

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Reslizumab (CINQAERO®)

TEVA GmbH

Modul 3 A

*Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma,
das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen
Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist*

**Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	17
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	17
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	19
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	19
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	32
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	36
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	50
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	54
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	54
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	57
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	68
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	68
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	79
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	93
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	101
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	110
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	114
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	115
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	116
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	119
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	119
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	128
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	128
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	129
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	133
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	134
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	134

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Tagesdosen hochdosierter ICS für Erwachsene.....	23
Tabelle 3-2: Ausmaß der Asthmakontrolle gemäß des von der GINA selbst entwickelten Tools.....	25
Tabelle 3-3: Lungenfunktionsanalytische Kriterien zur Sicherung der Diagnose von Asthma bei Erwachsenen	29
Tabelle 3-4: Bestätigung der Diagnose von Asthma bei Patienten, die bereits Controller verwenden	31
Tabelle 3-5: Übersicht über die analysierten Publikationen	37
Tabelle 3-6: Einschluss der Quellen zur Prävalenz von schwerem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten (Volltextsichtung).....	41
Tabelle 3-7: Übersicht der Studien zur Prävalenz und Inzidenz von schwerem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten.....	43
Tabelle 3-8: Aus den Studien ermittelte Prävalenz und Inzidenzwerte	47
Tabelle 3-9: Darstellung einer zeitlichen Entwicklung der Prävalenzzahlen von Asthma anhand der GEDA-Studien.....	48
Tabelle 3-10: Entwicklung der Prävalenz innerhalb der nächsten fünf Jahre.....	49
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	50
Tabelle 3-12: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und GKV-Population.....	52
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	54
Tabelle 3-14: Suchstrategie der systematischen Literaturrecherche zur Epidemiologie	55
Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	75
Tabelle 3-17: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	79
Tabelle 3-18: ICS-Tagesdosen für Erwachsene	88
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	93
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	101
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	105

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	106
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	110
Tabelle 3-24: Nebenwirkungen	124
Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit Reslizumab in der Zielpopulation	129
Tabelle 3-26: Laufende und geplante Studien nach Marktzulassung: Entwicklungsplan Pharmakovigilanz.....	129
Tabelle 3-27: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	132

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Flussdiagramm für die Selektion der Zielpopulation (mITT)	13
Abbildung 3-2: Stufenweise Behandlung zur Minimierung von Asthmasymptomen	22
Abbildung 3-3: Asthmaprävalenz bei erwachsenen Männern und Frauen in Relation zum Lebensalter	40
Abbildung 3-4: Flussdiagramm der Recherche zur Epidemiologie	56

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACOS	Asthma-COPD-Overlap-Syndrom
ACQ	Fragebogen zur Asthmakontrolle (asthma control questionnaire)
ACT	Fragebogen zur Asthmakontrolle (asthma control test)
ADA	Antikörper gegen das Arzneimittel (anti-drug antibodies)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation
ATS	American Thoracic Society
AVP	Apothekenverkaufspreis
BD	Bronchodilatator
BDP	Beclometasondipropionat
CA	Celluloseacetat
CATI	Computergestützte telefonische Befragung (computer assisted telephone interview)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
COPD	Chronisch-Obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease)
CXCR2	CXC Chemokin-Rezeptor (CXC chemokine receptors)
DA	Dosieraerosol (Lösungaerosol)
DDD	definierte Tagesdosen (defined daily dose)
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DPI	Pulverinhalator (dry powder inhaler)
DRG	diagnosebezogene Fallgruppen (Diagnosis-Related Groups)
EBM	Einheitlichen Bewertungsmaßstab
EC	Europäische Kommission (European Commission)

EMA	Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency)
EPAR	Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (European Public Assessment Report)
ERS	Europäischen Gesellschaft für Atemwegserkrankungen (European Respiratory Society)
et al.	und andere
FEV ₁	forcierte Einsekundenkapazität (forced expiratory volume in 1 second)
FVC	forcierte Vitalkapazität (forced vital capacity)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GINA	Weltweite Initiative für Asthma (Global Initiative for Asthma)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HFA	Hydrofluoralkan
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10. Revision
ICS	inhalative Kortikosteroide (inhaled corticosteroids)
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
ILC2	angeborene Lymphoidzellen vom Typ 2 (innate lymphoid cells type 2)
IU/I. E.	internationale Einheit (international unit)
k. A.	keine Angaben
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
kg	Kilogramm
LABA	langwirksames Beta ₂ -Sympathomimetikum (long-acting beta ₂ -agonist)
LTRA	Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten
MDI	Dosier-Inhalator (metered-dose inhaler)
mg	Milligramm

mITT	modified intention-to-treat
ml	Milliliter
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OCS	orale Kortikosteroide (oral corticosteroids)
p38 MAPK	Mitogen-aktivierende Proteinkinase (mitogen-activated protein kinase)
PBW	Persönlicher Bestwert
PEFR	Peak flow Rate (peak expiratory flow rate)
PES	Polyethersulfon
PO	Polyolefin
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSUR	regelmäßiger aktualisierter Bericht über die Sicherheit (periodic safety update report)
PVC	Polyvinylchlorid
PVDF	Polyvinylidenfluorid
PZN	Pharmazentralnummer
RAST	Radio-Allergo-Sorbent-Test
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
SABA	kurzwirksame Beta ₂ -Sympathomimetikum (short-acting beta ₂ -agonist)
s. c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SoC	Standard of Care
St.	Stück
TGF-β	Transformierender Wachstumsfaktor beta (transforming growth factor beta)
T _{H2}	Typ-2-T-Helferzellen

UE	Unerwünschte Ereignisse
zVT	zweckmäßigen Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Für erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist, wählt Teva die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT):

Patientenindividuelle Therapieeskalation der hochdosierten inhalativen Kortikosteroide (ICS) und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) mit ggf. oralen Kortikosteroiden (OCS) (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Nach Anforderung seitens der Teva GmbH (Beratungsanforderung 2016-B-040) hat am 09. Juni 2016 gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in der Geschäftsstelle des G-BA in Berlin stattgefunden [1]. Hierbei wurde folgende zVT vom G-BA empfohlen:

- „Eine patientenindividuelle Therapieeskalation der hochdosierten inhalativen Kortikosteroide und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) mit ggf. oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis
- oder Tiotropium
- oder ggf. bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) und ggf. der oralen Kortikosteroidtherapie“. [1]

Gemäß § 6 Absatz (4) 5. Kapitel der G-BA Verfahrensordnung kann der Zusatznutzen gegenüber einer der Therapien nachgewiesen werden, wenn mehrere Alternativen für die Vergleichstherapie als gleichermaßen zweckmäßig vom G-BA bewertet werden. Teva wählt in diesem Fall eine patientenindividuelle Therapieeskalation der hochdosierten ICS und der LABA mit ggf. OCS (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis.

Um die zVT in beiden pivotalen Zulassungsstudien (C38072/3082 und C38072/3083) bestmöglich abzubilden, wurde eine Teilpopulation gebildet (modifizierte intention-to-treat-Population [mITT]). Diese mITT-Population stellt die zulassungsrelevante Zielpopulation von Reslizumab dar. Hierzu wurden folgende Maßnahmen ergriffen:

1. Ausschluss der Patienten, die unter 18 Jahre alt sind
2. Ausschluss der Patienten, die nicht mit hochdosierten ICS und gleichzeitig mit LABA behandelt werden

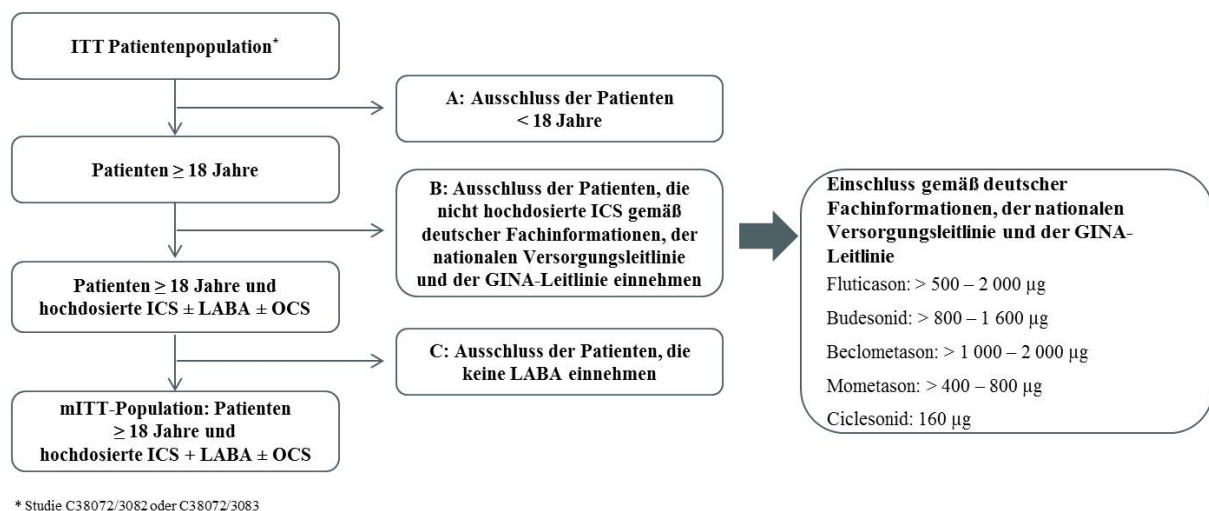


Abbildung 3-1: Flussdiagramm für die Selektion der Zielpopulation (mITT)

ITT = intention to treat, mITT: modifizierte ITT gemäß Zulassung und zVT-Kriterium „patientenindividuelle Therapieeskalation der hochdosierten inhalativen Kortikosteroide und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) mit ggf. oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis“; ICS = inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide), GINA = Global Initiative for Asthma, LABA = long-acting beta₂-agonist (langwirksames Beta₂-Sympathomimetikum), OCS = oral corticosteroids (orale Kortikosteroide)

1. Begründung, warum Tiotropium nicht als mögliche zVT gewählt wurde

Wie in der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 09. Juni 2016 durch den G-BA festgehalten, soll in der vorliegenden Nutzenbewertung die Anwendung von Tiotropium als mögliche Eskalationstherapie wie folgt dargestellt werden:

„ [...] Es sollte dabei deutlich werden, dass Tiotropium zum damaligen Zeitpunkt [Anmerkung von Teva: zum Zeitpunkt der Studiendurchführung] nicht als Eskalation zur Verfügung stand.“ [1]

Eine Therapieeskalation durch die Gabe von Tiotropium war bei Studienplanung sowie -durchführung nicht möglich, da Tiotropium zu diesem Zeitpunkt keine entsprechende Zulassung besaß. Der Studienzeitraum lag zwischen April 2011 und März 2014 (Studie C38072/3082) bzw. März 2011 und April 2014 (Studie C38072/3083) [2; 3]. Die Zulassung für Tiotropium in der Indikation Asthma durch die European Medicines Agency (EMA) erfolgte am 08. September 2014 und demzufolge nach Beendigung der Studien [4]. Resultierend aus dieser Tatsache, dass die Zulassung nach Studienabschluss stattfand, bestand keine Möglichkeit, Tiotropium als Eskalationstherapie für die Patienten „Label-konform“ zur Verfügung zu stellen. Eine Off-Label Empfehlung konnte im Rahmen des Ethikvotums nicht gegeben werden. Eine geringe Anzahl an Patienten (14 Patienten [9 %] bzw. 12 Patienten [9 %] der Patientenpopulation „hochdosierte ICS + LABA ± OCS“ [mITT] in den Studien C38072/3082 und C38072/3083) erhielten Tiotropium innerhalb der beiden Studien Off-Label ohne Einfluss des Studiensponsors.

Durch den Zeitplan wird deutlich, dass Tiotropium bei Studiendurchführung nicht als zugelassene zweckmäßige Eskalation zur Verfügung stand. Teva konnte Tiotropium nicht als zVT wegen der fehlenden Zulassung wählen.

2. Begründung, warum Omalizumab nicht als mögliche zVT gewählt wurde

Für den direkten Vergleich mit Omalizumab liegen keine Studien im Anwendungsgebiet vor (siehe 4.3.1.1.1 Modul 4 des hier zu bewertenden Arzneimittels).

3. Begründung für die Wahl von „hochdosierten ICS + LABA + ggf. OCS“ als zVT im vorliegenden Verfahren

Die Therapieoptionen für Patienten mit schwerem Asthma, die nur unzureichend mit hohen Dosen an ICS in Kombination mit LABA kontrolliert sind, sind begrenzt. Asthmapatienten, die trotz der Verwendung verschiedener Behandlungsoptionen auf Therapiestufe 4 nach wie vor unzureichend kontrolliert sind, können zusätzlich auch mit niedrig dosierten OCS behandelt werden [5].

Für den direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und hochdosierten ICS + LABA + ggf. OCS liegen können zwei randomisierte kontrollierte Studien (Studie C38072/3082 und C38072/3083) herangezogen werden (siehe 4.3.1.1.1 Modul 4 des hier zu bewertenden Arzneimittels). In beiden pivotalen Studien waren OCS als zusätzliche Therapieoption sowohl zur Dauerbehandlung als auch zur Behandlung bei einer Verschlechterung der Symptome erlaubt.

Zur Frage, ob Patienten, die eine Symptomverschlechterung aufwiesen und dahingegen eine OCS-Therapie erhalten haben, somit eine Therapieeskalation im Sinne der zVT erfahren haben, führt der G-BA in der Niederschrift vom 09. Juni 2016 aus [1]:

„Im Dossier sollte aus diesem Grund detailliert dargestellt werden, nach welcher Operationalisierung die Therapie bzw. Eskalation mit OCS in der Studie durchgeführt wurde. [...]“ [1].

Kriterium „Einsatz einer Therapieeskalation mit OCS bei Verschlechterung der Symptome“ ist erfüllt

Die Anwendung von OCS im Rahmen der Therapie bei Verschlechterung der Symptome war für Patienten in beiden oben genannten Studien zu jedem Zeitpunkt in der Studie auf ärztliche Anweisung möglich. Es wurde z. B. OCS eingesetzt oder die Dosierung erhöht bei Abnahme der forcierten Einsekundenkapazität (FEV₁) um ≥ 20 %, bei Abnahme des Peak Expiratory Flow Rate (PEFR) um ≥ 30 % an zwei aufeinanderfolgenden Messungen oder bei Verschlechterung der Symptome oder anderen klinischen Anzeichen nach Maßgabe des behandelnden Arztes.

Die Global Initiative for Asthma (GINA)-Leitlinie [6] bestätigt dieses Vorgehen für die Anwendung von OCS und empfiehlt eine kurzfristige Gabe bei Patienten, die:

- nicht auf einen erhöhten Einsatz der Bedarfs- und Controllermedikation für 2 – 3 Tage ansprechen,
- eine schnelle Verschlechterung erfahren oder die einen Peak Expiratory Flow (PEF) oder ein FEV₁ < 60 % des persönlichen Bestwertes (PBW) hatten,
- eine Vorgeschichte von plötzlich auftretenden schweren Exazerbationen haben.

Kriterium „Erlaubnis für die Fortführung bestehender Erhaltungstherapien mit OCS“ ist erfüllt

Die Fortführung bestehender Erhaltungstherapien war für die Patienten ebenfalls möglich. Patienten mit einer OCS-Erhaltungstherapie zu Studienbeginn konnten diese fortführen. Die Anzahl an Patienten mit einer Erhaltungstherapie betrug in der Patientenpopulation „hochdosiertes ICS + LABA $\pm$ OCS“ (mITT Population): 39 Patienten (25 %) bzw. 18 Patienten (14 %) in Studie C38072/3082 und C38072/3083.

„Eine unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie“ ist nicht erlaubt

Des Weiteren führt der G-BA in Bezug auf die zVT an:

„Placebo, bzw. 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“ [1]

Wie oben detailliert beschrieben, stellt der Einsatz und die Erhöhung von OCS bei der Verschlechterung von Symptomen eine Therapieeskalation gemäß zVT dar. Die Therapie wurde demzufolge an die Erfordernisse individuell angepasst.

Unabhängig von der Möglichkeit der Fortführung bzw. des Einsatzes von OCS muss bei dieser Patientenpopulation davon ausgegangen werden, dass patientenindividuelle Therapieeskalationsmöglichkeiten mit unterschiedlichsten Asthmamedikationen bereits vor Studienbeginn im Rahmen der erfolgten Vortherapien ausgeschöpft waren. Die durchschnittliche Vorgeschichte von Asthma betrug 20,0 Jahre [SD: 15,81] bzw. 17,2 [SD: 13,20] Jahre in Studie C38072/3082 und C38072/3083. Die Patienten sind demnach als

hinreichend behandelt in die Studie eingeschlossen. Dieses Vorgehen ist Leitlinien-konform [6].

Eine individuelle Optimierung bzw. Therapieeskalation vor Studieneinschluss fand bereits statt

Bei Patienten, die in diese Studien eingeschlossen wurden, wird davon ausgegangen, dass sie bereits eine individuelle Optimierung bzw. Therapieeskalation des Asthmas erfahren haben und zum Zeitpunkt des Studienbeginns eine individuell optimierte Symptomkontrolle und ein stabilisiertes Asthma aufwiesen. Dies wird durch die Einschlusskriterien der Studie bestätigt: „Patienten, die in der Screeningphase eine Exazerbation erlebten, konnten nicht randomisiert werden“ sowie „die Basis-Medikation musste über die letzten 30 Tage vor Screening und Baseline stabil gewesen sein [...]“. Somit wäre zu diesem Zeitpunkt eine weitere Eskalation der Therapie nicht angezeigt gewesen. Alle hier einbezogenen Patienten erhielten bereits eine hochdosierte ICS/LABA-Therapie oder sogar zusätzlich OCS als Erhaltungstherapie (mITT). Wenn eine dieser Therapien während der Studie nicht mehr ausreichte, standen, wie oben erwähnt, OCS (neu oder Dosiserhöhung) zur weiteren Eskalation zur Verfügung.

Patienten wiesen zukünftiges Risiko für unerwünschte Ereignisse auf

Reslizumab ist zugelassen als „Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist“. Die Asthmakontrolle sollte laut GINA-Leitlinie anhand der folgenden zwei Punkte beschrieben werden [6]:

1. der Symptomkontrolle
2. dem zukünftigen Risiko von unerwünschten Ereignissen

Die in den Reslizumab-Studien eingeschlossenen Patienten haben eine bestmöglich individuell stabilisierte Asthmakontrolle, aber kein vollständig kontrolliertes Asthma (Asthma Control Questionnaire (ACQ) Score > 1,5). Es besteht allerdings ein erhöhtes Exazerbationsrisiko, da das Auftreten von Exazerbationen z. B. in den letzten 12 Monaten ein starker Prädiktor für das Wiederauftreten einer Exazerbation in Zukunft ist [7].

4. Zusammenfassung zur Wahl der zVT

Aus den hier genannten Gründen wählt Teva als zVT eine der vom G-BA als zVT empfohlenen Therapieoptionen, nämlich die patientenindividuelle Therapieeskalation der hochdosierten ICS und der LABA mit ggf. OCS (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige

Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Bestimmung der zVT wurde der Niederschrift zum Beratungsgespräch des G-BA vom 09.06.2016 entnommen [1].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-040.
2. Teva Branded Pharmaceutical Products R&D Inc. 2014. Clinical Study Potocol with Amendment 6 - C38072/3082.
3. Teva Branded Pharmaceutical Products R&D Inc. 2014. Clinical Study Potocol with Amendment 6 - C38072/3083.
4. Boehringer Ingelheim International GmbH. 2014. *Asthma: new indication for Spiriva® (tiotropium) Respimat®* in the EU may offer millions of adults a significant advance in asthma care* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.boehringer-ingelheim.com/press-release/asthma-new-indication-spiriva-tiotropium-respimat-eu-may-offer-millions-adults>.
5. 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>.
6. Global Initiative for Asthma (GINA) 2016. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. *Global Initiative for Asthma*.

7. Miller, Mary K., Lee, June H., Miller, Dave P. & Wenzel, Sally E. 2007. Recent asthma exacerbations: A key predictor of future exacerbations. *Respiratory Medicine*, 101, 481-489.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Asthma bronchiale (ICD-10 Ziffer: J45) wird als eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Atemwege definiert, die durch eine bronchiale Hyperreagibilität und eine variable Atemwegsobstruktion mit eingeschränktem Atemfluss charakterisiert ist [1]. Die Erkrankung ist mit einer hohen Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und entsprechenden Gesundheitskosten verbunden [2; 3]. Insbesondere bei inadäquater Therapie oder einem Nicht-Ansprechen des Patienten auf die Therapie ist die Erkrankung zudem mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden [4].

Im 21. Jahrhundert erfolgt die Einteilung anhand von Biomarkern, die bei der Entscheidung zur gezielten Behandlung bestimmter Subtypen herangezogen werden können. Die Klassifizierung in Schweregrade hat sich gewandelt: Die lungenfunktionell geprägte Schweregradeinteilung weicht einer Klassifizierung nach dem Grad der Asthmakontrolle. Dieses Konzept ist in nationalen und internationalen Empfehlungen bereits verankert [5; 6].

Die Mehrheit der Patienten lässt sich gegenwärtig mit einer modernen Standardtherapie erfolgreich behandeln, was zu einem Rückgang Notfallmedizinischer Einsätze und Hospitalisierungen bei Patienten mit Asthma geführt hat (Reduktion von 9,7 pro 1000 Behandlungen in den Jahren 1999/2000 auf 6,8 pro 1000 Behandlungen in den Jahren 2004/2005) [7]. Jedoch zeigt ein Teil der Patienten trotz verordneter intensiver Behandlung, beispielsweise mit hochdosierten ICS in Kombination mit LABA ein unkontrollierbares bzw. schweres Asthma. Diese Minderheit mit „schwerem Asthma“ rückt auch medizinökonomisch in den Fokus, da sie den Großteil der medizinischen Ressourcen für die Behandlung der asthmatischen Beschwerden beansprucht [8; 9].

Bei Patienten, deren Asthma unter Anwendung der aktuell verfügbaren Therapien unkontrolliert bleibt, ist häufig eine hohe Anzahl von eosinophilen Granulozyten (kurz: Eosinophilen) im Blut festzustellen [10-12]. Eosinophile sind Bestandteil des körpereigenen Immunsystems und beispielsweise Teil allergischer oder inflammatorischer Reaktionen. Ist ihre Konzentration übermäßig hoch, werden vermehrt entzündliche Botenstoffe, sog. Interleukine, produziert [13]. Hierbei ist ein Wert von ≥ 400 Eosinophilen pro μl Blut ein Risikofaktor für zukünftige Exazerbationen [14]. Wenn ein Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten festgestellt wird, können diese als Entscheidungsmarker für die Wahl der geeigneten Therapie den Arzt unterstützen [11].

Pathogenese, Symptomatik und Krankheitsverlauf von Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten

Patienten, deren Asthma durch erhöhte Eosinophilenwerte in Blut und Sputum gekennzeichnet ist, zeigen häufig eine ausgeprägte, schwer zu kontrollierende Symptomatik mit häufigen Exazerbationen [9; 15; 16], die mit einem beträchtlichen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko einhergehen [17].

Eosinophile sind pleiotrope multifunktionale Leukozyten, die als Reaktion auf verschiedene Reize aus dem Blutkreislauf in die Atemwege rekrutiert werden. Sie spielen eine wichtige Rolle in der Entwicklung von Typ-2-T-Helferzellen (T_{H2})-gesteuertem Asthma. [18] Neben den TH2-Helferzellen im allergischen Geschehen können auch angeborene Lymphoid-Zellen vom Typ 2 (innate lymphoid cells type 2, ILC2) in Reaktion auf nicht-allergene Trigger eine eosinophile Atemwegsentszündung via Interleukin 5 (IL-5) Ausschüttung induzieren [19]. Eosinophile fördern und erhalten die Entzündung in den Atemwegen, die Verdickung der Atemwegswand, die Fibrose und das Remodeling (d. h. Angiogenese) [20]. In-vitro-Studien zeigen, dass Eosinophile zytotoxische Granula, Lipidmediatoren wie Leukotrien C4 sowie das pro-inflammatorische Zytokin transforming growth factor beta (TGF-β) produzieren können, die zu Atemwegsüberempfindlichkeit, Bronchokonstriktion und dem erwähnten Remodeling führen können [21].

