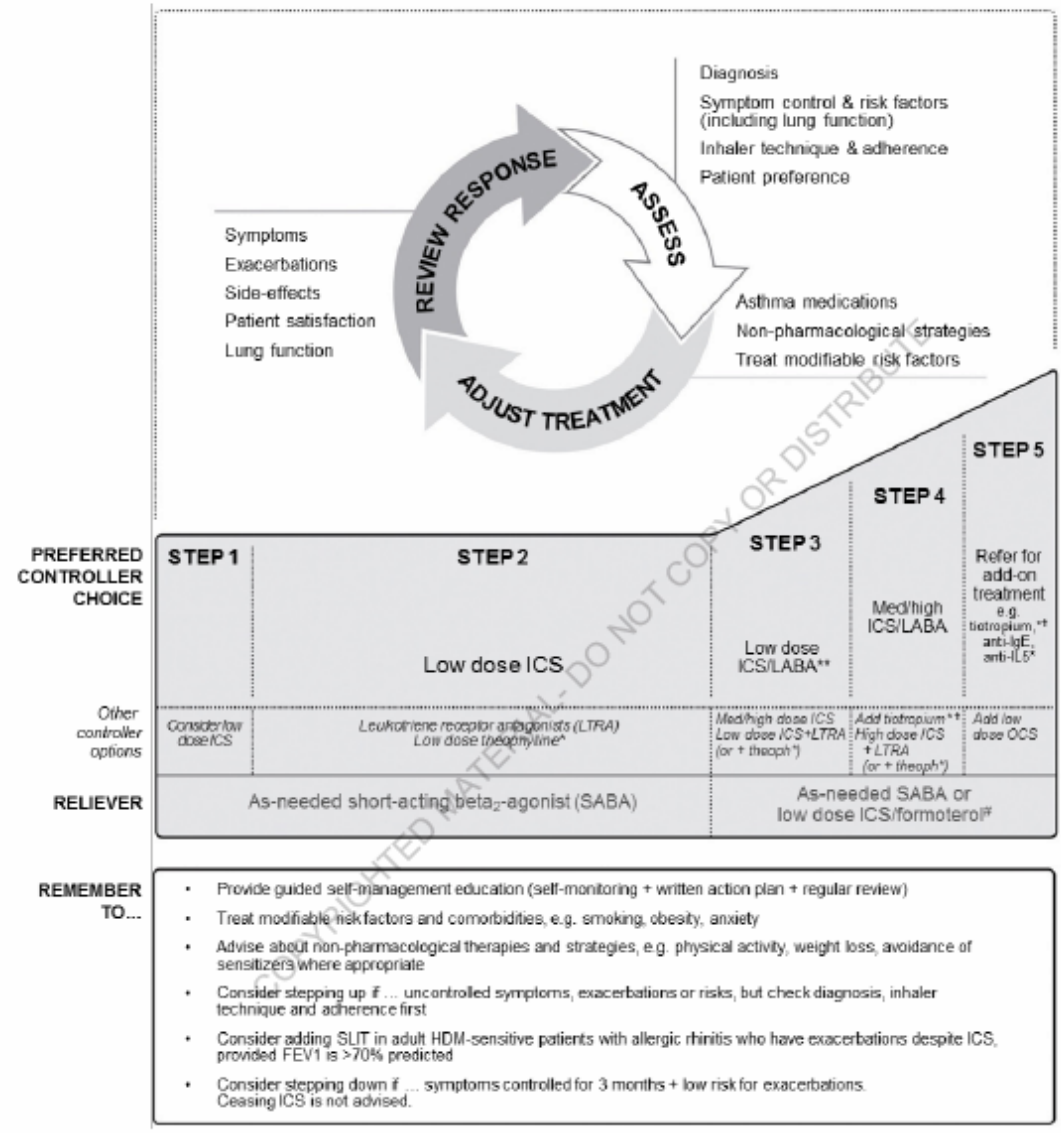
23. Wang FP, Liu T, Lan Z, Li SY, Mao H. Efficacy and safety of anti-interleukin-5 therapy in patients with asthma: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2016;11(11):e0166833.

24. 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.

Anhang

Global Initiative for Asthma (GINA), 2017 [11]. Global strategy for asthma management and prevention; updated 2017

Box 3-5. Stepwise approach to control symptoms and minimize future risk



COPYRIGHTED MATERIAL - DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

ICS: inhaled corticosteroids; LABA: long-acting beta$_2$-agonist; med: medium dose; OCS: oral corticosteroids; SLIT: sublingual immunotherapy. See Box 3-6 (p.44) for low, medium and high doses of ICS for adults, adolescents and children 6–11 years. See Chapter 3 Part D (p.66) for management of exercise-induced bronchoconstriction.

* Not for children <12 years.
** For children 6–11 years, the preferred Step 3 treatment is medium dose ICS.
# Low dose ICS/formoterol is the reliever medication for patients prescribed low dose budesonide/formoterol or low dose beclometasone/formoterol maintenance and reliever therapy.
† Tiotropium by mist inhaler is an add-on treatment for patients with a history of exacerbations; it is not indicated in children <12 years.