Eine erhöhte Anzahl von ≥ 400 Eosinophilen pro μl im Blut ist ein unabhängiger Risikofaktor für zukünftige Asthmaexazerbationen [14; 22]. Der Spiegel an Eosinophilen ist im unkontrollierten, schweren Stadium der Erkrankung erhöht [23; 24]. Die Aufrechterhaltung und Aktivierung von Eosinophilen ist von IL-5 abhängig. IL-5 ist für die Reifung, Rekrutierung und Aktivierung von Eosinophilen aus dem Knochenmark bis in das Organewebe verantwortlich [25; 26]. Eine Reduktion der IL-5-vermittelten Stimulation kann daher die Reifung und das Überleben von Eosinophilen stören und somit zur Kontrolle von Asthmasymptomen und einer reduzierten Entzündung der Atemwege beitragen. Dies könnte dazu beitragen, Remodeling zu verhindern. [27; 28]

Schweregradeinteilung von Asthma

Der Schweregrad von Asthma wird anhand des zur Kontrolle des Asthmas notwendigen Einsatzes von Arzneimitteln klassifiziert (siehe Abbildung 3-2) [5]. Medikamente zur Behandlung von Asthma werden eingeteilt in die Gruppe der sog. Controller oder der sog. Reliever. Die Medikamente zur Kontrolle der chronisch-entzündliche Erkrankung, insbesondere die ICS, bilden die Basis der Erhaltungstherapie bei Patienten mit persistierendem Asthma [29-33]. Bleibt das Asthma bei geringdosiertem ICS unzureichend kontrolliert, wird ein zweites Medikament, zumeist ein LABA [34-38], hinzugefügt. Dies erfolgt vorzugsweise für einen begrenzten Zeitraum und mit der Absicht, die Medikation mit LABA nach Erlangen der Kontrolle des Asthmas und deren Erhaltung abzusetzen. Reliever-Medikamente umfassen kurzwirksame Beta₂-Sympathomimetika (short-acting beta₂-agonist [SABA]) und/oder kurzwirksame Anticholinergika sowie im Fall von schwereren akuten Exazerbationen auch systemische Kortikosteroide [39-43]. Weitere Controller-Medikamente umfassen Theophyllin, Leukotrien-Rezeptorantagonisten (LTRA) und Chromone. Die

Mehrheit der Patienten mit schwerem Asthma ist ausreichend durch ein stufenweises Vorgehen anhand der Behandlungsempfehlungen kontrolliert (siehe Abbildung 3-2) [5]. Allerdings sind einige Patienten trotz schrittweiser Behandlung oder aufgrund einer Therapiereduzierung nicht kontrolliert und hochdosierte ICS und zusätzliche Kontrollmedikamente wie LABA (und/oder systemische Kortikosteroide), einschließlich des Managements von Komorbiditäten, reichen für die Symptomkontrolle nicht aus. Diese Patienten benötigen eine zusätzliche Behandlung mit OCS. Tiotropium wird ebenfalls als Zusatztherapie bei unkontrollierten Asthmapatienten, die hochdosierte ICS in Kombination mit LABA erhalten, eingesetzt [44]. Für die Behandlung von Immunglobulin E (IgE)-vermitteltem allergischem Asthma steht Omalizumab (Xolair®) zur Verfügung [45].

Das derzeit einzig zugelassene Anti-IL-5-Arzneimittel bei Asthma ist Mepolizumab, welches bei Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma indiziert ist [46].

Unter der Voraussetzung, dass auf der jeweiligen Therapiestufe die genannten Medikamente zu einer Kontrolle führen, erfolgt eine Klassifikation anhand der GINA-Therapiestufen [5] in mildes, mittelschweres und schweres Asthma:

- **Mildes Asthma:** gut kontrollierbar mittels Therapiestufe 1 und 2, z. B.: nach Bedarf Reliever-Medikation oder niedrigdosierte Controller-Medikation, wie niedrigdosiertes ICS, LTRA oder Chromone.
- **Mittelschweres Asthma:** gut kontrollierbar mittels Therapiestufe 3, z. B.: niedrigdosiertes ICS/LABA.
- **Schweres Asthma:** benötigt Therapiestufe 4 oder 5, z. B.: um zu verhindern, dass das Asthma unkontrolliert wird, oder das Asthma trotz dieser Therapiestufen unkontrolliert bleibt. In der Regel werden hochdosiert ICS/LABA gegeben.

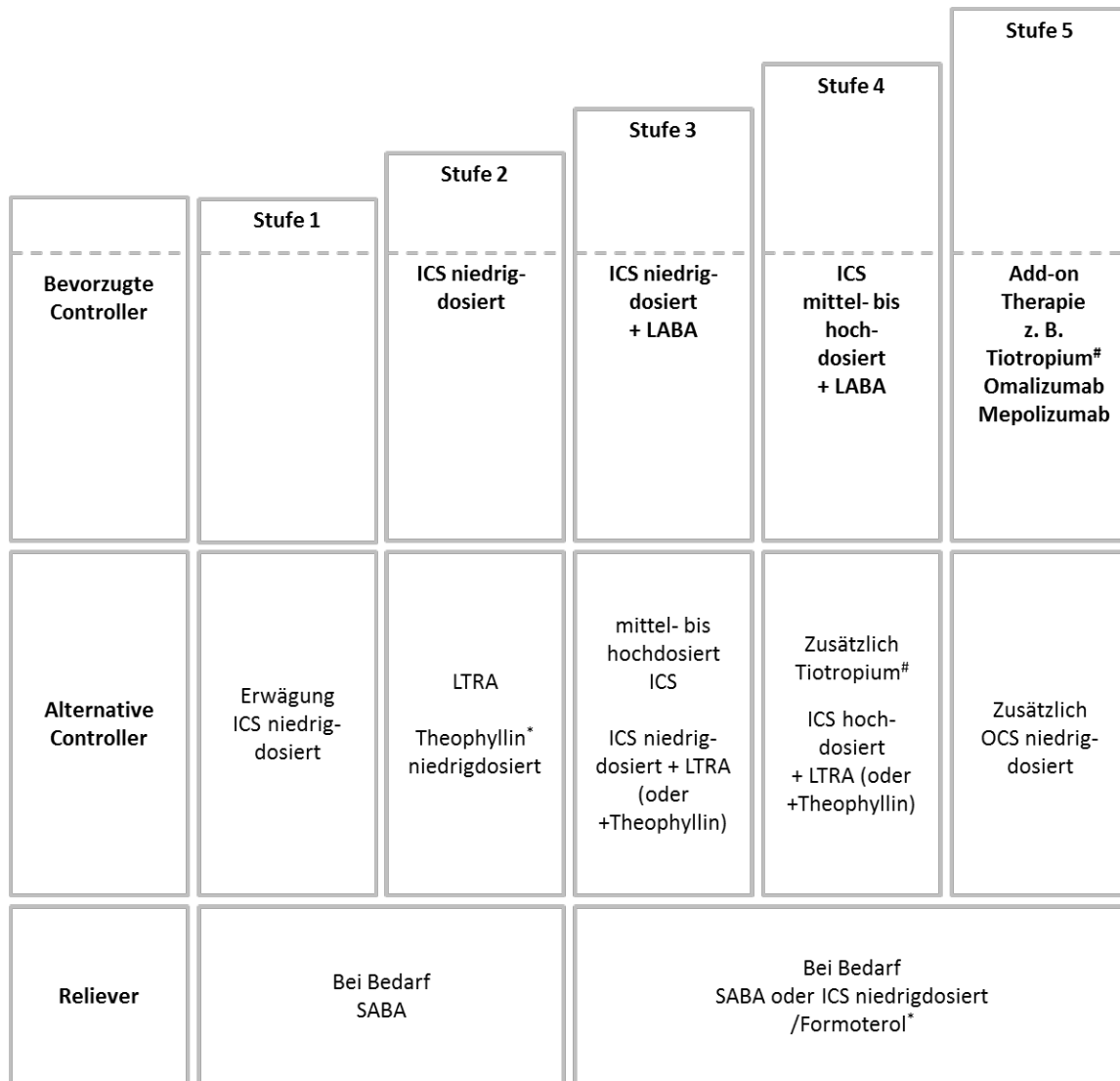


Abbildung 3-2: Stufenweise Behandlung zur Minimierung von Asthmasymptomen

ICS: inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide); SABA: short-acting beta2-agonist (kurzwirksames Beta₂-Sympathomimetikum); LABA: long-acting beta2-agonist (langwirksames Beta₂-Sympathomimetikum); OCS: oral corticosteroids (orale Kortikosteroide); anti-IgE: anti-Immunglobulin E-Therapie. *Niedrig-dosierte ICS/Formoterol sind die Reliever-Medikation für Patienten, welchen niedrigdosiertes Budesonid/Formoterol oder niedrigdosiertes Beclometason/Formoterol zur Erhaltungs- und Relievertherapie verschrieben wurde.

[#]Tiotropium ist eine Zusatztherapie für Patienten mit vorangegangenen Exazerbationen. Quelle: modifiziert nach GINA [5]

Die GINA definiert die Grenzen für hochdosiertes ICS anhand der Stufen 4 und 5. Die definierten Grenzen unterscheiden sich teilweise mit denjenigen anderer Leitlinien, z. B. der European Respiratory Society/American Thoracic Society (ERS/ATS) und der nationalen Versorgungsleitlinie (NVL).

Die Einteilung von hochdosierten ICS der ERS/ATS, NVL, GINA sowie der deutschen Fachinformation ist in Tabelle 3-1 dargestellt.

Tabelle 3-1: Tagesdosen hochdosierter ICS für Erwachsene

ICS	Tagesdosis (in µg) gemäß			
	ERS/ATS hohe Dosis (> 12 J.)	NVL hohe Dosis (Erwach- sene)	GINA 2015 hohe Dosis (≥ 12 J.)	Deutsche Fachinformationen
Beclometason	≥ 2 000 µg (DPI)	> 1 000 µg – 2 000 µg ^a	> 1 000 µg ^a	500 µg – 1 000 µg (unabhängig vom Schweregrad) Max. Dosis = 2 000 µg <i>Sanasthmax® 250 µg Druckgasinhalation [30]</i>
	≥ 1 000 µg (HFA MDI) ^a			400 µg – 800 µg (unabhängig vom Schweregrad) Max. Dosis = 2 000 µg <i>Beclometason-CT Dosieraerosol [47]</i>
Fluticason- propionat	≥ 1 000 µg	> 500 µg – 1 000 µg	> 500 µg	Initial ‚schweres Asthma‘: 1 000 µg – 2 000 µg Erhaltungsdosis unabhängig vom Schweregrad: ≤ 1 000 µg; max. 2 000 µg Tagesdosen oberhalb von 1 000 µg sollten nach Möglichkeit nicht längerfristig eingesetzt werden. <i>Flutide® 125 µg/ Flutide® forte 250 µg Dosier-Aerosol [31]</i>
Mometason	≥ 800 µg	> 400 µg – 800 µg	> 440 µg	800 µg (initial ‚schweres Asthma‘: max. Dosis) Wenn die Symptome unter Kontrolle sind, ist ASMANEX® Twisthaler® auf die niedrigste Wirkdosis zu titrieren. <i>ASMANEX® Twisthaler® [32]</i>
Ciclesonid	≥ 320 µg	– ^b	> 320 µg	80 µg – 160 µg (unabhängig vom Schweregrad) <i>Alvesco® 80 Mikrogramm und 160 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung [33]</i>
Budesonid	≥ 1 600 µg	> 800 µg – 1 600 µg	> 800 µg	≤ 1600 µg (Anfangsdosis = Tageshöchstdosis) Erhaltungsdosis: 200 µg – 800 µg (unabhängig vom Schweregrad) <i>Budesonid Easyhaler [48]</i>
ICS: inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide); ERS/ATS: European Respiratory Society/American Thoracic Society; J: Jahre; NVL: Nationale Versorgungsleitlinie; GINA: Global Initiative for Asthma; DPI: dry				

powder inhaler (Pulverinhalator); HFA: Hydrofluoralkan; MDI: metered-dose inhaler (Dosier-Inhalator)

^a Die Angaben beziehen sich auf Arzneimittel, die Beclometasondipropionat (BDP) mit einer normalverteilten Partikelgröße abgeben (z. B. Trockenpulverformulierungen, BDP-haltige DA (Dosieraerosol [Lösungsaerosol]) mit Glycerol-Zusatz). Bei Umstellung auf ein BDP-haltiges DA, das eine feinere Partikelgrößenverteilung bei der Arzneistoffabgabe und damit höhere Lungendeposition des Arzneistoffs ermöglicht, ist eine Dosisanpassung vorzunehmen. Relation BDP feinverteilt : BDP normalverteilt = 1: 2-2,5. [6; 5]

^b mittlerer Dosisbereich liegt bei genau 160 µg [6]

Quellen: Fachinformationen [33; 32; 47; 48; 30; 31], Chung et al. 2014 [49] und Nationale Versorgungsleitlinie Asthma [6]

Der G-BA stellt im Rahmen des Beratungsgesprächs fest, dass der Hochdosisbereich für ICS entsprechend der zugehörigen Fachinformationen sowie ggf. den Dosisbereichen der Leitlinien definiert ist [50]. Um den deutschen Versorgungskontext widerzuspiegeln, wurden daher für die vorliegende Nutzenbewertung Patienten mit folgenden Dosierungen der ICS in die Studien eingeschlossen (mITT-Population):

- Beclometason bei > 1 000 – 2 000 µg
- Fluticason bei > 500 – 2 000 µg
- Mometason bei > 400 – 800 µg
- Ciclesonid bei 160 µg
- Budesonid bei > 800 – 1 600 µg

Die Dosierung von > 1 000 – 2 000 µg Beclometason ist gemäß deutscher Fachinformation zugelassen [30]. Hochdosiertes Beclometason wird im Therapiehinweis von Omalizumab und der NVL ebenfalls mit einem Wert > 1 000 µg angegeben [6; 51]. Basierend darauf wurden Patienten mit > 1 000 – 2 000 µg in die mITT-Population eingeschlossen.

Die Dosierung für die untere Grenze von > 500 µg Fluticason entsprechen den Angaben der internationalen und nationalen Leitlinien [6; 5]. Gemäß der Fachinformation von Fluticason ist es möglich, die Dosen bis auf 2 000 µg Fluticason am Tag zu erhöhen. Tagesdosen oberhalb von 1 000 µg sind jedoch nicht regelhaft längerfristig einzusetzen [52]. Entsprechende hohe ICS-Dosen sind daher ausschließlich kurzfristig zur Behandlung der Patienten bei Verschlechterung von Asthmasymptomen bzw. bei Auftreten von Exazerbationen anzuwenden. Basierend darauf wurden Patienten mit > 500 – 2 000 µg in die mITT-Population eingeschlossen.

Die untere Grenze für die Dosierung von Mometason entspricht den Angaben der NVL (400 µg) und ist gemäß deutscher Fachinformation zugelassen [32; 6]. Eine Dosierung gemäß GINA-Leitlinie von 440 µg ist in Deutschland mit den hier verfügbaren Präparaten nicht möglich. Die nächstmögliche Dosierung würde bei 600 µg liegen. Die Obergrenze von maximal 800 µg täglich ist gemäß der deutschen Fachinformation für die initiale Behandlung von schwerem Asthma angezeigt [32]. Basierend darauf wurden Patienten die > 400 – 800 µg Mometason erhielten in die mITT-Population eingeschlossen.

Laut deutscher Fachinformation von Ciclesonid sind 80 – 160 µg für alle Schweregrade von Asthma zulässig. Die maximale tägliche Dosierung beträgt 160 µg. [33] Die

Dosierungsangaben der GINA-Leitlinie von 320 µg sind daher gemäß Fachinformation in Deutschland nicht zulässig. Eine Dosis von 80 µg fällt laut NVL in den mittleren Dosisbereich und wird daher ebenfalls nicht für die Charakterisierung der Patientenpopulation in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen. Basierend darauf wurden Patienten die 160 µg erhielten in die mITT-Population aufgenommen.

Die Dosierung von 800 µg Budesonid deckt sich mit der unteren Grenze der Leitlinien NVL und GINA [5; 6]. Laut Fachinformation sind 1 600 µg zulässig [48]. Basierend darauf wurden Patienten die > 800 – 1 600 µg Budesonid erhielten in die mITT-Population eingeschlossen.

Die Schweregradeinteilung von Asthma erfolgt in der klinischen Praxis basierend auf der Medikation, die notwendig ist, um die Symptome und Exazerbationen zu kontrollieren. Die Zuordnung von Patienten zu Schweregraden des Asthmas erfolgt demzufolge nicht statisch und kann sich über Monate und/oder Jahre ändern. [53; 54; 49] Bei medikamentös behandelten Patienten geht in die Bewertung der Schwere des Asthmas insbesondere das Ansprechen auf die Therapie (Asthmakontrolle) ein [6]. Zur Bewertung der Asthmakontrolle schlägt die GINA verschiedene Tests vor, z. B.:

- den Asthma Control Test (ACT),
- ein von der GINA selbst entwickeltes Tool (Tabelle 3-2),
- den Asthma Control Questionnaire (ACQ).

Gemeinsam ist diesen Tests, dass sie vor allem die Häufigkeit von Symptomen, Exazerbationen und anderen mit Asthma in Zusammenhang stehenden Ereignissen erfassen.

Innerhalb des ACT wird ein Score von 5 – 25 gebildet. Ein Score von 20 – 25 spiegelt „gut kontrolliertes“, 16 – 20 „nicht gut kontrolliertes“ und 5 – 15 „sehr schlecht kontrolliertes“ Asthma wider.

Unter Anwendung des von der GINA selbst entwickelten Tools zur Asthmakontrolle können Patienten das Ansprechen der Therapie anhand von vier Kategorien bewerten (siehe Tabelle 3-2), die die letzten vier Wochen berücksichtigen. Es kann dadurch das Niveau der Asthmakontrolle erhoben werden. In Tabelle 3-2 ist diese konsensbasierte Darstellung, wie die Symptomkontrolle für einen Patienten laut GINA erfasst werden kann, dargestellt. [5]

Tabelle 3-2: Ausmaß der Asthmakontrolle gemäß des von der GINA selbst entwickelten Tools

Kontrolle des Asthmas		Niveau der Asthmakontrolle		
In den letzten 4 Wochen		Gut kontrolliert	Teilweise kontrolliert	Unkontrolliert
Asthasymptome während des Tages mehr als 2-mal pro Woche	Ja/Nein	Keines dieser Kriterien	1 – 2 dieser Kriterien	3 – 4 dieser Kriterien
Nächtliches Erwachen aufgrund von Asthasymptomen	Ja/Nein			

Kontrolle des Asthmas		Niveau der Asthmakontrolle		
In den letzten 4 Wochen		Gut kontrolliert	Teilweise kontrolliert	Unkontrolliert
Bedarf an Relievern* aufgrund von Beschwerden mehr als 2-mal in der Woche	Ja/Nein			
Jegliche Aktivitätseinschränkungen aufgrund von Asthma	Ja/Nein			
* Ausgeschlossen sind Reliever, die vor körperlicher Anstrengung genommen werden, da viele Menschen diese routinemäßig einnehmen Quelle: GINA 2016 [5]				

Der ACQ wurde von Juniper et al. 1999 zur Beurteilung der Asthmakontrolle und der Lebensqualität in klinischen Studien und im klinischen Alltag entwickelt [55]. Die sieben Fragen des ACQ-7 beziehen sich auf die Patientenerinnerung der letzten sieben Tage bezüglich Atemnot, nächtliches Aufwachen, Symptome beim Erwachen, Aktivitätseinschränkungen, Keuchen, Häufigkeit der Nutzung von SABA und Lungenfunktion (FEV₁ in % vom Soll vor Einnahme eines Bronchodilatators). Die prognostizierte FEV₁ in % vom Soll ist die FEV₁ in % des Patienten geteilt durch den Mittelwert der FEV₁ in % einer Person von gleichem Alter, Geschlecht und Körperzusammensetzung in der Bevölkerung. Der ACQ-5 beinhaltet nicht die Frage über die Häufigkeit der Nutzung von SABA und die Ermittlung der Lungenfunktion. Alle sieben (bzw. fünf beim ACQ-5) Fragen sind auf einer 7-Item-Skala ohne Gewichtung (0 gute Kontrolle, 6 schlechte Kontrolle) aufgelistet. Ein Mittelwert über alle Fragen von 0,0 – 0,75 wird als „gut kontrolliertes Asthma“, 0,75 – 1,5 als „Grauzone“ und > 1,5 als „schlecht kontrolliertes Asthma“ klassifiziert. Der ACQ-5 und -7 sind bezüglich der Lebensqualität und der umfassenden Beurteilung des Arztes validiert [53; 56]. Ein Wert von $\geq 1,5$ bezeichnet sowohl im ACQ-5, als auch im ACQ-7 dabei ein "nicht gut kontrolliertes" Asthma [53; 57]. Der ACQ ist ein verlässliches Bewertungsinstrument für die Erfassung der Asthmakontrolle [55].

Definition von schwerem Asthma und schwerem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten

In der aktuellen GINA-Leitlinie wird schweres Asthma definiert als Asthma, welches eine Behandlung anhand der Therapiestufen 4 und 5 und damit eine Therapie mit beispielsweise hochdosierten ICS und LABA erfordert, um zu verhindern, dass das Asthma unkontrolliert wird oder trotz dieser Therapie unkontrolliert bleibt. [5]

Vor der Diagnose von schwerem Asthma sind folgende Faktoren als ursächlich auszuschließen, um eine Einstufung in schweres Asthma abzusichern [5]:

- Unzureichende Inhalationstechnik
- Ungenügende Therapieadhärenz

- Eine nicht korrekte Asthadiagnose. Die Symptome können alternativ durch eine Dysfunktion der oberen Atemwege, Herzinsuffizienz oder mangelnde Fitness hervorgerufen werden
- Komorbiditäten wie Rhinosinusitis, gastroösophagealer Reflux, Adipositas und obstruktive Schlaf-Apnoe
- Fortbestehende Exposition gegenüber sensibilisierenden oder reizenden Stoffen zu Hause oder am Arbeitsplatz

Alle Patienten, die in die Reslizumab-Studien eingeschlossen wurden, mussten erhöhte Eosinophilenwerte aufweisen. Hierzu wurde als Einschlusskriterium ein Grenzwert von ≥ 400 Eosinophilen pro μl Blut festgelegt.

Die Auswahl des Grenzwertes basiert auf den Ergebnissen der Phase 2 Studie (Res-5-0010), bei der Patienten mit $\geq 3\%$ Eosinophile im Sputum unter Reslizumab eine Verbesserung ihrer Lungenfunktion und der Asthmakontrolle zeigten [58; 59]. Eine Messung von Eosinophilen im Sputum als Entscheidungsmarker für Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten ist gegenwärtig noch nicht flächendeckend anwendbar, da diese noch nicht ausreichend standardisiert ist und nur in spezialisierten Zentren durchgeführt werden sollte [24]. Aus diesem Grund wurde für die Phase 3 Studien auf eine Messung im Sputum verzichtet und stattdessen die Anzahl der Eosinophilen im Blut zur Identifizierung von geeigneten Patienten herangezogen, die für eine Reslizumab-Behandlung in Frage kommen. Der Grenzwert von ≥ 400 Eosinophilen pro μl Blut wurde zudem gewählt, weil er eine hohe Spezifität aufweist und einen prädiktiven Wert für $\geq 3\%$ Eosinophile im Sputum darstellt [23; 60; 61]. Ein Wert von ≥ 400 Eosinophilen pro μl Blut ist auch als ein Risikofaktor für zukünftige Exazerbationen bekannt [14]. Die Minderung des Risikos zukünftiger Exazerbationen ist gemäß der GINA-Leitlinie das Ziel einer Behandlung von Asthma [5].

Des Weiteren liegt ein Grenzwert von ≥ 400 Eosinophilen pro μl Blut über den Grenzwerten, die in der aktuellen Literatur benannt werden [62; 11]. Somit werden mit großer Sicherheit nur Patienten in die Studien eingeschlossen, die von einer Therapie mit Reslizumab profitieren werden.

Eine klare Definition für schweres Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten ist in den aktuell verfügbaren Leitlinien nicht gegeben [5; 6]. In der Literatur werden verschiedene Grenzwerte für Eosinophile im Blut diskutiert. Schleich et al. nennen einen Grenzwert von 188 Eosinophilen pro μl im Blut, um eine Eosinophilie im Sputum von $\geq 3\%$ aller Leukozyten mit einer Sensitivität von 72 % und eine Spezifität von 73 % zu detektieren [11]. Darüber hinaus unterstützt eine Studie mit Benralizumab, dass eine minimale Schwelle von Eosinophilen im Blut (etwa 300 Zellen pro μl) notwendig ist, um einen therapeutischen Effekt sowohl für die Kontrolle des Asthmas als auch für zukünftige Risiken (Exazerbationen) zu zeigen [62]. Ein einheitlich anerkannter Grenzwert existiert allerdings derzeit noch nicht und wird erst von Fachgesellschaften erarbeitet.

Risikofaktoren für die Entwicklung von Asthma und eine unzureichende Kontrolle

Als Risikofaktoren für die Entwicklung von Asthma zählen atopische Erkrankungen wie Ekzem und Rhinitis sowie Allergien und Asthma bei Eltern und Geschwistern. Eigene überwundene oder noch bestehende atopische Erkrankungen – wie atopisches Ekzem, Nahrungsmittelallergien, allergische Rhinokonjunktivitis oder Urtikaria – sind weitere Hinweise für eine atopische Disposition. [6]

Der Konsum von Tabakprodukten ist bei erwachsenen Patienten mit Asthma im Gegensatz zu nichtrauchenden Asthmatikern mit einer schlechteren Asthmakontrolle, schwereren Symptomen und einer niedrigeren Lebensqualität verbunden. [63-67] Regelmäßige Raucher erleiden darüber hinaus häufiger Exazerbationen, werden häufiger stationär im Krankenhaus aufgenommen und haben ein erhöhtes Mortalitätsrisiko [63]. Außerdem weisen sie längerfristig eine deutliche Verschlechterung der Lungenfunktion auf [68; 49]. Bei rauchenden Asthmatikern ist die Sensibilität für inhalative und orale Kortikosteroide zudem vermindert [69-72]. Gleichmaßen wirkt sich auch Passivrauchen bei Asthmatikern negativ auf die Lebensqualität, den Asthmaschweregrad und die Lungenfunktion aus [73; 74]. Studien zeigen auch, dass die Haltung von Katzen, Kleintieren und Nagern einen Risikofaktor für die Entwicklung von Asthma darstellt [75-77].

Folgende Faktoren stellen für Patienten, die bereits an Asthma leiden, ein Risiko für Exazerbationen dar [5]:

- Unkontrollierte Asthmasymptome
- Hoher Einsatz an SABA
- Unzureichende ICS-Therapie: Anwendung nicht verschriebener ICS; schlechte Compliance; falsche Anwendung des Inhalators
- Niedrige FEV₁, vor allem < 60 %
- Erhebliche psychologische oder sozioökonomische Probleme
- Exposition: z. B. Rauchen, Allergene (bei Sensibilisierung)
- Komorbiditäten: z. B. Adipositas, Rhinosinusitis, bestätigte Nahrungsmittelallergie
- Erhöhter Eosinophilenwert in Blut oder Sputum
- Schwangerschaft
- Intubation oder Behandlung auf der Intensivstation aufgrund von Asthma
- ≥ 1 schwere Exazerbation in den letzten 12 Monaten

Diagnostik

Das stufenweise Vorgehen in der Diagnostik von Asthma umfasst folgende Schritte [5]:

1. Abklärung chronischer Atemwegserkrankungen (klinische Anamnese, körperliche Untersuchung, radiologische Untersuchung mittels Computertomographie und Röntgen)
2. Abgrenzung zwischen Asthma, Chronisch-Obstruktiver Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease [COPD]) und Asthma-COPD-Overlap-Syndrom (ACOS) basierend auf Symptomen
3. Überprüfung der Lungenfunktion (Spirometrie)

4. Beginn einer initialen Therapie. Die Pharmakotherapie basiert auf ICS, wenn erforderlich ggf. Zusatzbehandlung mit LABA und/oder Tiotropium

Die Diagnose von Asthma wird in der Regel auf der Grundlage respiratorischer Symptome wie Keuchen, Atemnot (Dyspnoe), Brustenge oder Husten und der Beurteilung der Atemwegsobstruktion (Spirometrie) getroffen (Tabelle 3-3). Das Muster der Symptome ist wichtig, da respiratorische Symptome auch aufgrund einer anderen akuten oder chronischen Erkrankung auftreten können. Die diagnostischen Merkmale von Asthma sollten bereits bei Erstpräsentation des Patienten erfasst werden, da sich die Symptome für Asthma spontan oder unter Behandlung verbessern können. Die Spirometrie sollte unter standardisierten Bedingungen stattfinden und die Messung der FEV₁ und der forcierten Vitalkapazität (forced vital capacity [FVC]) umfassen. Mittels dieser beiden Parameter wird die Atemwegsobstruktion und deren Reversibilität sowie Variabilität gemessen.

Für die Sicherung der Asthma-Diagnose werden die in Tabelle 3-3 aufgeführten Kriterien verwendet [5; 78].

Tabelle 3-3: Lungenfunktionsanalytische Kriterien zur Sicherung der Diagnose von Asthma bei Erwachsenen

Symptom/Merkmal	Diagnosekriterien für Asthma
Vorgeschichte von respiratorischen Symptomen	
Keuchen, Kurzatmigkeit, Brustenge und Husten	• Mehr als ein respiratorisches Symptom • Variabel über die Zeit und in ihrer Intensität • Verschlechterung in der Nacht oder unter Bewegung • Oft ausgelöst durch Belastung, Lachen, Allergene, kalte Luft • Auftreten/Verschlechterung bei viralen Infekten
Bestätigte expiratorische Atemwegsobstruktion	
Dokumentierte übermäßige Variabilität der Lungenfunktion	Je größer die Variabilität oder je häufiger Variationen festgestellt werden, desto sicherer ist die Diagnose.
UND dokumentierte Atemwegsobstruktion	Mindestens einmal während des Diagnoseprozesses; falls FEV ₁ niedrig, muss eine geringe FEV ₁ /FVC bestätigt werden (normalerweise bei Erwachsenen > 0,75 – 0,80)
Positiver Reversibilitätstest mit Bronchodilatoren (BD)	Zunahme der FEV₁ um > 12 % und > 200 ml bezogen auf Ausgangswert, 10 – 15 Minuten nach 200 – 400 µg Albuterol oder einem Äquivalent (gesteigerte Sicherheit bei > 15 % und > 400 ml) Positives Ergebnis wahrscheinlicher, wenn BD-Medikation vor dem Test nicht angewendet wird: SABA ≥ 4 Stunden, LABA ≥ 15 Stunden
Übermäßige PEF-Variabilität (2-mal am Tag über 2 Wochen gemessen)	Durchschnittliche tägliche PEF-Variabilität > 10 %
Signifikante Verbesserung der Lungenfunktion nach vierwöchiger anti-inflammatorischer	Nach hochdosierter ICS-Therapie für 4 Wochen: Verbesserte FEV ₁ um > 12 % und > 200 ml (oder PEF um > 20 %) bezogen auf Ausgangswert vor der Behandlung, unabhängig von respiratorischen Infektionen

Symptom/Merkmal	Diagnosekriterien für Asthma
Behandlung	
Positive standardisierte Laufbelastung	Abfall des FEV ₁ um > 10 % und > 200 ml bezogen auf Ausgangswert
Positiver Provokationstest für die Bestimmung der bronchialen Hyperreagibilität	Abfall des FEV ₁ bezogen auf Ausgangswert um ≥ 20 % mit einer Standarddosis von Methacholin oder Histamin (bronchokonstriktorisches Stimuli); oder ≥ 15 % mit Standard-Hyperventilation, hypertonischer Lösung oder Mannitolbelastung
Übermäßige Variation in der Lungenfunktion zwischen den Untersuchungen	Variation des FEV ₁ von > 12 % und > 200 ml zwischen den Besuchen, unabhängig von respiratorischen Infektionen
FEV ₁ : forcierte Einsekundenkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; BD: Bronchodilatator (short-acting SABA oder rapid-acting LABA); SABA: short-acting beta ₂ -agonist (kurzwirksames Beta ₂ -Sympathomimetikum); LABA: long-acting beta ₂ -agonist (langwirksames Beta ₂ - Sympathomimetikum); PEF: peak expiratory flow, Peak Flow; ICS: inhaled corticosteroids (inhalative Kortikosteroide) Quelle: GINA 2016 [5]	

Es ist oft schwierig, die Diagnose Asthma zu stellen, wenn der Patient bereits eine Controller-Medikation begonnen hat. Für die Sicherstellung der Diagnose bei diesen Patienten wird daher das in Tabelle 3-4 aufgelistete Schema angewendet.

Tabelle 3-4: Bestätigung der Diagnose von Asthma bei Patienten, die bereits Controller verwenden

Aktuelle Situation	Schritte für die Bestätigung der Diagnose
Variable respiratorische Symptome und variable Atemwegsobstruktion	Bestätigte Diagnose von Asthma Beurteilung über die Kontrolle des Asthmas (siehe Tabelle 3-2) und Überprüfung der Controller-Therapie (siehe Abbildung 3-2)
Variable respiratorische Symptome und keine variable Atemwegsobstruktion	Wiederholung des Reversibilitätstests nach Absetzen der BD (SABA: 4 Stunden, LABA mehr als 12 Stunden) oder während des Auftretens von Symptomen. Falls $FEV_1 > 70\%$: In Betracht ziehen eines bronchialen Provokationstests. Falls dieser negativ ist, Controller-Therapie möglicherweise reduzieren oder erneute Messung nach 2 – 4 Wochen. Falls $FEV_1 < 70\%$: In Betracht ziehen, Controller-Therapie für 3 Monate zu erhöhen und erneute Messung der Symptome und Lungenfunktion.
Wenige respiratorische Symptome, normale Lungenfunktion und keine variable Atemwegsobstruktion	Wiederholung des Reversibilitätstests nach Absetzen der BD (SABA: 4 Stunden, LABA mehr als 12 Stunden) oder während Symptome auftreten. Falls Testergebnis „normal“ ergibt, alternative Diagnose in Betracht ziehen. Controller-Therapie möglicherweise reduzieren: - Falls die Symptome auftreten und die Lungenfunktion sinkt: Bestätigung des Asthmas. Controller-Therapie bis zur niedrigsten vorherig effektiven Dosis erhöhen. - Keine Veränderung in den Symptomen und der Lungenfunktion bei niedrigster Controller-Therapie: In Betracht ziehen, die Controller-Medikation einzustellen und den Patienten engmaschig für 12 Monate beobachten.
Persistierende Kurzatmigkeit und Atemwegsobstruktion	Controller-Therapie für 3 Monate erhöhen und erneute Messung der Symptome und Lungenfunktion.
BD: Bronchodilatator; SABA: short-acting beta ₂ -agonist (kurzwirksame Beta ₂ -Sympathomimetikum); LABA: long-acting beta ₂ -agonist (langwirksame Beta ₂ -Sympathomimetikum; FEV ₁ : forcierte Einsekundenkapazität; Quelle: GINA 2016 [5])	

Regelmäßige Befragungen der Patienten über die erzielte Asthmakontrolle sind wichtig, da die Häufigkeit oder Schwere der Symptome, die Patienten als unannehmbar betrachten oder störend empfinden, von Patient zu Patient variieren können. Beispielsweise kann eine Person, die im Sitzen arbeitet, ihre Symptome trotz niedriger Lungenfunktion als nicht belastend empfinden und somit eine gute Asthmakontrolle besitzen. Um die Kontrolle der Symptome zu beurteilen, werden beispielsweise die in Tabelle 3-2 aufgeführten Punkte erfragt oder der ACQ-Fragebogen angewendet.

Zielpopulation

Reslizumab wird als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist, angewendet [79].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Behandlungsempfehlungen der Versorgungsleitlinien und Therapieziele

Das Management von Asthma ist ein Kreislauf, der die Abschnitte „Abschätzen der Situation“, „Anpassung der Therapie“ und „Bewertung des Erfolgs der Maßnahmen“ umfasst [5].

Derzeit ist eine Heilung eines bestehenden Asthmas nicht möglich. Bei unkontrolliertem Asthma können Exazerbationen, welche einen Krankenhausaufenthalt oder die Behandlung in einer Notaufnahme erfordern, eine häufige Folge sein. Aus diesem Grund besteht das Ziel der Behandlung in einer optimierten Asthmakontrolle. Konkret bedeutet dies [5; 6]:

- Erreichen einer guten Symptomkontrolle
- Die Möglichkeit, gewohnten körperlichen und sozialen Aktivitäten im Alltag nachzugehen
- Minimierung des zukünftigen Risikos von Exazerbationen, Atemwegsobstruktion und Nebenwirkungen durch die Behandlung
- Normalisierung bzw. Anstreben der bestmöglichen Lungenfunktion und Reduktion der bronchialen Hyperreagibilität
- Verbesserung der gesundheits- und asthmabezogenen Lebensqualität
- Reduktion der asthmabedingten Letalität

Das Ziel einer modernen Asthmatherapie ist die primäre Prävention sowie die Einführung neuer immunologischer Interventionen zur Vermeidung von Steroid-induzierten Organschäden und Remodeling der Atemwege, insbesondere bei schwerem unkontrolliertem Asthma. Trotz aller Anstrengungen gibt es Asthmapatienten, deren Therapiebedarf durch die zur Verfügung stehenden Medikamente nicht gedeckt werden kann, und die trotz Medikation die oben genannten Therapieziele nicht erreichen. Etwa 10 % der Patienten haben auch unter maximaler Therapie Symptome und/oder häufige Exazerbationen [80].

Limitationen der gegenwärtigen Asthmatherapie

Die Therapieoptionen für Patienten mit schwerem Asthma, die nur unzureichend mit hohen Dosen an ICS in Kombination mit LABA kontrolliert sind, sind begrenzt. So verweist die NVL auf das deutlich steigende Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen mit hohen ICS-Dosen bei einem aufgrund der flachen Dosis-Wirkungsbeziehung gering ausgeprägten Zuwachs an anti-asthmatischer Wirkung [6]. Dosis-abhängig steigt nicht nur das Risiko für lokale Nebenwirkungen, wie Candidiasis im Oropharynx oder Dysphonie, welche die Lebensqualität der betroffenen Patienten erheblich beeinträchtigen können [81], sondern auch für klinisch relevante systemische Nebenwirkungen (wie adrenale Suppression,

Osteopenie/Osteoporose, Katarakt und Glaukom und Hautveränderungen) – insbesondere bei einer Langzeit-Hochdosistherapie [82]. Die Anwendung von ICS birgt zudem laut einem aktuellen Review der EMA das Risiko von Pneumonien. Im Rahmen der Risikobewertung hinsichtlich der Pharmakovigilanz wurde festgestellt, dass beispielsweise Fluticason (ein ICS) die Zahl der schweren Pneumonien, welche einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machen, erhöht. [83] Die Relevanz für Asthma-Patienten wird diskutiert [84]. Eine Senkung des Verbrauchs bzw. der Dosis an ICS durch Reslizumab könnte daher das Risiko für die Patienten, lokale oder systemische Nebenwirkungen oder eine Pneumonie zu erleiden, reduzieren.

Andere Behandlungsmöglichkeiten können gemäß der deutschen und internationalen Versorgungsleitlinien bei Patienten mit teilweise kontrolliertem sowie unkontrolliertem Asthma auf Therapiestufe 4 zusätzlich LTRA (Montelukast) und/oder Theophyllin sein. Montelukast ist jedoch nur bei leichtem bis mittelschwerem Asthma, nicht aber bei schwerem Asthma (ab Therapiestufe 4) zugelassen. LTRA und Theophyllin sind nur untergeordnete Zusatztherapieoptionen in den Therapiestufen 3 und 4. Sie sollten nur bei Patienten, bei denen ICS in Kombination mit LABA alleine nicht ausreicht, eingesetzt werden. Theophyllin hat in Studien nur eine geringe Verbesserung der Lungenfunktion gezeigt und der klinische Nutzen ist fraglich. [5; 6] Die abnehmende Bedeutung von Theophyllin in der Versorgung von Asthma, die sich in sinkenden Versorgungszahlen widerspiegelt, wird im aktuellen Therapiehinweis durch den G-BA verdeutlicht [51].

Asthmapatienten, die trotz der Verwendung verschiedener Behandlungsoptionen auf Therapiestufe 4 nach wie vor unzureichend kontrolliert sind, können zusätzlich auch mit niedrig dosierten OCS behandelt werden [6]. OCS können bei einigen Erwachsenen mit schwerem Asthma eingesetzt werden, die Behandlung kann jedoch bei dauerhafter Anwendung zu systemischen Nebenwirkungen führen [5; 6]. Zu den Kurz- und Langzeitkomplikationen von OCS zählen Osteoporose, Frakturen, Infektanfälligkeit, Fettleibigkeit, symptomatische Erkrankung der Koronararterien, avaskuläre Nekrose, Schlaganfall, Katarakt, Veränderungen des Glukosestoffwechsels und Pergamenthaut. [85; 86] Fardet et al. 2007 berichten, dass 66 % der Patienten, die 3 Monate mit OCS (Prednison) behandelt wurden, unter beeinträchtigenden Nebenwirkungen litten. Die unerwünschten Ereignisse Lipodystrophie und neuropsychiatrische Störungen traten hierbei am häufigsten auf. Diese werden von Ärzten in der Regel zwar als "geringfügig" betrachtet, die Patienten bewerteten diese Nebenwirkungen allerdings als sehr belastend [87]. OCS eignen sich somit nur als kurzfristige Therapie, beispielsweise bei der Behandlung von Exazerbationen.

Asthmapatienten, die im Falle von allergischem Asthma (IgE-vermittelt) auf Therapiestufe 4 nach wie vor unzureichend kontrolliert sind, können bei Vorliegen der Voraussetzungen mit Omalizumab als Zusatztherapie behandelt werden [6]. Omalizumab ist für allergisches Asthma zugelassen, welches jedoch ein anderes Krankheitsbild als schweres Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten darstellt. Das allergische Asthma wird mit hohen Serum-IgE-Spiegeln assoziiert, während das für diese Nutzenbewertung relevante Asthma mit einer erhöhten Eosinophilenzahl im Blut sowie Sputum einhergeht [88]. Der G-BA kommt zudem in einem aktuellen Therapiehinweis zu einer kritischen Bewertung von Omalizumab [51].

Tiotropium kann ebenfalls als Zusatztherapie bei unkontrollierten Asthmapatienten, die hochdosiert ICS in Kombination mit LABA erhalten, angewendet werden [44]. Aufgrund der

erst kürzlich erteilten Zulassung im Jahr 2014 wird Tiotropium nicht in der deutschen Versorgungsleitlinie erwähnt und kann nicht als aktueller Therapiestandard angesehen werden [6].

Mepolizumab ist derzeit die einzige zugelassene Anti-IL-5-Therapie bei Asthma [46]. Mepolizumab ist für schweres refraktäres eosinophiles Asthma indiziert. Es kann jedoch aufgrund der erst kürzlich in Deutschland erfolgten Zulassung im Januar 2016 nicht zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis gezählt werden und ist gemäß G-BA noch eine neue Behandlungsoption, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist [50].

Neben den oben genannten medikamentösen Behandlungen gibt es nichtmedikamentöse Therapien. Eine nichtmedikamentöse Behandlungsmöglichkeit für schweres Asthma stellt die bronchiale Thermoplastie dar [5]. Hierbei handelt es sich um eine Ergänzung der medikamentösen Therapie bei schweren Asthmatikern. In diesem Verfahren wird in einer Bronchoskopie die hypertrophe glatte Muskulatur der behandelten Bronchien durch Radiofrequenzablation reduziert, so dass sie sich bei einem Asthmaanfall nicht mehr (so stark) zusammenziehen kann. Aufgrund von Entzündungsreaktionen, die durch die Therapie ausgelöst werden können und zu einer akuten Verschlechterung der Atemsituation des Patienten führen können, ist eine stationäre Überwachung des Patienten für eine Nacht notwendig. [89]. Reslizumab wird hingegen für die Dauer von 20 bis 50 Minuten intravenös alle vier Wochen in einer medizinischen Einrichtung verabreicht und erfordert keine nächtliche Überwachung des Patienten [79]. Der Alltag der Patienten ist dadurch deutlich weniger beeinträchtigt als durch eine stationäre Behandlung sowie durch einen massiven Eingriff mittels Bronchoskopie und der damit verbundenen Entzündungsreaktionen. Zudem kommt die aktuelle Leitlinie zu dem Schluss, dass mehr Studien für die Bestimmung der Wirksamkeit und langfristigen Sicherheit der bronchialen Thermoplastie in umfangreicheren Stichproben bei Patienten mit schwerem Asthma durchgeführt werden müssen [5].

Vor dem Hintergrund der zahlreichen Nachteile und Einschränkungen der Asthmatherapie bei Patienten mit schwerem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten ergibt sich ein klarer Bedarf für therapeutische Alternativen. Daher wurde Reslizumab als ein Phänotyp-spezifischer IL-5-Antikörper entwickelt, welcher bestimmte Faktoren von Entzündungsreaktionen inhibiert und somit einen zielgerichteten Therapieansatz darstellt.

Bedarfsdeckung durch Reslizumab aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften und klinischen Wirksamkeit

Unter Asthmaexazerbationen kommt es im Vergleich zu einer stabilen Asthmaerkrankung zu einer veränderten Zusammensetzung des inflammatorischen Infiltrats der Atemwege sowie der Sputumkonzentrationen verschiedener Entzündungsparameter. Eine erhöhte Eosinophilenzahl im Blut findet sich bei ca. 20 % der schweren Asthmatiker [11]. Für diese Patienten stehen derzeit nur wenige Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Sie haben einen Bedarf an einer gezielten Asthmatherapie, die die Entzündungsreaktionen minimiert.

Entzündungsreaktionen sind entscheidend in der Pathogenese von Asthma. Verschiedene Zelltypen (z. B.: Mastzellen, Eosinophile, Neutrophile, Makrophagen, Lymphozyten) und Mediatoren (z. B.: Histamin, Eikosanoide, Leukotriene, Zytokine) sind an der Vermittlung

einer Entzündung beteiligt. Reslizumab ist ein antagonisierender monoklonaler Antikörper (IgG4κ), welcher humanes IL-5 bindet [79]. Reslizumab wird intravenös bei Erwachsenen mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist, infundiert. Reslizumab zeigt präklinisch eine hohe IL-5-Bindungsaffinität, eine starke Hemmung der IL-5-Aktivität und der damit verbundenen reduzierten Eosinophilie und Entzündungsreaktion in der Lunge [90-95].

Reslizumab reduziert Exazerbationen, lindert Symptome und verbessert die Lungenfunktion [79]. Die Verringerung des Risikos für zukünftige Asthmaexazerbationen und die damit verbundenen Verbesserungen der Asthmakontrolle bei Patienten mit schwerem Asthma und erhöhten Eosinophilenwerten durch Reslizumab sind erheblich und konsistent [59; 96]. Insgesamt stützt die beobachtete Reduktion der schweren Asthmaexazerbationen und die Verbesserung der Asthmakontrolle die Anwendung von Reslizumab als gezielte Behandlungsoption für Patienten mit unzureichend kontrolliertem Asthma und erhöhten Eosinophilen im Blut, die auf eine ICS-basierte Behandlung unzureichend reagieren [96]. Zudem zeigt das Sicherheitsprofil von Reslizumab, dass es bei der Behandlung von Patienten mit Asthma und eosinophiler Infiltration ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil aufweist [96].