National Asthma Council Australia et al., 2017 [15]. Australian asthma handbook: australia's national guidelines for asthma management; Version 1.3

ICS: inhaled corticosteroid; SABA: short-acting beta2 agonist; LABA: long-acting beta2 agonist

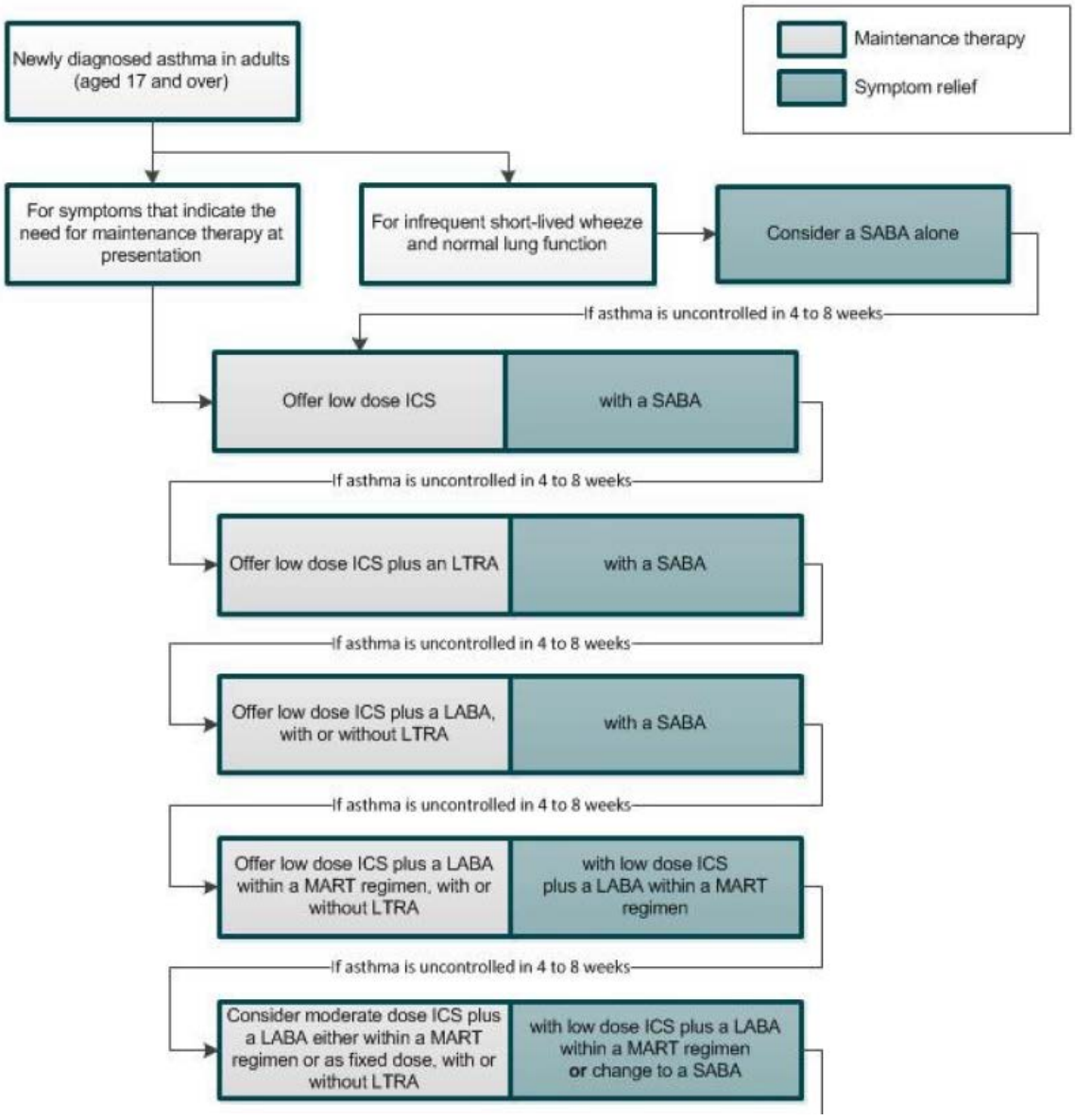
* Reliever means rapid-onset beta2 agonist and includes:

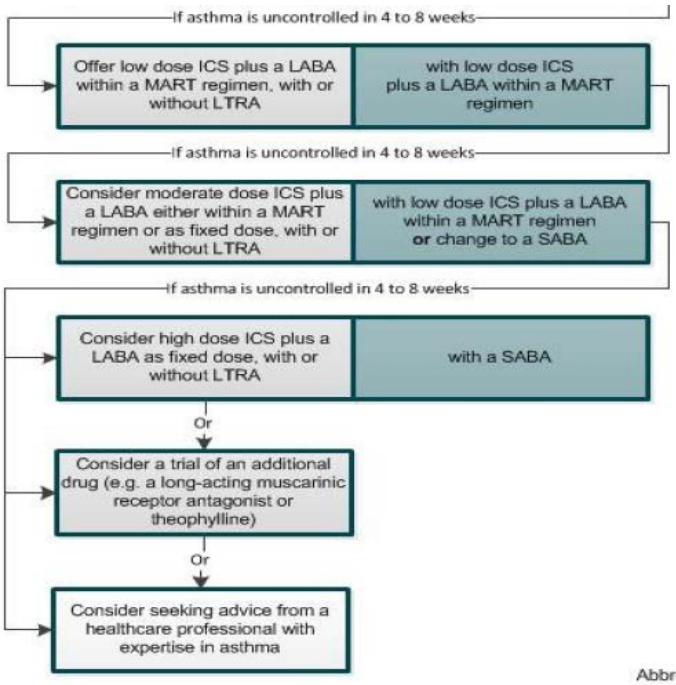
short-acting beta2 agonists
low-dose budesonide/formoterol combination – only applies to patients using this combination in a maintenance-and-reliever regimen. (This combination is not classed as a reliever when used in a maintenance-only regimen).

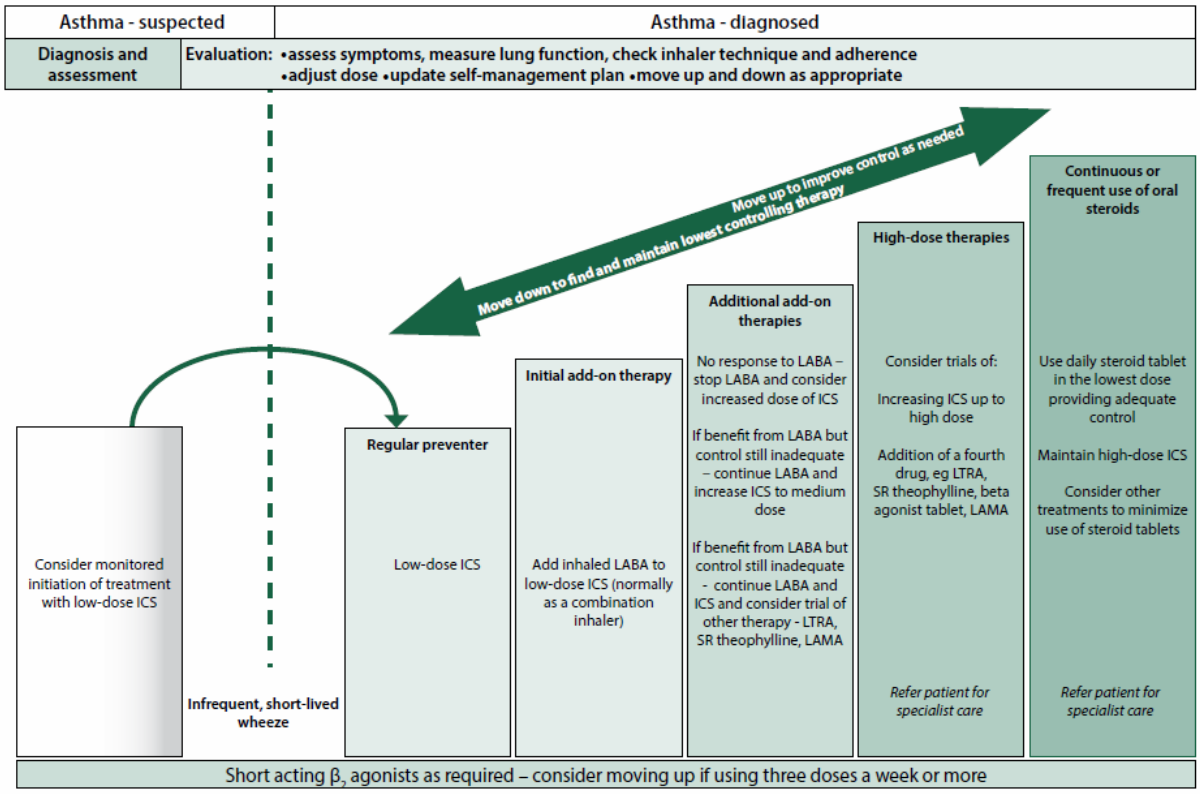
§ In addition, manage flare-ups with extra treatment when they occur, and manage exercise-related asthma symptoms as indicated.

NICE, 2017 [16] Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management

Algorithm C: Pharmacological treatment of chronic asthma in adults aged 17 and over





Abbreviations:
ICS, inhaled corticosteriod
LABA, long-acting beta agonist
LTRA, leukotriene receptor antagonist
MART, maintenance and reliever therapy
SABA, short-acting beta agonist

SIGN, 2016 [19]. British guideline on the management of asthma (2016)