Zusammenfassung der Bedarfsdeckung durch Reslizumab

Die Behandlung von Asthma anhand des entzündlichen Phänotyps ist Gegenstand intensiver Forschung. Mit zunehmender Kenntnis der verschiedenen Phänotypen eröffnen sich Möglichkeiten für spezifische, individuelle Behandlungsansätze. Durch eine bessere Identifikation des Asthmas mit erhöhten Eosinophilenwerten ist es möglich, Reslizumab als spezifische Asthmatherapie einzusetzen, um bei Patienten mit Standardtherapieversagen Exazerbationen zu verringern, die Lungenfunktion und Symptomatik zu verbessern und eine gute Asthmakontrolle zu erreichen. Die Evidenz zeigt, dass Patienten, deren Erkrankung überwiegend durch Eosinophile vermittelt wird, von einer Therapie zur Verringerung der Eosinophilen im Blut und Gewebe profitieren. [59; 62; 97]

Reslizumab ist ein antagonisierender monoklonaler Antikörper (IgG4κ), welcher humanes IL-5 bindet und der in der Dosierung 3 mg/kg für die Dauer von 20 bis 50 Minuten intravenös alle vier Wochen in einer medizinischen Einrichtung verabreicht wird [79]. Reslizumab hemmt die IL-5-Aktivität und reduziert damit die verbundene Eosinophilie und Entzündungsreaktion in der Lunge. [90-95] Es verbessert daher bei Patienten mit schwerem Asthma und erhöhten Eosinophilen im Blut (≥ 400 Zellen/ μ l), deren Asthmasymptome sich unzureichend mit einer Standardtherapie mit ICS und LABA kontrollieren lassen, die Asthmakontrolle und reduziert das Risiko zukünftiger Asthmaexazerbationen.

Hieraus leitet sich ein Zusatznutzen für Patienten der GINA-Therapiestufen 4 und 5 ab, welche als nächste Behandlungsoption OCS, die mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden sind, erhalten würden [39-43]. Das Sicherheitsprofil von Reslizumab wird hingegen von der EMA als gut verträglich eingestuft [96].

Der klare Bedarf für neue Therapieoptionen wie Reslizumab ergibt sich aus der bei einigen Patienten nach wie vor nicht kontrollierbaren Symptomatik und der Möglichkeit, spezifische Asthma-Phänotypen dieser Patienten gezielt zu identifizieren und zu behandeln.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Weltgesundheitsorganisation stuft Asthma bronchiale als eine der bedeutendsten Volkskrankheiten weltweit ein. Schätzungen zufolge leiden derzeit weltweit zwischen 235 und 330 Millionen Menschen unter Asthma [98; 99]. Die durchschnittliche Prävalenz asthmatischer Erkrankungen in Europa wurde im Jahr 2012 auf 3,7 % beziffert [100].

Reslizumab ist als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist, zugelassen. Im Folgenden werden die Prävalenz und Inzidenz schrittweise für Asthma bzw. schweres Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten für Deutschland ermittelt.

Inzidenz und Prävalenz von schwerem Asthma

Die aktuellste derzeit verfügbare Studie zur Prävalenz von Asthma bronchiale in Deutschland stammt vom Robert Koch-Institut (RKI). Seit 2007 gehört die kontinuierliche Beobachtung der gesundheitlichen Lage in Deutschland zu den Amtsaufgaben des RKI. Zur Wahrnehmung dieser Aufgaben hat das RKI ein Gesundheitsmonitoring etabliert, welches die regelmäßige Durchführung von bundesweiten Quer- und Längsschnitterhebungen seit dem Jahr 2008 vorsieht [101]. Einer der Schwerpunkte der Erhebung sind chronische Erkrankungen, unter anderem Asthma bronchiale [102].

Der letzte vollständig veröffentlichte Bericht des RKI mit den aktuellsten epidemiologischen Angaben zu Asthma stammt aus dem Jahr 2014. Dieser Bericht präsentiert die wichtigsten Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2012“ (GEDA 2012) [103]. In dieser Studie wurden 19 294 Personen ab dem 18. Lebensjahr in Deutschland telefonisch nach dem Vorliegen eines ärztlich diagnostizierten Asthmas befragt. Die Ergebnisse dieser Erhebung zeigen, dass von Februar 2012 bis März 2013 6,3 % der Befragten von Asthma betroffen waren [103]. Im Vergleich zu früheren GEDA-Studien aus den Jahren 2009 bzw. 2010, bei denen die 12-Monats-Prävalenz 5,4 % bzw. 5,3 % betrug [104; 105], entspricht dies einer Zunahme des ärztlich diagnostizierten Asthmas in der erwachsenen Bevölkerung um ca. 1 %.

Weitere Daten zur Prävalenz von Asthma finden sich in der DEGS1-Studie (Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland) von Langen et al. [106]. Im Rahmen dieser Studie

wurden im Zeitraum von 2008 bis 2011 mittels eines standardisierten, computergestützten ärztlichen Interviews ärztliche Diagnosen der Erkrankung Asthma bronchiale erfragt, um unter anderem die Häufigkeit dieser Diagnose zu erfassen. Die in der Studie ermittelte 12-Monats-Prävalenz lag bei 5,0 % und ist um 1,3 % geringer als bei der aktuellen GEDA-Studie. Weitere Studien, die im Rahmen einer zusätzlichen manuellen Suche identifiziert wurden, dokumentieren ebenfalls geringere Werte, entstammen jedoch auch älteren Erhebungen. Schäper et al. führten im Zeitraum 1997 – 2006 eine Längsschnittstudie in Mecklenburg-Vorpommern durch. Insgesamt wurden 7 008 Personen zwischen 20 und 79 Jahren mit Hilfe eines computergestützten Interviews befragt. Die ermittelte 12-Monats-Prävalenz betrug 1,8 %, wobei das Asthma bei 0,3 % der Patienten unbehandelt war [107]. Hasford et al. untersuchten die Prävalenz von Asthma nicht mit Hilfe von Befragungen, sondern anhand einer Analyse von Routinedaten. Die Autoren nutzten die Daten der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns aus dem Zeitraum April 2005 bis März 2006 und ermittelten eine 12-Monats-Prävalenz von 4,6 % [108].

Eine manuelle Suche nach weiteren Studien ergab keine relevanten Treffer zur Häufigkeit der Neuerkrankungen von Asthma in Deutschland.

Für das vorliegende Dossier wurden möglichst aktuelle und repräsentative Daten aus der Literatur zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz von Asthma in Deutschland herangezogen. Eine Übersicht über die analysierten Texte (sortiert nach Erscheinungsjahr) ist in der nachfolgenden Tabelle 3-5 aufgeführt.

Tabelle 3-5: Übersicht über die analysierten Publikationen

Quelle	Studienort	Studienpopulation/ Methodik der Datenerhebung	Alter	Studienzeit- raum	Prävalenz bzw. Inzidenz ¹
GEDA, 2012 (Erscheinungs- jahr 2014) ^{2,3} [103]	Deutschland	n = 19 294 repräsentative Stichprobe der erwachsenen Bevölkerung (51,7 % Frauen und 48,3 % Männer). Computergestützte telefonische Befragung (Computer Assisted Telephone Interview [CATI]).	≥ 18 Jahre	Februar 2012 – März 2013	<u>12-Monats- Prävalenz:</u> 6,3 % <u>Inzidenz:</u> k. A.

Quelle	Studienort	Studienpopulation/ Methodik der Datenerhebung	Alter	Studienzeit- raum	Prävalenz bzw. Inzidenz ¹
DEGS1-Studie Langen et al., 2013 ^{2,4} [106]	Deutschland	n = 7 988 repräsentative Stichprobe der erwachsenen Bevölkerung. Selbstangaben und Absicherung der Befunde durch einen Arzt. Ärztliche Interviews, Arzneimittelinterview, Gesundheitsfragebögen, Laboruntersuchungen, körperliche Untersuchungen.	18 – 79 Jahre	2008 – 2011	<u>12-Monats- Prävalenz:</u> 5,0 % <u>Inzidenz:</u> k. A.
GEDA, 2010 (Erscheinungs- jahr 2012) ^{2,3} [105]	Deutschland	n = 22 050 repräsentative Stichprobe der erwachsenen Bevölkerung (56,6 % Frauen und 43,4 % Männer). (durch CATI)	≥ 18 Jahre	Sep. 2009 – Juli 2010	<u>12-Monats- Prävalenz:</u> 5,3 % <u>Inzidenz:</u> k. A.
GEDA, 2009 (Erscheinungs- jahr 2011) ^{2,3} [104]	Deutschland	n = 21 262 repräsentative Stichprobe der erwachsenen Bevölkerung (57 % Frauen und 43,0 % Männer). (durch CATI)	≥ 18 Jahre	Juli 2008 – Mai 2009	<u>12-Monats- Prävalenz:</u> 5,4 % <u>Inzidenz:</u> k. A.
Schäper et al., 2010 [107]	Deutschland (Mecklenburg - Vorpommern)	n = 7 008 aus MONICA Datenbank. Computergestützte Interviews.	20 – 79 Jahre	1997 – 2006	<u>12-Monats- Prävalenz:</u> 1,8 % <u>Inzidenz:</u> k. A.
Hasford et al., 2010 [108]	Deutschland (Bayern)	n = 10 396 596 repräsentative Stichprobe aus Bayern. Bayerische Krankenkassendaten.	k. A.	April 2005 – März 2006	<u>12-Monats- Prävalenz:</u> 4,6 % <u>Inzidenz:</u> k. A.
n: Anzahl der in der Studie auswertbaren Daten (z. B.: zurückgesendete Fragebögen) CATI : Computer Assisted Telephone Interview k. A.: keine Angaben Quellen: ¹ Gesamtprävalenz für alle Astmatypen und für alle Geschlechter ² Studie des RKI: Robert Koch-Institut ³ GEDA: Gesundheit in Deutschland aktuell ⁴ DEGS1: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland					

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, schwanken die Prävalenzangaben für Asthma bronchiale zwischen 1,8 % und 6,3 %. Die Studien von Schäper et al., 2010, und Hasford et al., 2010, beruhen auf älteren Datenerhebungen aus den Jahren 1997 – 2006 bzw. 2005 – 2006 (Tabelle 3-5) und wurden zudem nur regional durchgeführt. Da regionale Unterschiede in der Verteilung des Asthmas existieren, haben so ermittelte Prävalenzwerte einen geringeren Aussagewert im Vergleich zu den bundesweit erhobenen RKI-Zahlen [104; 109]. Aus diesem Grund sind die regional erhobenen Daten als unsicher zu betrachten und werden bei der Ermittlung der Prävalenz für Asthma nicht weiter berücksichtigt.

Da die genannten GEDA-Studien nicht auf zusätzliche Informationen wie Arzneimittelverschreibungen oder klinische Befunde zurückgreifen, sondern nur auf Selbstangaben der Befragten, sind die Daten nicht ausreichend validiert [103; 110]. Aus diesem Grund sind die Angaben aus den GEDA-Studien mit Unsicherheit behaftet und können möglicherweise eine überschätzte Anzahl an Asthmaerkrankten darstellen. Da in der Studie von Langen et al. eine Absicherung der Selbstangaben unter anderem über ärztliche Befunde erfolgte, verfügt diese Studie über die größte Validität [106]. Aus diesem Grund wird die in der DEGS1-Studie ermittelte Prävalenz von 5 % für Asthma bei Erwachsenen zur Schätzung der Zielpopulation herangezogen. Um einer dennoch weiterhin bestehenden Unsicherheit ausreichend Rechnung zu tragen, wird im späteren Verlauf bei der Berechnung der Zielpopulation eine Spanne ($\pm 10\%$) gebildet, innerhalb derer sich die Patientenzahl mit großer Wahrscheinlichkeit bewegt.

Darstellung der Prävalenz von Asthma unter Berücksichtigung von alters- und geschlechtsspezifischen Unterschieden

Die Geschlechterverteilung von Asthma variiert in Abhängigkeit vom Alter. Daten aus der "Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland" (KiGGS Welle 1) des RKI (Erhebungsjahre 2009 – 2012) zeigen, dass in der Altersgruppe der unter 17-Jährigen mehr Jungen (4,6 %) als Mädchen (3,5 %) an Asthma bronchiale litten [111]. Der DEGS1-Studie von Langen et al. zufolge dreht sich dieses Verhältnis im Erwachsenenalter um [106]. Während bei Frauen mit steigendem Lebensalter ein auffälliger Anstieg in der Prävalenz von Asthma bronchiale zu erkennen ist, nimmt die Häufigkeit der Asthmaerkrankungen bei Männern mit dem Alter langsam ab (Abbildung 3-3).

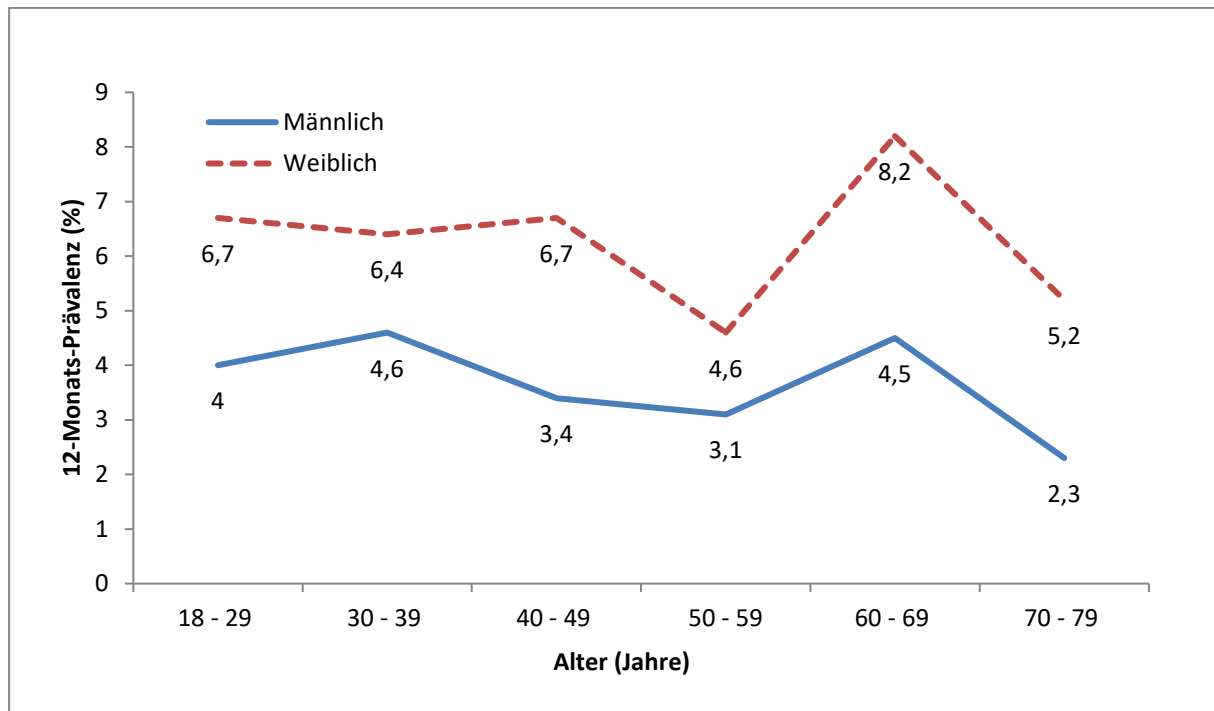


Abbildung 3-3: Asthmaprävalenz bei erwachsenen Männern und Frauen in Relation zum Lebensalter

Quelle: Darstellung nach Langen et al. 2013 [106]

Zwar scheint die Prävalenz zwischen den Geschlechtern unterschiedlich zu sein, jedoch hat diese keinen Einfluss auf die Bestimmung der Zielpopulation, da keine alters- oder geschlechtsspezifischen Therapieempfehlungen existieren.

Prävalenz und Inzidenz von schwerem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten

Aus den im Rahmen der manuellen Suche identifizierten Studien zur Asthmaprävalenz konnten keine Angaben bezüglich Schwere der Erkrankung oder Messung der Anzahl der Eosinophilen im Blut ermittelt werden. Um dennoch eine Abschätzung beider Kennzahlen zu ermöglichen, wurde am 07.11.2016 eine systematische Literaturrecherche zur Identifizierung relevanter epidemiologischer Quellen durchgeführt. Um sicherzustellen, dass die Analyse die aktuelle epidemiologische Lage der Erkrankung reflektiert, wurden nur Studien, welche in den letzten fünf Jahren publiziert wurden, inkludiert. Bei der Recherche wurden sowohl deutsche als auch internationale Publikationen berücksichtigt (nähere Beschreibung im Abschnitt 3.2.6).

Im Rahmen der durchgeführten systematischen Literaturrecherche konnten sechs Publikationen als geeignet eingeschätzt werden, um relevante Prävalenz- bzw. Inzidenz-Angaben abzuleiten (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Einschluss der Quellen zur Prävalenz von schwerem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten (Volltextsichtung)

Quelle	Land	Ausschlussgrund ¹
Bibliografische Datenbankrecherche		
Denlinger et al., 2016 [112]	Amerika	A6
Kim et al., 2016 [113]	Korea	A2
Panek et al., 2016 [114]	Polen	A6
Westerhof et al., 2016 [115]	Niederlande	A7
Yan et al., 2016 [116]	China	A7
Barros et al., 2015 [117]	Portugal	Eingeschlossen
Kauppi et al., 2015 [118]	Finnland	Eingeschlossen
Hekking et al., 2014 [119]	Niederlande	Eingeschlossen
Shaw et al., 2015 [120]	Internationale Studie	A7
von Bülow et al., 2014 [121]	Dänemark	Eingeschlossen
Schleich et al., 2014 [11]	Belgien	Eingeschlossen
Jang, 2013 [122]	Korea	A1
Izbicki et al., 2012 [123]	Israel	Eingeschlossen ²
Korn et al., 2012 [124]	Deutschland	A7
Musk et al., 2011 [125]	Australien	A7
¹ Ausschlusskriterien zur Identifikation relevanter Publikationen: A1 Fokus auf eine andere Indikation als „schweres Asthma“ bzw. „schweres Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten“ A2 Treffer ist keine Primärerhebung A3 Minimum von 20 Erkrankten ist nicht erreicht A4 Treffer ist keine epidemiologische Studie A5 Verwendete Diagnosestandards sind nicht mit Deutschland vergleichbar A6 Treffer bildet die Zielpopulation nicht oder nur teilweise ab (z. B. nur Kinder und Jugendliche) A7 keine dossierrelevanten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz		
² Angaben zu der IgE-Teilpopulation		

Die Suche ergab keine Treffer für Deutschland, die relevante Daten zur Prävalenz und Inzidenz von schwerem Asthma enthielten. Im Folgenden werden die Prävalenz und Inzidenz für „schweres Asthma“ bzw. „schweres Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten“ daher anhand von Daten aus identifizierten internationalen epidemiologischen Studien aus dem europäischen Raum abgeschätzt. (Tabelle 3-6). Die für die Analyse eingeschlossenen Studien von Kauppi et al., Barros et al., Hekking et al. und von Bülow et al. präsentieren Daten zur Prävalenz und Inzidenz von schwerem Asthma [117; 119; 118; 121]. Nur in der Studie von Schleich et al. gab es zudem Angaben zu schwerem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten [11]. Die Studien von Izbicki et al. und Schleich et al. liefern die Angaben zur Anzahl von Patienten, die für die Omalizumab-Therapie in Frage kommen, und ermöglichen es, den Überlappungsbereich von eosinophilem und allergischem Asthma darzustellen [123; 11].

In der finnischen Studie von Kauppi et al. aus dem Jahr 2015 wurde eine Umfrage unter Asthmatikern durchgeführt, um die Veränderungen des Asthmaschweregrades sowie der Asthmakontrolle im zeitlichen Verlauf zu untersuchen [118]. Patientendaten wurden aus 612 finnischen Apotheken extrahiert. Insgesamt wurden 1 933 5- bis 75-jährige Asthmapatienten im Jahr 2001 und 655 5- bis 75-jährige Asthmapatienten im Jahr 2010 befragt, die eine Asthmamedikation verschrieben bekamen sowie eine durch einen Arzt bestätigte Asthmadiagnose hatten. Schweres Asthma wurde anhand eines Scores (0 – 10, dabei repräsentiert ein Score von 9 – 10 Asthma mit schweren Symptomen und Hospitalisierung) definiert. Der Gebrauch von ICS, SABA und OCS in den letzten 12 Monaten wurde ebenfalls abgefragt. Die Befragungen wurden zwar zu verschiedenen Jahreszeiten durchgeführt (Frühsommer in 2001 und Herbst in 2010), allerdings beschreibt der Autor, dass diese saisonalen Unterschiede keinen relevanten Einfluss auf die Studienergebnisse haben. Zwischen Mai und Juni lösen Birkenpollen normalerweise Symptome aus, wobei im September Beifußpollen, Schimmelsporen und Erkältungskrankheiten Asthmasymptome hervorrufen können. Die Auswertung der Fragebögen ergab eine Punktprävalenz von schwerem Asthma unter 18- bis 75-Jährigen für das Jahr 2001 von 27 %. Die Punktprävalenz des schweren Asthmas aus der Follow-Up-Umfrage im Jahr 2010 lag in der gleichen Altersgruppe bei 4 %. Die Autoren führen aus, dass die Reduktion der Prävalenz von schwerem Asthma auf eine bessere Asthmakontrolle zurückzuführen sein kann. So wurde im Jahr 2008 beispielsweise das ‚Finnish Allergy Programme‘ eingeführt, dessen Ziel es ist, die Krankheitslast von Allergien und Asthma zu reduzieren.

Eine portugiesische Erhebung von Barros et al. aus dem Jahr 2015 ermittelte unter anderem die 12-Monats-Prävalenz sowie die Inzidenz von Asthma anhand einer Befragung von 32 644 Personen im Alter von ≥ 20 Jahren [117]. Die Analyse der Selbsteinschätzung der Teilnehmer ergab eine 12-Monats-Prävalenz bei schwerem Asthma von 1,4 % sowie eine 12-Monats-Inzidenz von 0,2 %. Dies ist die einzig verlässliche Publikation für die Inzidenz von Asthma.

Die Analyse von Hekking et al. aus dem Jahr 2014 schloss Daten aus dem Jahr 2011 ein [119]. Die Studienpopulation bestand aus erwachsenen Patienten mit hochintensiver Asthmatherapie (hochdosierte ICS + LABA oder mittel- bis hochdosierte ICS + LABA + OCS). Diese Art der Behandlung spiegelt gemäß GINA-Leitlinie schwere Asthmatiker wider. Die Daten wurden aus niederländischen pharmazeutischen Datenbanken extrahiert. Anschließend wurden 5 002 Fragebögen an Personen mit einer ICS-Verschreibung versendet. Die Auswertung basierte letztlich auf 2 312 zurückgesendeten Fragebögen. Für die Patienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma unter Asthmatikern ergab sich eine Prävalenz von 17,4 %. Bezogen auf die Gesamtpopulation wurde eine Prävalenz von schwerem unkontrolliertem Asthma von 0,51 % ermittelt.

Die dänische Studie von Bülow et al. aus dem Jahr 2014 schloss Patienten im Alter von 18 – 44 Jahren mit mindestens 2 eingelösten Rezepten eines Medikaments aus der Kategorie ATC R03 oder die eine Omalizumab-Therapie erhielten ein [121]. Aus der 365-Tage-Beobachtungsdauer ergab sich eine 12-Monatsprävalenz von schwerem Asthma unter Asthmatikern von 8,1 %. Hiervon trat bei 19,6 % mindestens 1 Exazerbation auf. Als

Kriterium für das Auftreten einer Exazerbation galt hierbei entweder OCS-Therapie (Prednisolon) oder Aufnahme in der Notfallambulanz bzw. Krankenhausaufenthalt im ersten Beobachtungsjahr.

Angaben für schweres Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten konnten aus der Publikation von Schleich et al. aus dem Jahr 2014 entnommen werden [11]. Epidemiologische und klinische Daten von 350 schweren Asthmatikern im Alter von ≥ 18 Jahren wurden in einem Register in Belgien erfasst. Schweres Asthma wurde hier anhand der Kriterien der American Thoracic Society definiert. Hierbei muss ein Hauptkriterium mit zwei Nebenkriterien assoziiert sein. Hauptkriterien sind die kontinuierliche Einnahme (> 50 % des Jahres) von OCS oder die Anwendung von hochdosierten ICS in Kombination mit LABA. Zu den Nebenkriterien zählen der Bedarf an zusätzlicher täglicher Controller-Medikation (LTRA, Theophyllin), persistierende Atemwegsobstruktion, Asthmasymptome, die die nahezu tägliche Behandlung mit SABA erfordern, ein bis zwei Behandlungen pro Jahr in einer Notfallambulanz, ≥ 3 -mal pro Jahr Bedarf an OCS, eine akute Verschlechterung nach einer < 25 %igen Reduktion von OCS oder ICS und das Auftreten eines nahezu tödlichen Asthmaanfalls in der Vergangenheit. Eine Eosinophilie, die durch ≥ 400 Zellen/ μ l Blut und ≥ 3 % im Sputum definiert war, konnte bei 23 % der Patienten mit schwerem Asthma festgestellt werden.

Tabelle 3-7: Übersicht der Studien zur Prävalenz und Inzidenz von schwerem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten

Quelle	Astmatyp	Studienort	Studienpopulation	Alter	Studienzeitraum	Prävalenz bzw. Inzidenz
Kauppi et al., 2015 [118]	Schweres Asthma	Finnland	<u>Patienten im Alter von 5 bis 75 Jahren</u> 2001: n = 1 933 2010: n = 655 <u>Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahren (Erwachsene)</u> 2001: n = 1 673 2010: n = 655 Evaluation anhand von Selbsteinschätzung der Patienten.	5 – 75 Jahre	2001 – 2010	Anteil der Patienten mit schwerem Asthma unter Asthmatikern: <u>Punktprävalenz</u> Patienten im Alter von 5 bis 75 Jahre 2001: 10 % 2010: 4,0 % Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahren (Erwachsene) 2001: 27 % 2010: 4,0 % <u>Inzidenz</u> k. A.

Quelle	Astmatyp	Studienort	Studienpopulation	Alter	Studienzeitraum	Prävalenz bzw. Inzidenz
Barros et al., 2015 [117]	Schweres Asthma	Portugal	n = 32 644 Evaluation anhand eines Fragebogens.	≥ 20 Jahre	2005 – 2006	Anteil der Patienten mit schwerem Asthma: <u>12-Monats-Prävalenz</u> schweres Asthma bei Notfallpatienten 1,4 % <u>12-Monats-Inzidenz</u> 0,2 %
Hekking et al., 2014 [119]	Schweres unkontrolliertes Asthma	Niederlande	n = 2 312 Evaluation anhand eines Fragebogens.	18 – 79 Jahre	2011	Anteil der Patienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma unter Asthmatikern: <u>Prävalenz</u> 17,4 % Anteil der Patienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma unter Gesamtbevölkerung: <u>Prävalenz</u> 0,51 % <u>Inzidenz</u> k. A.
von Bülow et al., 2014 [121]	Schweres Asthma	Dänemark	n = 61 583 Angaben aus einer Datenbank für die Erfassung von Arzneimittelverschreibungen .	18 – 44 Jahre	2010	Anteil der Patienten mit schwerem Asthma unter Asthmatikern: <u>12-Monats-Prävalenz</u> 8,1 % Hiervon unkontrolliert (definiert durch mind. 1 Exazerbation): 19,6 % <u>Inzidenz</u> k. A.

Quelle	Astmatyp	Studienort	Studienpopu- lation	Alter	Studien- zeitraum	Prävalenz bzw. Inzidenz
Schleich et al., 2014 [11]	Schweres Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	Belgien	n = 350 Registerdaten für schweres Asthma aus Belgien. n = 111 (belgische Stadt „Liege“, sog. Liege-Kohorte)	≥ 18 Jahre	2009 – 2014	Anteil der Patienten mit schwerem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten unter Patienten mit schwerem Asthma <u>Prävalenz</u> Eosinophilie im Blut von ≥ 400 Zellen/μl und im Sputum von ≥ 3 % zeigte sich in 23 % der Patienten mit schwerem Asthma. Patienten, die für eine Behandlung mit Omalizumab in Frage kommen: 27 % <u>Inzidenz</u> k. A.
Izbizki et al., 2012 [123]	Schweres Asthma, IgE- Teilpopulation	Israel	n = 123	≥ 18 Jahre	-	Anteil der Patienten mit schwerem Asthma, die für die Therapie mit Omalizumab in Frage kommen: n = 26 (21,1 %)
Die Prävalenz- und Inzidenzangaben sind auf Asthmatiker und nicht auf die Gesamtbevölkerung bezogen. k. A.: keine Angaben n: Anzahl der in der Studie auswertbaren Daten (z. B.: zurückgesendete Fragebögen)						

Die Zahlen zu schwerem Asthma variieren von Studie zu Studie. Dies hat verschiedene Gründe: Zum einen existieren international unterschiedliche Definitionen von schwerem Asthma, weshalb den Studien kein allgemeingültiger Maßstab zur Beurteilung von schwerem Asthma zugrunde liegt. In den Studien werden deshalb oft unterschiedliche Kriterien für die Definition des Asthma-Schweregrades benutzt. Zum anderen gibt es eine Vielzahl von Erhebungsmöglichkeiten, vom Fragebogen über die vom Arzt gestellte Diagnose, dem Auftreten eines bestimmten Symptoms, der Verwendung diverser Medikationen bis hin zur Lungenfunktionsprüfung. Dies führt dazu, dass die Ergebnisse der genannten Studien voneinander abweichen und nur eingeschränkt miteinander vergleichbar sind.

Die Untersuchung von Barros et al. ermittelte die 12-Monats-Prävalenz basierend auf Selbstangaben von Patienten, die als Notfall in einem Krankenhaus behandelt wurden. Da

keine ambulanten Daten bei der Prävalenzberechnung berücksichtigt wurden, handelt es sich bei dem in der Studie ermittelten Prozentsatz für schweres Asthma um eine Unterschätzung. Diese wird somit bei der Berechnung der Zielpopulation nicht weiter berücksichtigt.

Die von Hekking et al. im Jahr 2014 erhobene Zahl für die Prävalenz von schwerem Asthma unter Asthmatikern von 17,4 % [119] ist im Vergleich zu den anderen eingeschlossenen Studien (Tabelle 3-7) sehr hoch. Allerdings geben die Autoren selbst zu bedenken, dass die Asthma-Diagnose ausschließlich auf den Verschreibungen bestimmter Medikationen beruht und keine ärztliche Diagnose vorliegt. Aus diesem Grund kann laut Hekking et al. nicht ausgeschlossen werden, dass auch COPD-Patienten berücksichtigt wurden. Zudem kann ebenfalls nicht ausgeschlossen werden, dass die Verschreibung von OCS aufgrund einer nicht-respiratorischen Diagnose erfolgte. Auch wenn die Autoren eine signifikante Überschätzung der Patientenzahlen für unwahrscheinlich halten, bleibt hier aufgrund der angewandten Methodik der Studie eine Unsicherheit, die zum Ausschluss der Studie führt [119].

Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, die für eine Behandlung mit Omalizumab in Frage kommen

Erwachsene Patienten in der Zielpopulation, bei denen von einem IgE-vermittelten Asthma ausgegangen werden kann bzw. bei denen eine Therapie mit Omalizumab möglich wäre, werden im Weiteren auch als IgE-Teilpopulation bezeichnet. Ein Teil dieser Patienten kommt für eine Behandlung sowohl mit Reslizumab als auch mit Omalizumab in Frage.

Studien von Izbizki et al. aus dem Jahr 2012 und Schleich et al. aus dem Jahr 2014 enthalten Angaben zu Patientenzahlen, die für eine Behandlung mit Omalizumab in Frage kommen [123; 11]. Izbizki et al. geben an, dass 21,1 % der Patienten mit schwerem Asthma eine Omalizumab-Therapie erhalten haben. In der Studie von Schleich et al. wurden 27 % der Patienten mit schwerem Asthma in der Liege-Kohorte (Liege bezieht sich hier auf die Stadt Liege in Belgien) mit Omalizumab behandelt. Im Weiteren wird demzufolge mit einer Spanne von 21,1 % bis 27 % gerechnet.

Folglich werden für die Berechnung der Zielpopulation die folgenden Prävalenzspannen für die vorliegende Bewertung verwendet:

- **4,0 – 8,1 %** für schweres Asthma
- **19,6 %** für schweres unkontrolliertes Asthma (definiert als mind. eine Exazerbation im letzten Jahr)
- **23 %** für schweres Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten

Zusammenfassung der Ergebnisse zur Inzidenz und Prävalenz:

Zur Abschätzung der erwarteten Anzahl der Patienten in der Zielpopulation werden die aus der manuellen Handsuche und der systematischen Literaturrecherche ermittelten Prävalenz- und Inzidenzangaben verwendet. Die folgende Tabelle 3-8 fasst die ermittelten Prävalenz- und Inzidenzwerte zusammen.

Tabelle 3-8: Aus den Studien ermittelte Prävalenz und Inzidenzwerte

Asthatyp	Prozentualer Anteil	Quelle
Prävalenz		
Asthma	5,0 %	Langen et al., 2013 [106]
Schweres Asthma	4,0 bis 8,1 %	Kauppi et al., 2015, von Bülow et al., 2014, [118; 121]
Schweres unkontrolliertes Asthma	19,6 %	von Bülow et al., 2014 [121]
Schweres Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten	23 %	Schleich et al., 2014 [11]
IgE-Teilpopulation	21,1 bis 27 %	Schleich et al., 2014; Izbizki et al., 2012 [123; 11]
Inzidenz		
Asthma	0,2 %	Barros et al., 2015 [117]

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Wie bereits bei der Beschreibung der Prävalenz von Asthma festgestellt wurde, zeigt sich bei der zeitlichen Entwicklung der Zielerkrankung für Deutschland ein zunehmender Trend. Laut den Angaben der telefonischen Gesundheitssurveys GEDA 2010 und GEDA 2012 stieg die 12-Monats-Prävalenz von Asthma bei Erwachsenen von 5,3 % (GEDA 2010) auf 6,3 % (GEDA 2012) [103; 105]. Ein Vergleich der Daten zur Lebensprävalenz aus den gleichen Studien zeigt ebenfalls einen Anstieg von Asthma bei erwachsenen Personen von 8,8 % auf 9,9 % [103; 105]. Im internationalen Vergleich verhält sich die Prävalenzentwicklung unterschiedlich. Neben Hinweisen auf nicht weiter ansteigende Prävalenzen in Regionen, in denen zuvor ein Anstieg zu verzeichnen war, gibt es Berichte, die den fortlaufenden Anstieg der asthmatischen Erkrankungen bei Erwachsenen belegen [126-129].

Inwieweit der steigende Trend auf Faktoren wie eine gewachsene Aufmerksamkeit gegenüber der Erkrankung, eine Veränderung des humanen Genoms oder Umweltexposition zurückzuführen ist, ist unklar [103; 130].

Aufgrund des in so vielen Ländern gleichzeitig beobachteten zeitlichen Trends kann von einer tatsächlichen Zunahme, wenn auch in schwer abschätzbarem Ausmaß, ausgegangen werden. Um die Veränderung der Prävalenz des Asthmas für Deutschland im zeitlichen Verlauf

darzustellen, werden die Daten aus den letzten GEDA-Studien des RKI, die die aktuellsten Ergebnisse zur Prävalenz von Asthma bronchiale in Deutschland bieten und ein gleiches methodisches Vorgehen aufweisen, analysiert. Demnach ist eine Senkung der Prävalenz des diagnostizierten Asthmas zwischen den Jahren 2009 und 2010 um 0,1 % zu verzeichnen. Unter der Berücksichtigung, dass die Asthma-Prävalenz von 2010 zu 2012 um 1,0 % gestiegen ist, berechnet sich ein prozentualer Anstieg der Prävalenz in den Jahren 2009, 2010 und 2012 um 0,9 % oder eine durchschnittliche jährliche Rate von 0,3 % (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Darstellung einer zeitlichen Entwicklung der Prävalenzzahlen von Asthma anhand der GEDA-Studien

Studien (Deutschland)	12-Monats-Prävalenz
GEDA 2009 ¹	5,4 %
GEDA 2010 ²	5,3 %
GEDA 2012 ³	6,3 %
Prozentuale Veränderung der 12-Monats-Prävalenz von 2009 bis 2012 ⁴	0,9 %
Durchschnittlicher prozentualer Anstieg der 12-Monats-Prävalenz pro Jahr ⁴	0,3 %
Quellen: ¹ GEDA 2009 [104] ² GEDA 2010 [105] ³ GEDA 2012 [103] ⁴ Errechneter Wert	

In nachfolgender Tabelle 3-10 ist die Entwicklung der Prävalenz von Asthmapatienten mit oben errechneter jährlicher Steigung von 0,3 % in den nächsten fünf Jahren in Deutschland dargestellt. Für die Entwicklung der Bevölkerungszahlen wurde die koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2015 zugrunde gelegt. Die hier dargestellte Vorausberechnung beruht auf Variante 2 „Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung“ des Statistischen Bundesamtes [131]. Da es keine Angaben zur Bevölkerungsvorausberechnung in der Altersgruppe ab 18 Jahren gibt, wird der Anteil der Erwachsenen (≥ 18 Jahre) an der Gesamtbevölkerung anhand der aktuellsten Zahlen für Erwachsene aus dem Jahr 2014 bestimmt [132]. Ausgehend von der Bevölkerungszahl für Deutschland von 81 197 000 Personen im Jahr 2014 und der Anzahl an Erwachsenen (≥ 18 Jahre) von 68 119 000 Personen ergibt sich ein Anteil an der Bevölkerung von ca. 84 %. Der ermittelte Anteil wird auf die Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes übertragen (Tabelle 3-10).

Ausgehend von der aktuellsten Asthmaprävalenz von 5,0 % und den errechneten Angaben der erwachsenen Bevölkerung in den nächsten fünf Jahren ergeben sich folgende Prävalenzen [132]:

Tabelle 3-10: Entwicklung der Prävalenz innerhalb der nächsten fünf Jahre

	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Prävalenz	5,0 % ¹	5,3 %	5,6 %	5,9 %	6,2 %	6,5 %
Bevölkerung in Deutschland gesamt²	81 579 000	81 757 000	81 879 000	81 945 000	81 953 000	81 902 000
Bevölkerung in Deutschland im Alter ≥ 18 Jahre³	68 439 052	68 588 381	68 690 731	68 746 100	68 752 811	68 710 026
Erwachsene Patienten mit Asthma in Deutschland⁴	3 421 953	3 635 184	3 846 681	4 056 020	4 262 674	4 466 152
Quellen: ¹ Langen et al. [106] ² Statistisches Bundesamt [131] ³ Berechneter Wert; 84 % der Gesamtbevölkerung ⁴ Berechnungsweg (Beispiel): 5,0 % x 68 439 052 = 3 421 953						

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Reslizumab (CINQAERO®)	5 527 – 13 680	4 809 – 11 903

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Herleitung der Zielpopulation:

Schritt 1 (Erwachsene Patienten mit Asthma in der Zielpopulation):

Die Prävalenz von Asthma in Deutschland wurde auf Basis der Angaben der Untersuchung der Studie von Langen et al. bestimmt [106]. In dieser Studie wurden nur erwachsene Patienten eingeschlossen, so dass eine weitere altersspezifische Eingrenzung der Population nicht erforderlich war. Laut der Angaben aus der Studie von Langen et al. liegt der Anteil der Asthmaerkrankten in Deutschland bei 5,0 % [106]. Bezogen auf die deutsche erwachsene Bevölkerung im Jahr 2014 von 68 119 000 Einwohnern errechnet sich unter Berücksichtigung einer Unsicherheit von $\pm 10\%$ eine Spanne von **3 065 355** bis **3 746 545** erwachsenen Asthmapatienten in Deutschland [132].

Schritt 2 (Erwachsene Patienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma in der Zielpopulation):

Reslizumab ist für die Behandlung von schwerem eosinophilem Asthma zugelassen. Angaben zu dem prozentualen Anteil von schwerem Asthma wurden den Studien von Kauppi et al. aus dem Jahr 2015 sowie von Bülow et al. aus dem Jahr 2014 entnommen [118; 121]. Die in den Studien berichtete Häufigkeit liegt zwischen 4,0 und 8,1 %. Bezogen auf die ermittelte Anzahl der erwachsenen Asthmapatienten in Deutschland ergeben sich somit **122 614 – 303 470** Patienten mit schwerem Asthma. Da es sich bei der hier dargestellten Zielpopulation um Patienten handelt, die schweres Asthma haben und dabei unkontrolliert sind, d. h. mind. 1 Exazerbation im letzten Jahr erlitten haben, wird die Patientenpopulation entsprechend weiter eingeschränkt. Von Bülow et al. berichtet, dass 19,6 % der schweren Asthmatiker mindestens 1 Exazerbation erlitten. Bezogen auf die ermittelte Anzahl der erwachsenen Asthmapatienten in Deutschland ergeben sich somit **24 032 – 59 480** Patienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma.

Schritt 3 (Erwachsene Patienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten in der Zielpopulation):

Reslizumab ist zugelassen für die Behandlung von Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma. Epidemiologische Angaben zu Patienten mit schwerem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten werden bisher nur selten erhoben bzw. berichtet. Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche konnte nur die Studie von Schleich et al. aus dem Jahr 2014 identifiziert werden, die den Anteil der Patienten mit schwerem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten ermittelte [11]. Diese Studie berichtet, dass eine Eosinophilie, die durch ≥ 400 Zellen/ μ l Blut und ≥ 3 % im Sputum definiert war, bei 23 % der Patienten mit schwerem Asthma festgestellt werden konnte. Bezogen auf die Anzahl der Patienten mit schwerem Asthma sind folglich **5 527 – 13 680** Patienten in Deutschland von schwerem unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten betroffen.

Schritt 4 (Erwachsene Patienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten in der GKV-Population):

Die Berechnung der Anzahl an GKV-Patienten in den Zielpopulationen erfolgte auf Basis des Anteils GKV-Versicherter an der deutschen Gesamtbevölkerung. Im Jahr 2014 waren in Deutschland insgesamt ca. 70 646 162 Personen gesetzlich krankenversichert [133]. Zum 31.12.2014 betrug die Bevölkerungszahl in Deutschland 81 197 500 Einwohner [134]. Somit liegt der Anteil der GKV-Versicherten in der deutschen Gesamtbevölkerung bei rund 87,01 %. Unter Berücksichtigung dieses GKV-Anteils gab es 2014 **4 809 – 11 903** GKV-versicherte Patienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten in Deutschland.

IgE-Teilpopulation

Angaben zu dem prozentualen Anteil der Patienten der IgE-Teilpopulation in der Zielpopulation, die auch für eine Behandlung mit Omalizumab in Frage kommen, wurden den Studien von Izbizki et al. aus dem Jahr 2012 sowie Schleich et al. aus dem Jahr 2014 entnommen [123; 11]. Der in den Studien berichtete Anteil liegt zwischen 21,1 und 27 %.

Bezogen auf die ermittelte Anzahl der erwachsenen Asthmapatienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten in der Zielpopulation ergeben sich somit **1 166 – 3 694** Patienten in der IgE-Teilpopulation bzw. **1 015 – 3 214** GKV-Patienten in der IgE-Teilpopulation.

Die durchgeführten Berechnungsschritte sind in der Tabelle 3-12 zusammengefasst:

Tabelle 3-12: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und GKV-Population

Beschreibung	Anteil	Anzahl		Berechnungsweg
		Untergrenze	Obergrenze	
Anzahl der Patienten in der Zielpopulation				
Anzahl der erwachsenen Patienten mit Asthma in der Zielpopulation	5,0 % ¹ (Unsicherheitsspanne: ±10 %)	3 065 355	3 746 545	<u>Untergrenze:</u> 5,0 % - 10 % von 68 119 000 ² <u>Obergrenze:</u> 5,0 % + 10 % von 68 119 000 ²
Davon erwachsene Patienten mit schwerem Asthma in der Zielpopulation	4,0 – 8,1 % ³⁻⁴	122 614	303 470	<u>Untergrenze:</u> 4,0 % von 3 065 355 <u>Obergrenze:</u> 8,1 % von 3 746 545
Davon erwachsene Patienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma in der Zielpopulation	19,6 % ⁴	24 032	59 480	<u>Untergrenze:</u> 19,6 % von 122 614 <u>Obergrenze:</u> 19,6 % von 303 470
Davon erwachsene Patienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten in der Zielpopulation	23 % ⁵	5 527	13 680	<u>Untergrenze:</u> 23 % von 24 032 <u>Obergrenze:</u> 23 % von 59 480
IgE-Teilpopulation	21,1 – 27 % ⁶⁻⁷	1 166	3 694	<u>Untergrenze</u> 21,1 % von 5 527 <u>Obergrenze:</u> 27 % von 13 680
Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation				
Davon erwachsene Patienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten in der GKV-Population	87,01 % ⁸	4 809	11 903	<u>Untergrenze:</u> 87,01 % von 5 527 <u>Obergrenze:</u> 87,01 % von 13 680
IgE-Teilpopulation	21,1 – 27 % ⁶⁻⁷	1 015	3 214	<u>Untergrenze:</u> 21,1 % von 1 166 <u>Obergrenze:</u> 27 % von 3 694
Quellen:				
¹ 12-Monats-Prävalenz aus der Studie von Langen et al., 2013 [106]				
² Bevölkerung Deutschland ab 18 Jahre (2014) [132]				
³ Punktprävalenz aus der Studie von Kauppi et al., 2015 [118]				

Beschreibung	Anteil	Anzahl		Berechnungsweg
		Untergrenze	Obergrenze	
⁴ 12-Monats-Prävalenz aus der Studie von Bülow et al., 2014 [121]				
⁵ Prävalenz aus der Studie von Schleich et al., 2014 [11]				
⁶ Anteil Omalizumab-Patienten aus der Studie Izbizki et al., 2012 [123]				
⁷ Anteil Omalizumab-Patienten aus der Schleich et al., 2014 [11]				
⁸ Errechneter Wert aus der Anzahl der GKV-Versicherte und Bevölkerung in Deutschland [133; 134]				

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Reslizumab (CINQAERO®)	Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist	Geringer Zusatznutzen	4 809 – 11 903
Reslizumab (CINQAERO®)	Erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma und mit IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas, die die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zu Omalizumab vollständig erfüllen (IgE-Teilpopulation)	Kein Zusatznutzen	1 015 – 3 214

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Definition der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Um die Prävalenz und Inzidenz von Asthma in Deutschland darzustellen, wurde nach relevanten und aktuellen Publikationen gesucht. Bei dieser Suche wurden auf der Webseite des RKI sowie in den gefundenen Publikationen weitere Referenzen mit relevanten Veröffentlichungen gefunden.

Zur Identifizierung relevanter Studien zur Häufigkeit des „schweren Asthmas“ bzw. „schweren Asthmas mit erhöhten Eosinophilenwerten“ wurde am 07.11.2016 eine systematische Literaturrecherche in der Literaturdatenbank MEDLINE durchgeführt. Die dafür verwendeten Suchstrategien sind in der nachfolgenden Tabelle 3-14 abgebildet.

Tabelle 3-14: Suchstrategie der systematischen Literaturrecherche zur Epidemiologie

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	Publiziert in den letzten 5 Jahren	
Suchfilter	kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	"severe asthma"[tiab]	50805
#2	"eosinophilic asthma"[tiab]	221
#3	"refractory asthma"[tiab]	298
#4	high[tiab] AND eosinophil*[tiab]	8155
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	14087
#6	Epidemiology [Mesh]	23296
#7	epidemiolog*[tiab]	329798
#8	prevalen*[tiab]	566444
#9	inciden*[tiab]	700165
#10	regist*[tiab]	269730
#11	cohort-stud*[tiab]	126055
#12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	1729198
#13	#5 AND #12	2110

#14	published in the last 5 years	773
-----	-------------------------------	-----

Die Literaturrecherche in der bibliographischen Datenbank ergab ein Ergebnis von insgesamt 773 möglichen Publikationen. Die weitere Selektion der Treffer erfolgte anhand der in Tabelle 3-6 genannten Ausschlusskriterien. Nach Durchsicht der Titel und Abstracts reduzierte sich die Anzahl der Treffer auf 15. Die so verbliebenden Ergebnisse wurden anhand ihres Volltextes individuell durchgesehen (Abschnitt 3.2.3 Tabelle 3-6). Insgesamt wurden 6 Veröffentlichungen in die Analyse einbezogen. Abbildung 3-4 gibt in einem Flussdiagramm den Prozess der Filterung für die Ergebnisse der systematischen Recherche zur Inzidenz und Prävalenz von „schwerem Asthma“ bzw. „schwerem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten“ wieder.

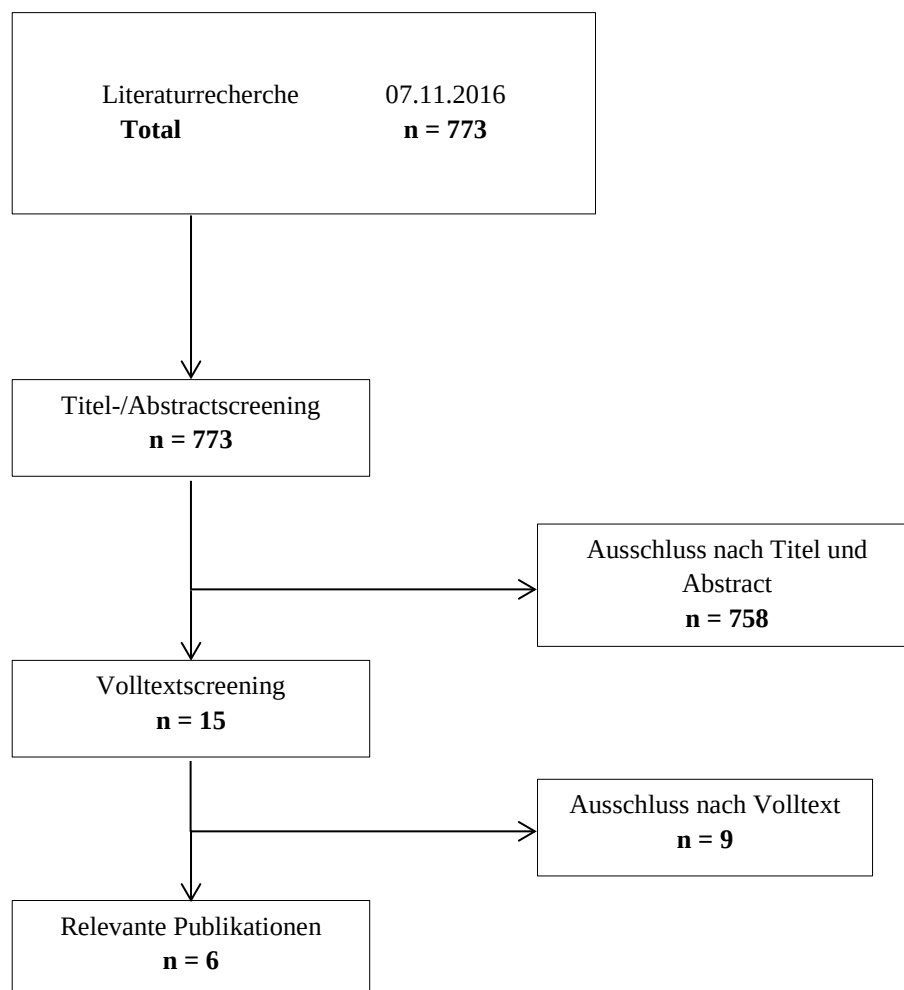


Abbildung 3-4: Flussdiagramm der Recherche zur Epidemiologie

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Buhl, R., Berdel, D., Criée, C.P., Gillissen, A., Kardos, P., Kroegel, C., Leupold, W., Lindemann, H., Magnussen, H., Nowak, D., Pfeiffer-Kascha, D., Rabe, K., Rolke, M., Schultze-Werninghaus, G., Sitter, H., Ukena, D., Vogelmeier, C., Welte, T., Wettengel, R., Worth, H. 2006. Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. Herausgegeben von der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. *Pneumologie*, 60, 139-177.
2. Fabel, Helmut 2005. *Weißbuch Lunge 2005: die Lunge und ihre Erkrankungen; zur Lage und Zukunft der Pneumologie in Deutschland; Defizite, Zukunftsperspektiven, Forschungsansätze; 8 Tabellen; Deutsche Lungenstiftung; Deutsche Gesellschaft für Pneumologie*, Thieme.
3. Wettengel, Ralf & Volmer, Timm 1994. *Asthma: medizinische und ökonomische Bedeutung einer Volkskrankheit*, Rupp.
4. Lange, P, Ulrik, C Suppli, Vestbo, J & Group, Copenhagen City Heart Study 1996. Mortality in adults with self-reported asthma. *Lancet*, 347, 1285-1289.
5. Global Initiative for Asthma (GINA) 2016. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. *Global Initiative for Asthma*.
6. 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>.
7. Rowe, Brian H., Voaklander, Donald C., Wang, Dongsu, Senthilselvan, Ambikaipakan, Klassen, Terry P., Marrie, Thomas J. & Rosychuk, Rhonda J. 2009. Asthma Presentations by Adults to Emergency Departments in Alberta, Canada: A Large Population-Based Study. *Chest*, 135, 57-65.
8. Bousquet, J., Chanez, P., Lacoste, J. Y., Barneon, G., Ghavanian, N., Enander, I., Venge, P., Ahlstedt, S., Simony-Lafontaine, J., Godard, P., et al., 1990. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med*, 323, 1033-9.
9. Chung, K. F. 2014. Defining phenotypes in asthma: a step towards personalized medicine. *Drugs*, 74, 719-28.
10. Zeiger, RS, Schatz, M, Li, Q, Chen, W, Khatri, D & Tran, T 2014. Elevated blood eosinophil level is a risk factor for exacerbations in adult persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 189, A4235.

11. Schleich, F., Brusselle, G., Louis, R., Vandenplas, O., Michils, A., Pilette, C., Peche, R., Manise, M. & Joos, G. 2014. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med*, 108, 1723-32.
12. Eng, S. S. & DeFelice, M. L. 2016. The Role and Immunobiology of Eosinophils in the Respiratory System: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*.
13. Takatsu, K. & Nakajima, H. 2008. IL-5 and eosinophilia. *Curr Opin Immunol*, 20, 288-94.
14. Zeiger, R. S., Schatz, M., Li, Q., Chen, W., Khatry, D. B., Gossage, D. & Tran, T. N. 2014. High blood eosinophil count is a risk factor for future asthma exacerbations in adult persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2, 741-50.
15. Holgate, S. T. 2007. Epithelium dysfunction in asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 120, 1233-44; quiz 1245-6.
16. Pues, M. 2014. *Schweres Asthma: Was hilft, wenn nichts mehr hilft* [Online]. Verfügbar unter: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=52637>.
17. Custovic, A., Johnston, S. L., Pavord, I., Gaga, M., Fabbri, L., Bel, E. H., Le Souef, P., Lotvall, J., Demoly, P., Akdis, C. A., Ryan, D., Makela, M. J., Martinez, F., Holloway, J. W., Saglani, S., O'Byrne, P., Papi, A., Sergejeva, S. & Magnan, A., Del Giacco, S., Kalayci, O., Hamelmann, E., Papadopoulos, N. G. 2013. EAACI position statement on asthma exacerbations and severe asthma. *Allergy*, 68, 1520-31.
18. Hogan, S. P., Rosenberg, H. F., Moqbel, R., Phipps, S., Foster, P. S., Lacy, P., Kay, A. B. & Rothenberg, M. E. 2008. Eosinophils: biological properties and role in health and disease. *Clin Exp Allergy*, 38, 709-50.
19. Lambrecht, Bart N. & Hammad, Hamida 2015. The immunology of asthma. *Nat Immunol*, 16, 45-56.
20. Nissim Ben Efraim, A. H. & Levi-Schaffer, F. 2008. Tissue remodeling and angiogenesis in asthma: the role of the eosinophil. *Ther Adv Respir Dis*, 2, 163-71.
21. Blanchard, C. & Rothenberg, M. E. 2009. Biology of the eosinophil. *Adv Immunol*, 101, 81-121.
22. Price, D. B., Rigazio, A., Campbell, J. D., Bleecker, E. R., Corrigan, C. J., Thomas, M., Wenzel, S. E., Wilson, A. M., Small, M. B., Gopalan, G., Ashton, V. L., Burden, A., Hillyer, E. V., Kerkhof, M. & Pavord, I. D. 2015. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med*, 3, 849-58.
23. van Veen, I. H., Ten Brinke, A., Gauw, S. A., Sterk, P. J., Rabe, K. F. & Bel, E. H. 2009. Consistency of sputum eosinophilia in difficult-to-treat asthma: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol*, 124, 615-7, 617.e1-2.

24. Jayaram, L., Pizzichini, M. M., Cook, R. J., Boulet, L. P., Lemiere, C., Pizzichini, E., Cartier, A., Hussack, P., Goldsmith, C. H., Laviolette, M., Parameswaran, K. & Hargreave, F. E. 2006. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *Eur Respir J*, 27, 483-94.
25. Greenfeder, Scott, Umland, Shelby P., Cuss, Francis M., Chapman, Richard W. & Egan, Robert W. 2001. Th2 cytokines and asthma — The role of interleukin-5 in allergic eosinophilic disease. *Respiratory Research*, 2, 71-79.
26. Patterson, M. F., Borish, L. & Kennedy, J. L. 2015. The past, present, and future of monoclonal antibodies to IL-5 and eosinophilic asthma: a review. *J Asthma Allergy*, 8, 125-34.
27. Castro, M., Zangrilli, J., Wechsler, M. E., Bateman, E. D., Brusselle, G. G., Bardin, P., Murphy, K., Maspero, J. F., O'Brien, C., Korn, S. 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, 355-66.
28. Lim, H. F. & Nair, P. 2015. Efficacy and safety of reslizumab in patients with moderate to severe eosinophilic asthma. *Expert Rev Respir Med*, 9, 135-42.
29. AstraZeneca GmbH Stand: Juli 2016. Fachinformation Pulmicort® 0,5 mg/2 ml Suspension; Pulmicort® 1,0 mg/2 ml Suspension.
30. Chiesi GmbH Stand: Juli 2016. Fachinformation Sanasthmax® 250 Mikrogramm Druckgasinhalation Lösung.
31. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Stand: Juli 2016. Fachinformation Flutide® 125 µg/Flutide® forte 250 µg Dosier-Aerosol.
32. MSD SHARP & DOHME GMBH Stand: Oktober 2014. Fachinformation ASMANEX® Twisthaler®.
33. Takeda GmbH Stand: April 2016. Fachinformation Alvesco® 80 Mikrogramm und 160 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung.
34. AstraZeneca GmbH Stand: Mai 2016. Fachinformation Bambec®.
35. AstraZeneca GmbH Stand: Juni 2016. Fachinformation Oxis® Turbohaler® 6 Mikrogramm Pulver zur Inhalation.
36. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Stand: März 2014. Fachinformation Spiropent® 0,02 mg Tabletten.
37. Glaxo Group Limited Stand: Juni 2016. Relvar® Ellipta® 92 Mikrogramm/22 Mikrogramm Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation.
38. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Stand: Februar 2015. Fachinformation Serevent® Dosier-Aerosol Serevent® Diskus®.

39. Merck Serono GmbH Stand: Oktober 2014. Fachinformation Decortin® H Tabletten.
40. Merck Serono GmbH Stand: Juli 2015. Fachinformation Decortin® Tabletten.
41. Teofarma S.r.l. Stand: Juni 2015. Fachinformation Syntestan 2,5 mg.
42. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Stand: April 2016. Fachinformation Urbason® 4 mg/8 mg/16 mg/40 mg Tabletten.
43. Dermapharm AG Stand: August 2015. Fachinformation Volon® 4/8/16 mg.
44. Boehringer Ingelheim International GmbH Stand: Februar 2016. Fachinformation Spiriva® Respimat®.
45. Novartis Europharm Limited Stand: September 2016. Fachinformation Xolair® 150 mg Injektionslösung.
46. GlaxoSmithKline Trading Services Limited Stand: Februar 2016. Fachinformation Nucala® 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
47. TEVA GmbH Stand: Juni 2016. Beclometason-CT 0,05 mg / 0,10 mg / 0,20 mg Dosieraerosol.
48. Orion Corporation Stand: April 2016. Fachinformation Budesonid Easyhaler.
49. Chung, K. F., Wenzel, S. E., Brozek, J. L., Bush, A., Castro, M., Sterk, P. J., Adcock, I. M., Bateman, E. D., Bel, E. H., Bleecker, E. R., Boulet, L. P., Brightling, C., Chanez, P., Dahlen, S. E., Djukanovic, R., Frey, U., Gaga, M., Gibson, P., Hamid, Q., Jajour, N., Mauad, T., Sorkness, R., Teague, G. 2014. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*, 343-373.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-040.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. Beschluss, Arzneimittel-Richtlinie/Anlage IV: Therapiehinweis zu Omalizumab. BAnz AT 04.03.2016 B2.
52. Mundipharma GmbH Stand: Juni 2015. Fachinformation flutiform® 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension.
53. Reddel, Helen K., Taylor, D. Robin, Bateman, Eric D., Boulet, Louis-Philippe, Boushey, Homer A., Busse, William W., Casale, Thomas B., Chanez, Pascal, Enright, Paul L., Gibson, Peter G., de Jongste, Johan C., Kerstjens, Huib A. M., Lazarus, Stephen C., Levy, Mark L., O'Byrne, Paul M., Partridge, Martyn R., Pavord, Ian D., Sears, Malcolm R., Sterk, Peter J., Stoloff, Stuart W., Sullivan, Sean D., Szeffler, Stanley J., Thomas, Mike D. & Wenzel, Sally E. 2009. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Asthma Control and Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*, 180, 59-99.

54. Taylor, D. R., Bateman, E. D., Boulet, L. P., Boushey, H. A., Busse, W. W., Casale, T. B., Chanez, P., Enright, P. L., Gibson, P. G., de Jongste, J. C., Kerstjens, H. A., Lazarus, S. C., Levy, M. L., O'Byrne, P. M., Partridge, M. R., Pavord, I. D., Sears, M. R., Sterk, P. J., Stoloff, S. W., Szeffler, S. J., Sullivan, S. D., Thomas, M. D., Wenzel, S. E. & Reddel, H. K. 2008. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J*, 32, 545-54.
55. Juniper, E. F., O'Byrne, P. M., Guyatt, G. H., Ferrie, P. J. & King, D. R. 1999. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*, 14, 902-7.
56. Juniper, E. F., Svensson, K., Mork, A. C. & Stahl, E. 2005. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med*, 99, 553-8.
57. Juniper, Elizabeth F, Bousquet, Jean, Abetz, Linda, Bateman, Eric D & Committee, Goal 2006. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respiratory Med*, 100, 616-621.
58. Cephalon Inc. 2011. Clinical Study Report Study Res-5-0010.
59. Castro, M., Mathur, S., Hargreave, F., Boulet, L. P., Xie, F., Young, J., Wilkins, H. J., Henkel, T., Nair, P. 2011. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*, 184, 1125-32.
60. Katz, L. E., Gleich, G. J., Hartley, B. F., Yancey, S. W. & Ortega, H. G. 2014. Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma. *Ann Am Thorac Soc*, 11, 531-6.
61. Farooqui, N, Khan, BQ, Wan, JY & Lieberman, P. Blood eosinophils as markers of inflammation in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2009. AMER COLL ALLERGY ASTHMA IMMUNOLOGY 85 WEST ALGONQUIN RD SUITE 550, ARLINGTON HTS, IL 60005 USA, A56-A57.
62. Castro, M., Wenzel, S. E., Bleecker, E. R., Pizzichini, E., Kuna, P., Busse, W. W., Gossage, D. L., Ward, C. K., Wu, Y., Wang, B., Khatry, D. B., van der Merwe, R., Kolbeck, R., Molfino, N. A., Raible, D. G. 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, 879-90.
63. Thomson, N. C., Chaudhuri, R. & Livingston, E. 2004. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J*, 24, 822-33.
64. Siroux, V., Pin, I., Oryszczyn, M. P., Le Moual, N. & Kauffmann, F. 2000. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma. *Eur Respir J*, 15, 470-7.
65. Gallefoss, F. & Bakke, P. S. 2003. Does smoking affect the outcome of patient education and self-management in asthmatics? *Patient Educ Couns*, 49, 91-7.

66. Althuis, M. D., Sexton, M., Prybylski, D. 1999. Cigarette smoking and asthma symptom severity among adult asthmatics. *J Asthma*, 36, 257-64.
67. Chaudhuri, R., McSharry, C., McCoard, A., Livingston, E., Hothersall, E., Spears, M., Lafferty, J., Thomson, N. C. 2008. Role of symptoms and lung function in determining asthma control in smokers with asthma. *Allergy*, 63, 132-5.
68. Apostol, G. G., Jacobs D. R. Jr., Tsai A. W., Crow R. S., Williams O. D., Townsend M. C., Beckett W. S. 2002. Early life factors contribute to the decrease in lung function between ages 18 and 40: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. *Am J Respir Crit Care Med*, 166, 166-72.
69. Tomlinson, J. E., McMahon, A. D., Chaudhuri, R., Thompson, J. M., Wood, S. F. & Thomson, N. C. 2005. Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma. *Thorax*, 60, 282-7.
70. Lazarus, S. C., Chinchilli, V. M., Rollings, N. J., Boushey, H. A., Cherniack, R., Craig, T. J., Deykin, A., DiMango, E., Fish, J. E., Ford, J. G., Israel, E., Kiley, J., Kraft, M., Lemanske, R. F., Jr., Leone, F. T., Martin, R. J., Pesola, G. R., Peters, S. P., Sorkness, C. A., Szeffler, S. J., Wechsler, M. E. & Fahy, J. V. 2007. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 175, 783-90.
71. Chalmers, G. W., Macleod, K. J., Little, S. A., Thomson, L. J., McSharry, C. P., Thomson, N. C. 2002. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax*, 57, 226-30.
72. Chaudhuri, R., Livingston, E., McMahon, A. D., Thomson, L., Borland, W., Thomson, N. C. 2003. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 168, 1308-11.
73. Eisner, M. D. 2002. Environmental tobacco smoke exposure and pulmonary function among adults in NHANES III: impact on the general population and adults with current asthma. *Environ Health Perspect*, 110, 765-70.
74. Eisner, M. D., Klein, J., Hammond, S. K., Koren, G., Lactao, G. & Iribarren, C. 2005. Directly measured second hand smoke exposure and asthma health outcomes. *Thorax*, 60, 814-21.
75. Noertjojo, K., Dimich-Ward, H., Obata, H., Manfreda, J. & Chan-Yeung, M. 1999. Exposure and sensitization to cat dander: asthma and asthma-like symptoms among adults. *J Allergy Clin Immunol*, 103, 60-5.
76. Custovic, A., Simpson, B. M., Simpson, A., Kissen, P., Woodcock, A. 2001. Effect of environmental manipulation in pregnancy and early life on respiratory symptoms and atopy during first year of life: a randomised trial. *Lancet*, 358, 188-93.
77. Lindfors, A., van Hage-Hamsten, M., Rietz, H., Wickman, M. & Nordvall, S. L. 1999. Influence of interaction of environmental risk factors and sensitization in young asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*, 104, 755-62.

78. European Medicines Agency (EMA) 2015. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. CHMP/EWP/2922/01 Rev.1.
79. Teva Pharmaceuticals Limited 2016. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels CINQAERO.
80. Wegmann, M., Fehrenbach, H. & Krauss-Etschmann, S. 2016. Asthma Update 2015 – Was die zellbiologisch-pneumologische Grundlagenforschung dem Lungenarzt anbieten kann. *Pneumologie*, 70, 103-109.
81. Roland, N. J., Bhalla, R. K. & Earis, J. 2004. The local side effects of inhaled corticosteroids: current understanding and review of the literature. *Chest*, 126, 213-9.
82. Lipworth, B. J. 1999. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Internal Medicine*, 159, 941-955.
83. European Medicines Agency (EMA) 2016. PRAC reviews known risk of pneumonia with inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease. EMA/197713/2016.
84. Sibila, Oriol, Soto-Gomez, Natalia & Restrepo, Marcos I. 2015. The Risk and Outcomes of Pneumonia in Patients on Inhaled Corticosteroids. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, 32, 130-136.
85. Lefebvre, P., Duh, M. S., Lafeuille, M. H., Gozalo, L., Desai, U., Robitaille, M. N., Albers, F., Yancey, S., Ortega, H., Forshag, M., Lin, X. & Dalal, A. A. 2015. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 136, 1488-95.
86. Curtis, J. R., Westfall, A. O., Allison, J. & Bijlsma, J. W., Freeman, A., George, V., Kovac, S. H., Spettell, C. M., Saag, K. G. 2006. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum*, 55, 420-6.
87. Fardet, L., Flahault, A., Kettaneh, A., Tiev, K. P., Genereau, T., Toledano, C., Lebbe, C. & Cabane, J. 2007. Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient's opinion. *Br J Dermatol*, 157, 142-8.
88. Walford, H. H. & Doherty, T. A. 2014. Diagnosis and management of eosinophilic asthma: a US perspective. *J Asthma Allergy*, 7, 53-65.
89. Castro, M., Rubin, A. S., Laviolette, M., Fiterman, J., De Andrade Lima, M., Shah, P. L., Fiss, E., Olivenstein, R. & Thomson, N. C., Niven, R. M., Pavord, I. D., Simoff, M., Duhamel, D. R., McEvoy, C., Barbers, R., Ten Hacken, N. H., Wechsler, M. E., Holmes, M., Phillips, M. J., Erzurum, S., Lunn, W., Israel, E., Jarjour, N., Kraft, M., Shargill, N. S., Quiring, J., Berry, S. M., Cox, G. 2010. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 181, 116-24.

90. Cook, W. J., Walter, L. J., Murgolo, N. J., Chou, C. C., Petro, M., Zavodny, P. J., Narula, S. K., Ramanathan, L., Trotta, P. P., Nagabhushan, T. L. 1996. Structure and humanization of a rat monoclonal Fab to human interleukin-5. *Protein Eng*, 9, 623-8.
91. Egan, R. W., Athwahl, D., Chou, C. C., Chapman, R. W., Emtage, S., Jenh, C. H., Kung, T. T., Mauser, P. J., Murgolo, N. J., Bodmer, M. W. 1997. Pulmonary biology of anti-interleukin 5 antibodies. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 92 Suppl 2, 69-73.
92. Egan, R. W., Athwahl, D., Chou, C. C., Emtage, S., Jehn, C. H., Kung, T. T., Mauser, P. J., Murgolo, N. J. & Bodmer, M. W. 1995. Inhibition of pulmonary eosinophilia and hyperreactivity by antibodies to interleukin-5. *Int Arch Allergy Immunol*, 107, 321-2.
93. Egan, R. W., Athwal, D., Bodmer, M. W., Carter, J. M., Chapman, R. W., Chou, C. C., Cox, M. A., Emtage, J. S., Fernandez, X., Genatt, N., Indelicato, S. R., Jenh, C. H., Kreutner, W., Kung, T. T., Mauser, P. J., Minnicozzi, M., Murgolo, N. J., Narula, S. K., Petro, M. E., Schilling, A., Sehring, S., Stelts, D., Stephens, S., Taremi, S. S., Zurcher, J. & et al. 1999. Effect of Sch 55700, a humanized monoclonal antibody to human interleukin-5, on eosinophilic responses and bronchial hyperreactivity. *Arzneimittelforschung*, 49, 779-90.
94. Walsh, G. M. 2013. Profile of reslizumab in eosinophilic disease and its potential in the treatment of poorly controlled eosinophilic asthma. *Biologics*, 7, 7-11.
95. Zhang, J., Kuvelkar, R., Murgolo, N. J., Taremi, S. S., Chou, C. C., Wang, P., Billah, M. M. & Egan, R. W. 1999. Mapping and characterization of the epitope(s) of Sch 55700, a humanized mAb, that inhibits human IL-5. *Int Immunol*, 11, 1935-44.
96. European Medicines Agency (EMA) 2016. Assessment Report Reslizumab.
97. Ortega, H. G., Liu, M. C., Pavord, I. D., Brusselle, G. G., FitzGerald, J. M., Chetta, A., Humbert, M., Katz, L. E., Keene, O. N., Yancey, S. W. & Chanez, P. 2014. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*, 371, 1198-207.
98. World Health Organization (WHO). 2013. *Asthma* [Online]. Verfügbar unter: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/>.
99. Global Asthma Network 2016. The Global Asthma Report 2014.
100. Thelen, Jürgen, Kirsch, Nils & Hoebel, Jens 2012. Gesundheit in Europa-Daten des Gesundheitsmonitorings der EU. *GBE kompakt* 3(6). Robert Koch-Institut Berlin.
101. Gößwald, A, Lange, M, Kamtsiuris, P & Kurth, BM 2012. [DEGS: German Health Interview and Examination Survey for Adults. A nationwide cross-sectional and longitudinal study within the framework of health monitoring conducted by the Robert Koch Institute]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 55, 775-780.
102. Robert Koch-Institut. 2016. *Chronische Lungenerkrankungen* [Online]. Verfügbar unter:

http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Chronische_Erkrankungen/Chronische_Erkrankungen_node.html.

103. Robert Koch-Institut 2014. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2012«. In: Koch-Institut, R. (ed.) *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes*.
104. Robert Koch-Institut 2011. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2009«. In: Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes, R., Berlin (ed.).
105. Robert Koch-Institut 2012. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2010«. In: Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, B. (ed.).
106. Langen, Ute, Schmitz, Roma & Steppuhn, Henriette 2013. Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 56, 698-706.
107. Schaper, C., Glaser, S., Obst, A., Schmidt, C. O., Volzke, H., Felix, S. B., Ewert, R. & Koch, B. 2010. Symptoms and diagnosis of asthma in a general population – longitudinal results from the SHIP database. *J Asthma*, 47, 860-4.
108. Hasford, J, Uricher, J, Tauscher, M, Bramlage, P & Virchow, JC 2010. Persistence with asthma treatment is low in Germany especially for controller medication—a population based study of 483 051 patients. *Allergy*, 65, 347-354.
109. Von Mutius, E 2008. [Atopy and asthma]. *Der Internist*, 49, 1295-6, 1298, 1300-1.
110. Robert Koch-Institut 2009. DEGS – Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland.
111. Schmitz, Roma, Thamm, Michael, Ellert, Ute, Kalcklössch, Margrit, Schlaud, Martin & Group, KiGGS Study 2014. Verbreitung häufiger Allergien bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 57, 771-778.
112. Denlinger, L. C., Phillips, B. R., Ramratnam, S., Ross, K., Bhakta, N. R., Cardet, J. C., Castro, M., Peters, S. P., Phipatanakul, W., Aujla, S., Bacharier, L. B., Bleecker, E. R., Comhair, S. A., Coverstone, A., DeBoer, M., Erzurum, S. C., Fain, S. B., Fajt, M., Fitzpatrick, A. M., Gaffin, J., Gaston, B., Hastie, A. T., Hawkins, G. A., Holguin, F., Irani, A. M., Israel, E., Levy, B. D., Ly, N., Meyers, D. A., Moore, W. C., Myers, R., Opina, M. T., Peters, M. C., Schiebler, M. L., Sorkness, R. L., Teague, W. G., Wenzel, S. E., Woodruff, P. G., Mauger, D. T., Fahy, J. V. & Jarjour, N. N. 2016. Inflammatory and Co-Morbid Features of Patients with Severe Asthma and Frequent Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*.
113. Kim, D. K., Park, Y. B., Oh, Y. M., Jung, K. S., Yoo, J. H., Yoo, K. H. & Kim, K. H. 2016. Korean Asthma Guideline 2014: Summary of Major Updates to the Korean Asthma Guideline 2014. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, 79, 111-20.

114. Panek, M., Mokros, L., Pietras, T. & Kuna, P. 2016. The epidemiology of asthma and its comorbidities in Poland--Health problems of patients with severe asthma as evidenced in the Province of Lodz. *Respir Med*, 112, 31-8.
115. Westerhof, G. A., de Groot, J. C., Amelink, M., de Nijs, S. B., Ten Brinke, A., Weersink, E. J. & Bel, E. H. 2016. Predictors of frequent exacerbations in (ex)smoking and never smoking adults with severe asthma. *Respir Med*, 118, 122-7.
116. Yan, B. D., Meng, S. S., Ren, J., Lv, Z., Zhang, Q. H., Yu, J. Y., Gao, R., Shi, C. M., Wu, C. F., Liu, C. L., Zhang, J., Ma, Z. S. & Liu, J. 2016. Asthma control and severe exacerbations in patients with moderate or severe asthma in Jilin Province, China: a multicenter cross-sectional survey. *BMC Pulm Med*, 16, 130.
117. Barros, R., Moreira, A., Padrao, P., Teixeira, V. H., Carvalho, P., Delgado, L., Lopes, C., Severo, M., Moreira, P. 2015. Dietary patterns and asthma prevalence, incidence and control. *Clin Exp Allergy*, 45, 1673-80.
118. Kauppi, P., Peura, S., Salimaki, J., Jarvenpaa, S., Linna, M. & Haahtela, T. 2015. Reduced severity and improved control of self-reported asthma in Finland during 2001-2010. *Asia Pac Allergy*, 5, 32-9.
119. Hekking, P. P., Wener, R. R., Amelink, M., Zwinderman, A. H., Bouvy, M. L. & Bel, E. H. 2015. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 135, 896-902.
120. Shaw, Dominick E., Sousa, Ana R., Fowler, Stephen J., Fleming, Louise J., Roberts, Graham, Corfield, Julie, Pandis, Ioannis, Bansal, Aruna T., Bel, Elisabeth H., Auffray, Charles, Compton, Chris H., Bisgaard, Hans, Bucchioni, Enrica, Caruso, Massimo, Chanez, Pascal, Dahlén, Barbro, Dahlen, Sven-Erik, Dyson, Kerry, Frey, Urs, Geiser, Thomas, Gerhardsson de Verdier, Maria, Gibeon, David, Guo, Yi-ke, Hashimoto, Simone, Hedlin, Gunilla, Jeyasingham, Elizabeth, Hekking, Pieter-Paul W., Higenbottam, Tim, Horváth, Ildikó, Knox, Alan J., Krug, Norbert, Erpenbeck, Veit J., Larsson, Lars X., Lazarinis, Nikos, Matthews, John G., Middelveld, Roelinde, Montuschi, Paolo, Musial, Jacek, Myles, David, Pahus, Laurie, Sandström, Thomas, Seibold, Wolfgang, Singer, Florian, Strandberg, Karin, Vestbo, Jorgen, Vissing, Nadja, von Garnier, Christophe, Adcock, Ian M., Wagers, Scott, Rowe, Anthony, Howarth, Peter, Wagener, Ariane H., Djukanovic, Ratko, Sterk, Peter J. & Chung, Kian Fan 2015. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *European Respiratory Journal*.
121. von Bulow, A., Kriegbaum, M., Backer, V. & Porsbjerg, C. 2014. The prevalence of severe asthma and low asthma control among Danish adults. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2, 759-67.
122. Jang, A. S. 2013. The role of rhinosinusitis in severe asthma. *Korean J Intern Med*, 28, 646-51.

123. Izbicki, G., Grosman, A., Weiler, Z., Shulimzon, T., Laxer, U. & Fink, G. 2012. National asthma observational survey of severe asthmatics in Israel: the no-air study. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 8, 8.
124. Korn, S., Hübner, M., Hamelmann, E. & Buhl, R. 2012. Das Register „Schweres Asthma“. *Pneumologie*, 66, 341-344.
125. Musk, A. W., Knuiman, M., Hunter, M., Hui, J., Palmer, L. J., Beilby, J., Divitini, M., Mulrennan, S. & James, A. 2011. Patterns of airway disease and the clinical diagnosis of asthma in the Busselton population. *Eur Respir J*, 38, 1053-9.
126. Anandan, C., Nurmatov, U., Van Schayck O.C.P., Sheikh, A. 2010. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy*, 65, 152-167.
127. Bjerg, A., Ekerljung, L., Middelveld, R., Dahlén, S. E., Forsberg, B., Franklin, K., Larsson, K., Lötvall, J., Ólafsdóttir, I., Sif Torén, K. 2011. Increased prevalence of symptoms of rhinitis but not of asthma between 1990 and 2008 in Swedish adults: comparisons of the ECRHS and GA 2 LEN surveys. *PloS one*, 6, e16082.
128. De Marco, R., Cappa, V., Accordini, S., Rava, M., Antonicelli, L., Bortolami, O., Braggion, M., Bugiani, M., Casali, L., Cazzoletti, L. 2012. Trends in the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy between 1991 and 2010. *Eur Respir J*, 39, 883-892.
129. Moorman, Jeanne E, Akinbami, Lara J, Bailey, CM, Zahran, HS, King, ME, Johnson, CA & Liu, X 2012. National surveillance of asthma: United States, 2001-2010. *Vital & health statistics. Series 3, Analytical and epidemiological studies/[US Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, National Center for Health Statistics]*, 1-67.
130. Von Mutius, E 2010. Prävalenz und Determinanten des Asthma bronchiale. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 158, 121-128.
131. Statistisches Bundesamt 2015. Bevölkerung Deutschlands bis 2060 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung.
132. Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF). 2016. *Daten-Portal des BMBF (Tabelle 0.14)* [Online]. Verfügbar unter: <http://www.datenportal.bmbf.de/portal/de/K02.html>.
133. Bundesministerium für Gesundheit 2014. Gesetzliche Krankenversicherung–Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Monatswerte Januar-Dezember 2014.
134. Statistisches Bundesamt. 2016. *Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011* [Online]. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ¹	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Reslizumab (CINQAERO®)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten	alle 4 Wochen 1 Infusion	13	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Inhalative Kortikosteroide (ICS) (hochdosiert)				
Beclometason (z. B. Cyclocaps Beclometason 400 µg) <i>Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten	kontinuierlich, 2x täglich 1 – 2 Inhalationen (bei schweren Formen: täglich bis zu 5 Inhalationen)	365	1
Budesonid (z. B. Novopulmon® 400 µg Novolizer®) <i>Pulver zur Inhalation</i> (z. B. Cyclocaps Budesonid® 800 µg) <i>Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten	kontinuierlich, 1 – 2x täglich 1 – 2 Inhalationen kontinuierlich, 1 – 2x täglich 1 Pulverinhalation	365	1
Fluticason (z. B. Flutide® forte 250 µg Dosier-Aerosol) <i>Druckgasinhalation, Suspension</i> (z. B. Flutide® forte 500 µg Diskus®) <i>Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten	kontinuierlich, 2x täglich 2 – 4 Sprühstöße kontinuierlich, 2x täglich 1 – 2 Pulver- inhalationen	365	1
Ciclesonid (Alvesco® 160 µg) <i>Druckgasinhalation, Lösung</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten	kontinuierlich, 1x täglich 1 Sprühstoß	365	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ¹	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Mometason (Asmanex® Twisthaler® 400 µg) <i>Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten	kontinuierlich, 2x täglich 1 Inhalation	365	1
Langwirksame Beta2-Sympathomimetika (LABA)				
Formoterol (z. B. Oxis® Turbohaler® 12 µg) <i>Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten	kontinuierlich, 1 – 2x täglich 1 – 2 Inhalationen	365	1
Salmeterol (z. B. Serevent® Diskus® 50 µg) <i>Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten	kontinuierlich, 2x täglich 1 – 2 Inhalationen	365	1
ICS + LABA Fixkombinationen				
Beclometason/Formoterol (z. B. Foster® NEXThaler® 100 µg/6 µg) <i>Pulver zur Inhalation</i> (z. B. Foster® NEXThaler® 200 µg/6 µg) <i>Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten	kontinuierlich, 2x täglich 1 – 2 Inhalationen kontinuierlich, 2x täglich 2 Inhalationen	365	1
Budesonid/Formoterol (z. B. Symbicort® Turbohaler® 320 µg/9 µg) <i>Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten	kontinuierlich, 2x täglich 1 – 2 Inhalation	365	1
Salmeterol/Fluticason (z. B. Viani® Diskus® 50 µg/250 µg bzw. 50 µg/500 µg) <i>Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten	kontinuierlich, 2x täglich 1 Inhalation	365	1
Vilanterol/Fluticason	Erwachsene Patienten mit	kontinuierlich, 1x täglich	365	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ¹	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
(z. B. Relvar® Ellipta® 92 µg/22 µg bzw. 184 µg/22 µg) <i>Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation</i>	schwerem, unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten	1 Inhalation		
Formoterol/Fluticason (z. B. flutiform® 125 µg/5 µg bzw. 250 µg/10 µg) <i>Druckgasinhalation, Suspension</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten	kontinuierlich, 2x täglich 2 Inhalationen	365	1
Orale Kortikosteroide (OCS) (50 mg)				
Prednison (z. B. Decortin® 50 mg) <i>Tabletten zum Einnehmen</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten	kurzfristige Anwendung für 7 Tage bei akuter Verschlechterung des Asthmas, 1x täglich 1 Tablette	7 ²	1
Prednisolon (z. B. Decortin® H 50 mg) <i>Tabletten zum Einnehmen</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten	kurzfristige Anwendung für 7 Tage bei akuter Verschlechterung des Asthmas, 1x täglich 1 Tablette	7 ²	1
Orale Kortikosteroide (OCS) (5 - 15 mg)				
Prednison (z. B. Decortin® 5 mg) <i>Tabletten zum Einnehmen</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten	kontinuierlich, 1 – 3x täglich 1 Tablette	365	1
Prednisolon (z. B. Decortin® H 5 mg) <i>Tabletten zum Einnehmen</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten	kontinuierlich, 1 – 3x täglich 1 Tablette	365	1
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)				
Tiotropium	Erwachsene Patienten mit	kontinuierlich, 1x täglich	365	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ¹	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
(Spiriva® Respimat® 2,5 µg) <i>Lösung zur Inhalation</i>	schwerem, unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten	2 Hübe		
Monoklonale Antikörper				
Omalizumab (Xolair® 75 mg bzw. 150 mg) <i>Injektionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten	1 Injektion subkutan alle 2 oder alle 4 Wochen in Abhängigkeit des vor Behandlungsbeginn gemessenen IgE- Basiswertes (I.E./ml) und des Körpergewichts (kg) (in Zyklen)	13 – 26	1
¹ Angaben sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen ² Exemplarische Berechnung für eine Behandlung von 7 Tagen unter Berücksichtigung der Therapieempfehlung der GINA [1] Quellen: Fachinformationen [2-25]				
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Reslizumab und der vergleichbaren Arzneimittel bei Patienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten wurde den aktuellen Fachinformationen entnommen [2-24].

Mit Ausnahme der oralen Kortikosteroide und Omalizumab handelt es sich bei den zweckmäßigen Vergleichstherapien um kontinuierlich anzuwendende Dauertherapien. Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Ein Jahr wurde angenommen mit 365 Tagen und 52 Wochen.

Reslizumab (CINQAERO®)

Die empfohlene Dosis für Reslizumab liegt bei 3,0 mg/kg Körpergewicht und wird einmal alle vier Wochen als intravenöse Infusion verabreicht [17].

Hochdosierte inhalative Kortikosteroide (ICS)

Die im Folgenden errechnete Anzahl an Inhalationen errechnet sich aus der empfohlenen maximalen Dosis geteilt durch die Dosis pro Inhalation.

Beclometason: Entsprechend der Fachinformationen von Beclometason (z. B. Cyclocaps Beclometason 400 µg) wird bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren die zweimal tägliche Gabe von 400 µg Beclometason empfohlen. Bei besonders schweren Formen von Asthma kann die Dosis bis auf 2 000 µg am Tag gesteigert werden [2].

Budesonid: Die Dosierungsempfehlung von Budesonid (z. B. Novopulmon® 400 µg Novolizer®) liegt in der Behandlung von Asthma für Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahren bei 1 bis 2 Inhalationen, ein- bis zweimal täglich. Die maximal empfohlene Tagesdosis liegt bei 1 600 µg täglich [3].

Fluticason: Die empfohlene Erhaltungsdosis von Fluticason (z. B. Flutide® forte 500 Diskus®) für Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit Asthma beträgt zweimal täglich bis zu 500 µg und sollte 2 000 µg nicht überschreiten. Tagesdosen oberhalb von 1 000 µg sollten nach Möglichkeit nicht längerfristig eingesetzt werden [5].

Ciclesonid: Die empfohlene Dosis von Ciclesonid (Alvesco® 160 µg) beträgt 160 µg pro Tag [19].

Mometason: Laut Fachinformation von Mometason (Asmanex® Twisthaler® 400 µg) beträgt die empfohlene Initialdosis von Mometason für Patienten mit schwerem Asthma bronchiale 400 µg, zweimal täglich. Diese Dosis ist auch die empfohlene Tageshöchstdosis [20].

Langwirksame Beta2-Sympathomimetika (LABA)

Formoterol: Bei erwachsenen Patienten (über 18 Jahre) mit Asthma kann Oxis® Turbohaler® 12 µg für 1 bis 2 Inhalationen ein- bis zweimal täglich eingesetzt werden. Für den regelmäßigen Gebrauch sollte die Tagesdosis von 4 Inhalationen nicht überschritten werden [6].

Salmeterol: Für Erwachsene sieht die Fachinformation von Serevent® Diskus® 50 µg zweimal täglich eine Inhalation von 50 µg Salmeterol vor. Bei stärkeren Beschwerden kann die Dosis auf Anweisung des Arztes auf zweimal täglich 2 Einzeldosen erhöht werden [7].

ICS + LABA Fixkombinationen

Beclometason/Formoterol: Die empfohlene Dosierung für Beclometason/Formoterol bei Erwachsenen ab 18 Jahren beträgt gemäß Fachinformation von Foster® NEXThaler®

100 µg/6 µg zweimal täglich 1 oder 2 Inhalationen [8]. Bei einer höheren Wirkstärke von Beclometason (Foster® NEXThaler® 200 µg/6 µg) wird die Fixkombination Beclometason/Formoterol nach dem Prinzip 2 Inhalationen zweimal täglich verabreicht [9].

Budesonid/Formoterol: Für die Behandlung von Asthma-Patienten ab 18 Jahren wird zweimal täglich 1 Inhalation der Fixkombination Budesonid/Formoterol (z. B. Symbicort® Turbohaler® 320 µg/9 µg) benötigt. Bei einigen Patienten werden bis zu maximal 2 Inhalationen zweimal täglich empfohlen [10].

Salmeterol/Fluticason: Für die Fixkombination aus Salmeterol/Fluticason sieht die Fachinformation (z. B. Viani® Diskus® 50 µg/250 µg bzw. 50 µg/500 µg) für erwachsene Asthmapatienten und Jugendliche ab 12 Jahren zweimal täglich 1 Inhalation vor [11].

Vilanterol/Fluticason: Entsprechend der Fachinformation von Vilanterol/Fluticason (z. B. Relvar® Ellipta® 92 µg/22 µg bzw. 184 µg/22 µg) wird die Gabe von 1 Inhalation einmal täglich für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren empfohlen [12; 25].

Formoterol/Fluticason: Laut Fachinformation von Formoterol/Fluticason (z. B. flutiform® 125 µg/5 µg) liegt die empfohlene Dosis für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren bei zweimal täglich 2 Inhalationen. [21] Wenn die asthmatischen Beschwerden weiterhin schlecht kontrollierbar bleiben, kann die Gesamttagesdosis lediglich bei Erwachsenen weiter erhöht werden, indem die höchste Stärke dieses Kombinationspräparats (z. B. flutiform® 250 µg/10 µg) nach dem Prinzip zweimal täglich zwei Inhalationen angewendet wird [22].

Orale Kortikosteroide (OCS)

Prednison und Prednisolon: Laut Angaben der GINA-Leitlinie sollten orale Kortikosteroide bei einer Verschlechterung des Asthmas für 7 Tage in einer Dosierung von bis zu 50 mg pro Tag verabreicht werden [1].

Im Allgemeinen wird laut Empfehlung der Fachinformation (z. B. Decortin® 50 mg) die gesamte Tagesdosis (1 Tablette) einmal täglich eingenommen [13; 14].

Laut Fachinformation beträgt die Erhaltungsdosis von Prednisolon und Prednison zwischen 5 bis 15 mg täglich [13; 14].

Langwirksame Anticholinergika (LAMA)

Tiotropium: Die empfohlene Tagesdosis von Tiotropium (Spiriva® Respimat® 2,5 µg) für Erwachsene beträgt 5 µg entsprechend der Inhalation von 2 Hüben, einmal täglich [15].

Monoklonale Antikörper

Omalizumab: Laut Fachinformation erfolgt die Dosierung von Omalizumab (Xolair®) in Abhängigkeit vom Körpergewicht und dem Basis-IgE-Spiegel. Pro Gabe können 75 mg bis maximal 600 mg Omalizumab alle zwei oder vier Wochen verabreicht werden [16].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-15). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ¹
Zu bewertendes Arzneimittel			
Reslizumab (CINQAERO®)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten	alle vier Wochen eine Infusion	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Inhalative Kortikosteroide (ICS) (hochdosiert)			
Beclometason (z. B. Cyclocaps Beclometason 400 µg) <i>Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten	kontinuierlich, 2x täglich 1 – 2 Inhalationen (bei schweren Formen: täglich bis zu 5 Inhalationen)	365
Budesonid (z. B. Novopulmon® 400 µg Novolizer®) <i>Pulver zur Inhalation</i> (z. B. Cyclocaps Budesonid 800 µg) <i>Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten	kontinuierlich, 1 – 2x täglich 1 – 2 Inhalationen kontinuierlich, 1 – 2x täglich 1 Pulverinhalation	365
Fluticason (z. B. Flutide® forte 250 µg Dosier-Aerosol) <i>Druckgasinhalation, Suspension</i> (z. B. Flutide® forte 500 µg Diskus®) <i>Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten	kontinuierlich, 2x täglich 2 – 4 Sprühstöße kontinuierlich, 2x täglich 1 – 2 Pulverinhalationen	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)¹
Ciclesonid (Alvesco® 160 µg) <i>Druckgasinhalation, Lösung</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten	kontinuierlich, 1x täglich 1 Sprühstoß	365
Mometason (Asmanex® Twisthaler® 400 µg) <i>Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten	kontinuierlich, 2x täglich 1 Inhalation	365
Langwirksame Beta₂-Sympathomimetika (LABA)			
Formoterol (z. B. Oxis® Turbohaler® 12 µg) <i>Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten	kontinuierlich, 1 – 2x täglich 1 – 2 Inhalationen	365
Salmeterol (z. B. Serevent® Diskus® 50 µg) <i>Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten	kontinuierlich, 2x täglich 1 – 2 Inhalationen	365
ICS+LABA Fixkombinationen			
Beclometason/Formoterol (z. B. Foster® NEXThaler® 100 µg/6 µg) <i>Pulver zur Inhalation</i> (z. B. Foster® NEXThaler® 200 µg/6 µg) <i>Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten	kontinuierlich, 2x täglich 1 – 2 Inhalationen kontinuierlich, 2x täglich 2 Inhalationen	365
Budesonid/Formoterol (z. B. Symbicort® Turbohaler® 320 µg/9 µg) <i>Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten	kontinuierlich, 2x täglich 1 – 2 Inhalation	365
Salmeterol/Fluticason (z. B. Viani® Diskus® 50 µg/250 µg bzw. 50 µg/500 µg) <i>Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten	kontinuierlich, 2x täglich 1 Inhalation	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)¹
Vilanterol/Fluticason (z. B. Relvar® Ellipta® 92 µg/22 µg bzw. 184 µg/22 µg) <i>Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten	kontinuierlich, 1x täglich 1 Inhalation	365
Formoterol/Fluticason (z. B. flutiform® 125 µg/5 µg bzw. 250 µg/10 µg) <i>Druckgasinhalation, Suspension</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten	kontinuierlich, 2x täglich 2 Inhalationen	365
Orale Kortikosteroide (OCS) (50 mg)			
Prednison (z. B. Decortin® 50 mg) <i>Tabletten zum Einnehmen</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten	kurzfristige Anwendung für 7 Tage bei akuter Verschlechterung des Asthmas, 1x täglich 1 Tablette	7 ²
Prednisolon (z. B. Decortin® H 50 mg) <i>Tabletten zum Einnehmen</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten	kurzfristige Anwendung für 7 Tage bei akuter Verschlechterung des Asthmas, 1x täglich 1 Tablette	7 ²
Orale Kortikosteroide (OCS) (5 – 15 mg)			
Prednison (z. B. Decortin® 5 mg) <i>Tabletten zum Einnehmen</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten	kontinuierlich, 1 – 3x täglich 1 Tablette	365
Prednisolon (z. B. Decortin® H 5 mg) <i>Tabletten zum Einnehmen</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten	kontinuierlich, 1 – 3x täglich 1 Tablette	365
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)			
Tiotropium (Spiriva® Respimat® 2,5 µg) <i>Lösung zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontrolliertem	kontinuierlich, 1x täglich 2 Hübe	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ¹
	Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten		
Monoklonale Antikörper			
Omalizumab (Xolair® 75 mg bzw. 150 mg) <i>Injektionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten	1 Injektion subkutan alle 2 oder alle 4 Wochen in Abhängigkeit des vor Behandlungsbeginn gemessenen IgE- Basiswertes (I.E./ml) und des Körpergewichts in kg (in Zyklen)	13 – 26
¹ Angaben sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen ² Exemplarische Berechnung für eine Behandlung von 7 Tagen unter Berücksichtigung der Therapieempfehlung der GINA [1] Quellen: Fachinformationen [2-24]			
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Be- hand- lungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnitts- verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Reslizumab (CINQAERO®) 100 mg, 1 St.	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	13	Alle 4 Wochen 1x täglich 1x 300 mg 3 Durchstech- flaschen (1 Durchstech- flasche enthält 100 mg)	13 Tage/Jahr * 3 Durch- stechflaschen * 100 mg = 3 900 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Inhalative Kortikosteroide (ICS) (hochdosiert)				
Beclometason (z. B. Cyclocaps Beclometason 400 µg) <i>Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	365	Minimum: 1x täglich 2 Inhalationen und 1x täglich 1 Inhalation à 400 µg: 1 200 µg	Minimum: <u>gem. Fachinformation:</u> 365 Tage/Jahr * 1 200 µg/Tag = 438 500 µg <u>gem. DDD¹:</u> 365 Tage/Jahr * 800 µg/Tag = 292 000 µg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Be- hand- lungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnitts- verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			Maximum: 1x täglich 2 Inhalationen und 1x täglich 3 Inhalationen à 400 µg: 2 000 µg	Maximum: <u>gem. Fachinformation:</u> 365 Tage/Jahr * 2 000 µg/Tag = 730 000 µg
Budesonid (z. B. Novopulmon® 400 µg Novolizer®) <i>Pulver zur Inhalation</i> (z. B. Cyclocaps Budesonid 800 µg) <i>Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	365	Minimum: 1x täglich 2 Inhalationen und 1x täglich 1 Inhalation à 400 µg: 1 200 µg	Minimum: <u>gem. Fachinformation:</u> 365 Tage/Jahr * 1 200 µg/Tag = 438 000 µg <u>gem. DDD¹:</u> 365 Tage/Jahr * 800 µg/Tag = 292 000 µg
			Maximum: 2x täglich 1 Pulver- inhalation à 800 µg: 1 600 µg	Maximum: <u>gem. Fachinformation:</u> 365 Tage/Jahr * 1 600 µg/Tag = 584 000 µg
Fluticason (z. B. Flutide® forte 250 µg Dosier-Aerosol) <i>Druckgasinhalation, Suspension</i> (z. B. Flutide® forte 500 µg Diskus®) <i>Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	365	Minimum: 1x täglich 2 Sprühstöße und 1x täglich 1 Sprühstoß à 250 µg: 750 µg	Minimum: <u>gem. Fachinformation:</u> 365 Tage/Jahr * 750 µg/Tag = 273 750 µg <u>gem. DDD¹:</u> 365 Tage/Jahr * 600 µg/Tag = 219 000 µg
			Maximum: 2x täglich 2 Pulver- inhalationen à 500 µg: 2 000 µg	Maximum: 365 Tage/Jahr * 2 000 µg/Tag = 730 000 µg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Be- hand- lungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnitts- verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Ciclesonid (Alvesco® 160 µg) <i>Druckgasinhalation, Lösung</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	365	Minimum und Maximum: 1x täglich 1 Sprühstoß à 160 µg: 160 µg	Minimum und Maximum: <u>gem. Fachinformation:</u> 365 Tage/Jahr * 160 µg/Tag = 58 400 µg <u>gem. DDD¹:</u> DDD-Angaben entsprechen den Angaben der Fachinformation (DDD = 160 µg)
Mometason (Asmanex® Twisthaler® 400 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	365	Minimum und Maximum: 2x täglich 1 Inhalation à 400 µg: 800 µg	Minimum und Maximum: <u>gem. Fachinformation:</u> 365 Tage/Jahr * 800 µg/Tag = 292 000 µg <u>gem. DDD¹:</u> 365 Tage/Jahr * 400 µg/Tag = 146 000 µg
Langwirksame Beta2-Sympathomimetika (LABA)				
Formoterol (z. B. Oxis® Turbohaler® 12 µg) <i>Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	365	Minimum: 2x täglich 1 Inhalation à 12 µg: 24 µg	Minimum: <u>gem. Fachinformation:</u> 365 Tage/Jahr * 24 µg/Tag = 8 760 µg <u>gem. DDD¹:</u> DDD-Angaben entsprechen den Angaben der Fachinformation (DDD = 24 µg)
			Maximum: 2x täglich 2 Inhalationen à 12 µg: 48 µg	Maximum: <u>gem. Fachinformation:</u> 365 Tage/Jahr * 48 µg/Tag = 48 µg/Tag

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Be- hand- lungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnitts- verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
				17 520 µg
Salmeterol (z. B. Serevent® Diskus® 50 µg) <i>Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	365	Minimum: 2x täglich 1 Inhalation à 50 µg: 100 µg	Minimum: <u>gem. Fachinformation:</u> 365 Tage/Jahr * 100 µg/Tag = 36 500 µg <u>gem. DDD¹:</u> DDD-Angaben entsprechen den Angaben der Fachinformation (DDD = 100 µg)
			Maximum: 2x täglich 2 Inhalationen à 50 µg: 200 µg	Maximum: <u>gem. Fachinformation:</u> 365 Tage/Jahr * 200 µg/Tag = 73 000 µg
ICS + LABA Fixkombinationen				
Beclometason/Formoterol (z. B. Foster® NEXThaler® 100 µg/6 µg bzw. 200 µg/6 µg) <i>Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	365	Minimum: 2x täglich 2 Inhalationen à 100 µg/6 µg: 400 µg/24 µg	Minimum: <u>gem. Fachinformation:</u> 365 Tage/Jahr * 400 µg/24 µg = 146 000 µg/8 760 µg <u>gem. DDD¹:</u> DDD-Angaben nur für Formoterol vorhanden (DDD = 24 µg)
			Maximum: 2x täglich 2 Inhalationen à 200 µg/6 µg: 800 µg/24 µg	Maximum: <u>gem. Fachinformation:</u> 365 Tage/Jahr * 800 µg/24 µg = 292 000 µg/8 760 µg
Budesonid/Formoterol (z. B. Symbicort® Turbohaler® 320 µg/9 µg) <i>Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit	365	Minimum: 2x täglich 1 Inhalation à 320 µg/9 µg: 640 µg/18 µg	Minimum: <u>gem. Fachinformation:</u> 365 Tage/Jahr * 640 µg/18 µg = 233 600 µg/6 570 µg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Be- hand- lungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnitts- verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	erhöhten Eosinophilen- werten			<u>gem. DDD¹:</u> DDD-Angaben sind nur für Formoterol vorhanden (DDD = 24 µg)
			Maximum: 2x täglich 2 Inhalationen à 320 µg/9 µg: 1 280 µg/36 µg	Maximum: <u>gem. Fachinformation:</u> 365 Tage/Jahr * 1 280 µg/36 µg= 467 200 µg/13 140 µg
Salmeterol/Fluticason (z. B. Viani® Diskus® 50 µg/250 µg bzw. 50 µg/500 µg) <i>Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	365	Minimum: 2x täglich 1 Inhalation à 50 µg/250 µg: 100 µg/500 µg	Minimum: <u>gem. Fachinformation:</u> 365 Tage/Jahr * 100 µg/500 µg = 36 500 µg/182 500 µg <u>gem. DDD¹:</u> DDD-Angaben sind nur für Salmeterol vorhanden (DDD = 100 µg)
			Maximum: 2x täglich 1 Inhalation à 50 µg/500 µg: 100 µg/1 000 µg	Maximum: <u>gem. Fachinformation:</u> 365 Tage/Jahr * 100 µg/1000 µg = 36 500 µg/365 000 µg
Vilanterol/Fluticason (z. B. Relvar® Ellipta® 92 µg/22 µg bzw. 184 µg/22 µg) <i>Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	365	Minimum: 1x täglich 1 Inhalation à 92 µg/22 µg: 92 µg/22 µg	Minimum: <u>gem. Fachinformation:</u> 365 Tage/Jahr * 92 µg/22 µg = 33 580 µg/8 030 µg <u>gem. DDD¹:</u> DDD-Angaben sind nur für Vilanterol vorhanden (DDD = 25 µg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Be- hand- lungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnitts- verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			Maximum: 1x täglich 1 Inhalation à 184 µg/22 µg: 184 µg/22 µg	Maximum: <u>gem. Fachinformation:</u> 365 Tage/Jahr * 184 µg/22 µg = 67 160 µg/8 030 µg
Formoterol/Fluticason (z. B. flutiform® 125 µg/5 µg bzw. 250 µg/10 µg) <i>Druckgasinhalation, Suspension</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	365	Minimum: 2x täglich 2 Inhalationen à 125 µg/5 µg: 500 µg/20 µg	Minimum: <u>gem. Fachinformation:</u> 365 Tage/Jahr * 500 µg/20 µg = 182 500 µg/7 300 µg <u>gem. DDD¹:</u> DDD-Angaben sind nur für Formoterol vorhanden (DDD = 24 µg)
			Maximum: 2x täglich 2 Inhalationen à 250 µg/10 µg: 1 000 µg/40 µg	Maximum: 365 Tage/Jahr * 1 000 µg/40 µg = 365 000 µg/14 600 µg
Orale Kortikosteroide (OCS) (50 mg)				
Prednison (z. B. Decortin® 50 mg) <i>Tabletten zum Einnehmen</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	7 ²	Minimum und Maximum: 1x täglich 1 Tablette à 50 mg: 50 mg	Minimum und Maximum: <u>gem. GINA-Leitlinie:</u> 7 Tage/Jahr * 50 mg/Tag = 350 mg <u>gem. DDD¹:</u> 7 Tage/Jahr * 10 mg/Tag = 70 mg
Prednisolon (z. B. Decortin® H 50 mg) <i>Tabletten zum Einnehmen</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten	7 ²	Minimum und Maximum: 1x täglich 1 Tablette à 50 mg: 50 mg	Minimum und Maximum: <u>gem. GINA-Leitlinie:</u> 7 Tage/Jahr * 50 mg/Tag =

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Be- hand- lungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnitts- verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Eosinophilen- werten			250 mg <u>gem. DDD¹:</u> 7 Tage/Jahr * 10 mg/Tag = 70 mg
Orale Kortikosteroide (OCS) (5 - 15 mg)				
Prednison (z. B. Decortin® 5 mg) <i>Tabletten zum Einnehmen</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	365	Minimum: 1x täglich 1 Tablette à 5 mg: 5 mg	Minimum: <u>gem. Fachinformation:</u> 365 Tage/Jahr * 5 mg/Tag = 1 825 mg <u>gem. DDD¹:</u> 365 Tage/Jahr * 10 mg/Tag = 3 650 mg
			Maximum: 3x täglich 1 Tablette à 5 mg: 15 mg	Maximum: <u>gem. Fachinformation:</u> 365 Tage/Jahr * 15 mg/Tag = 5 475 mg
Prednisolon (z. B. Decortin® H 5 mg) <i>Tabletten zum Einnehmen</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	365	Minimum: 1x täglich 1 Tablette à 5 mg: 5 mg	Minimum: <u>gem. Fachinformation:</u> 365 Tage/Jahr * 5 mg/Tag = 1 825 mg <u>gem. DDD¹:</u> 365 Tage/Jahr * 10 mg/Tag = 3 650 mg
			Maximum: 3x täglich 1 Tablette à 5 mg: 15 mg	Maximum: <u>gem. Fachinformation:</u> 365 Tage/Jahr * 15 mg/Tag = 5 475 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Be- hand- lungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnitts- verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)				
Tiotropium (Spiriva® Respimat® 2,5 µg) <i>Lösung zur Inhalation</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	365	Minimum und Maximum: 1x täglich 2 Hübe à 2,5 µg: 5 µg	Minimum und Maximum: <u>gem. Fachinformation:</u> 365 Tage/Jahr * 5 µg = 1 825 µg <u>gem. DDD¹:</u> DDD-Angaben entsprechen denen aus der Fachinformation (DDD = 5 µg)
Monoklonale Antikörper				
Omalizumab (Xolair® 75 mg bzw. 150 mg) <i>Injektionslösung</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	13-26	Minimum: Alle 4 Wochen 1x 75 mg: 75 mg	Minimum: <u>gem. Fachinformation:</u> 13 Tage/Jahr * 75 mg = 975 mg <u>gem. DDD¹:</u> 16 mg * 365 = 5 840 mg
			Maximum: Alle 2 Wochen 1x 600 mg: 600 mg	Maximum: <u>gem. Fachinformation:</u> 26 Tage/Jahr * 600 mg = 15 600 mg <u>gem. DDD¹:</u> 16 mg * 365 = 5 840 mg

¹Quelle: Fachinformationen [2-25] und Amtlicher ATC-Index 2017 [26]

² Exemplarische Berechnung für eine kurzfristige Behandlung bei akuter Verschlechterung des Asthmas von 7 Tagen unter Berücksichtigung der Therapieempfehlung der GINA [1]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch wurde den aktuellen Fachinformationen, der NVL und der Leitlinie der GINA entnommen sowie gemäß der amtlich definierten Defined Daily Dose (DDD) auf Grundlage der Anatomisch-therapeutisch-chemischen (ATC) Klassifikation des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) bestimmt [26; 1]. Letztere wurde für die Überprüfung des Jahresdurchschnittsverbrauchs hinzugezogen, da sich dieser teilweise von den Angaben der Fachinformationen oder der Leitlinien unterscheiden.

Bei den Angaben gemäß DDD wurde kein Verwurf berücksichtigt, während die Minimum-Maximum-Grenzen gemäß Fachinformationen und Leitlinien diesen bereits einbeziehen.

Aufgrund der Vielfalt der möglichen Dosierungen je nach Art und Schwere der Erkrankung wurde, soweit möglich, die untere bzw. die obere Grenze des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient ermittelt.

Reslizumab (CINQAERO®)

Für Reslizumab lag zum Zeitpunkt der Dossiererstellung keine Angabe zur DDD vor. Daher wird auf die in der Fachinformation angegebene Dosierungsempfehlung zurückgegriffen. Die zu infundierende Dosis des Wirkstoffs bzw. die Anzahl der Durchstechflaschen wird anhand des Körpergewichts des Patienten berechnet. Bei Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt [27]. Aufgrund des vorliegenden Anwendungsgebiets ist eine geschlechtsspezifische Betrachtung nicht angezeigt, weshalb die Körpermaße für Frauen und Männer nicht differenziert herangezogen wurden. Aus diesem Grund wurde ein durchschnittliches Körpergewicht für beide Geschlechter von 76,3 kg zugrunde gelegt. Daraus ergibt sich für Reslizumab bei einer Dosierung je Anwendung von 3,0 mg pro kg Körpergewicht eine Dosis von 228,9 mg pro Gabe [17]. Eine Durchstechflasche Reslizumab enthält 100 mg. Die Menge der benötigten Infusionsmittel wird aufgerundet, um damit einen eventuell resultierenden Verwurf rechnerisch einzubeziehen. Pro Gabe werden somit 3 Durchstechflaschen benötigt. In einem Behandlungsjahr (365 Tage) wird Reslizumab an 13 Tagen (alle 28 Tage) appliziert. Folglich werden ca. 3 900 mg Reslizumab pro Jahr pro Patient verbraucht.

Hochdosierte inhalative Kortikosteroide (ICS)

Zur Bestimmung des Dosierungsbereichs der hochdosierten ICS werden die Therapieempfehlungen der GINA-Leitlinie, der NVL sowie der entsprechenden Fachinformationen herangezogen [1; 28; 2-12; 15; 19-25]. Die GINA-Leitlinie weist ausdrücklich darauf hin, dass für die Sicherstellung einer korrekten Inhalationstechnik die

Verwendung unterschiedlicher Inhalationsformen vermieden werden sollte. Unter Berücksichtigung dieser GINA-Empfehlung wird als Untergrenze die nächstmögliche Dosierung in den in der NVL bzw. GINA definierten ICS-Hochdosisbereichen mit einem Inhalationsgerät ermittelt. Da der G-BA für die zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapieeskalation der hochdosierten ICS empfiehlt [29], werden die Angaben aus den Fachinformationen sowie der NVL für die Bestimmung der Höchstgrenzen als Obergrenze der berechneten Spanne berücksichtigt (siehe Tabelle 3-18).

Die GINA gibt keine maximalen Obergrenzen an.

Tabelle 3-18: ICS-Tagesdosen für Erwachsene

Arzneimittel	Hohe Dosierung nach GINA ¹ (> 12 Jahre)	Hohe Dosierung nach NVL ² (Erwachsene)	Dosierung nach Fachinformationen
Beclometason	> 1 000 µg ^a	> 1 000 – 2 000 µg ^a	500 – 1 000 µg (unabhängig vom Schweregrad) 2 000 µg (max. Dosis) ³
			400 – 800 µg (unabhängig vom Schweregrad) 2 000 µg (max. Dosis) ⁴
Budesonid	> 800 µg	> 800 – 1 600 µg	200 – 800 µg (Empfohlene Erhaltungsdosis unabhängig vom Schweregrad) ≤ 1 600 µg (max. Dosis) ⁵
Fluticason	> 500 µg	> 500 – 1 000 µg	1 000 – 2 000 µg (Initialdosis bei schwerem Asthma) ≤ 1 000 µg (Erhaltungsdosis unabhängig vom Schweregrad) 2 000 µg (max. Dosis) ⁶
Ciclesonid	> 320 µg	- ^b	80 – 160 µg (unabhängig vom Schweregrad) ⁷
Mometason	> 440 µg	> 400 – 800 µg	800 µg (Initialdosis bei schwerem Asthma = max. Dosis) ⁸
^a Die Angaben beziehen sich auf Arzneimittel, die Beclometasondipropionat (BDP) mit einer normalverteilten Partikelgröße abgeben (z. B. Trockenpulverformulierungen, BDP-haltige DA mit Glycerol-Zusatz). Bei Umstellung auf ein BDP-haltiges DA (Lösungsaerosol), das eine feinere Partikelgrößenverteilung bei der Arzneistoffabgabe und damit höhere Lungendeposition des Arzneistoffs ermöglicht, ist eine Dosisanpassung vorzunehmen. Relation: BDP feinverteilt : BDP normalverteilt = 1: 2 – 2,5. [28; 1] ^b mittlerer Dosisbereich liegt bei genau 160 µg [28] Quellen: ¹ GINA, 2016 [1] ² NVL, 2013 [28] ³ Sanasthmax® 250 Mikrogramm [23] ⁴ Cyclocaps Beclometason 400 µg [2]			

Arzneimittel	Hohe Dosierung nach GINA ¹ (> 12 Jahre)	Hohe Dosierung nach NVL ² (Erwachsene)	Dosierung nach Fachinformationen
⁵ Novopulmon® 200 und 400 Mikrogramm [3] ⁶ Flutide® 125 µg/Flutide® forte 250 µg Dosier-Aerosol [24] ⁷ Alvesco® 80 Mikrogramm und 160 Mikrogramm Druckgasinhalation [19] ⁸ ASMANEX® Twisthaler® [20]			

Beclometason: Die GINA definiert Beclometason als hochdosiert in Dosierungen über 400 µg [1]. Laut NVL liegen die Grenzen für die hohe Dosierung zwischen > 1 000 bis 2 000 µg [28]. Der gleiche Wert für die Untergrenze von über 1 000 µg wird auch im Omalizumab-Therapiehinweis genannt [30]. Da der Wert von 1 000 µg auch das Ende des mittleren Dosisbereichs der Fachinformation darstellt, wird als Untergrenze die nächstmögliche höhere Dosierung von 1 200 µg, die mit einem Inhalator möglich wäre, für Beclometason angenommen. Diese Dosis wird durch eine dreimal tägliche Gabe Cyclocaps Beclometason 400 µg erreicht und entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch (bei einer Dauertherapie von 365 Tagen im Jahr) von 438 000 µg/Jahr. Für Beclometason wird laut der DDD auf Grundlage der ATC-Klassifikation des DIMDI die Tagesdosis von 800 µg angegeben [26]. Bei einer Dauertherapie (365 Tage/Jahr) ergibt dies einen Jahresdurchschnittsverbrauch von 292 000 µg/Jahr [26]. Laut Fachinformation (z. B. Cyclocaps Beclometason 400 µg) kann bei besonders schweren Formen von Asthma die Dosis bis auf 2 000 µg am Tag gesteigert werden. Dies würde einem Jahresdurchschnittsverbrauch (bei einer Dauertherapie von 365 Tagen im Jahr) von 730 000 µg/Jahr entsprechen (Tabelle 3-17).

Budesonid: GINA und NVL definieren Budesonid in einer Dosis größer 800 µg als hochdosiert [1; 28]. Da der Wert von 800 µg auch das Ende des mittleren Dosisbereichs der Fachinformation bei Budesonid darstellt, wird als Untergrenze die nächstmögliche höhere Dosierung von 1 200 µg, die mit einem Inhalator möglich wäre, angenommen. Für diese Dosierung wurde die Gabe von einmal täglich 1 Inhalation und einmal täglich 2 Inhalationen à 400 µg (z. B. Novopulmon® 400 µg Novolizer®) gewählt [3]. Dies entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch (bei einer Dauertherapie von 365 Tagen im Jahr) von 438 000 µg/Jahr. Die definierte Tagesdosis von Budesonid in Form von DDD liegt hingegen bei 800 µg. Dies entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch (bei einer Dauertherapie von 365 Tagen im Jahr) von 292 000 µg/Jahr. Laut Fachinformation kann die Dosis von Budesonid auf maximal 1 600 µg gesteigert werden. Bei einer täglichen Gabe von 1 600 µg [4] ergibt dies einen Jahresdurchschnittsverbrauch (bei einer Dauertherapie von 365 Tagen im Jahr) von 584 000 µg/Jahr (Tabelle 3-17).

Fluticason: GINA und NVL definieren eine Dosis von Fluticason von größer 500 µg als hochdosiert [1; 28]. Die nächstmögliche höhere Dosierung, die mit einem Inhalator zu erreichen ist, liegt bei 750 µg. Für diese Dosierung wurde die Gabe von insgesamt 1 – 2 Inhalationen à 250 µg (z. B. Flutide® forte 250 µg Dosier-Aerosol) zweimal täglich gewählt [24]. Bei einer Dauertherapie (365 Tage/Jahr) ergibt dies einen Jahresdurchschnittsverbrauch von 273 750 µg/Jahr. Laut DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017 entspricht die

definierte Tagesdosis von Fluticason hingegen 600 µg [26]. Bei einer einmal täglichen Gabe von 600 µg an 365 Tagen im Jahr ergibt dies 219 000 µg/Jahr. Laut Fachinformation (z. B. Flutide® forte 500 Diskus®) kann bis zu max. 2 000 µg Fluticason täglich verabreicht werden [5]. Für die höchste Dosierung wurde dementsprechend die zweimal tägliche Gabe von 2 Inhalation à 500 µg gewählt. Bei täglicher Gabe von max. 2 000 µg ergibt dies einen Jahresdurchschnittsverbrauch (bei einer Dauertherapie von 365 Tagen im Jahr) von 730 000 µg/Jahr (Tabelle 3-17).

Ciclesonid: Die GINA definiert Ciclesonid in einer Dosis größer 320 µg als hochdosiert, diese wird in der deutschen Fachinformation jedoch nicht erwähnt [1]. Die NVL gibt keinen Hochdosisbereich für Ciclesonid an. Laut Fachinformation sowie DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017 hingegen beträgt die Höchstdosis für Ciclesonid 160 µg einmal täglich. Geht man von einer Dauertherapie aus, liegt der Jahresdurchschnittsverbrauch bei einer täglichen Gabe von 160 µg bei 58 400 µg/Jahr (Tabelle 3-17).

Mometason: Laut GINA wird Mometason ab einem Wert von über 440 µg bzw. laut NVL über 400 µg als hochdosiert definiert [1]. Die nächstmögliche höhere Dosierung würde bei Anwendung eines Inhalators von Asmanex® Twisthaler® 200 µg bei 600 µg liegen. Die Fachinformation empfiehlt jedoch ausdrücklich bei Patienten mit schwerem Asthma eine Dosierung von zweimal täglich 400 µg. Somit ergibt sich die zulässige Tagesdosis, die gleichzeitig auch die Höchstdosis ist, von 800 µg Mometason täglich [20]. Geht man von einer Dauertherapie aus, liegt der Jahresdurchschnittsverbrauch bei einer Gabe von 800 µg täglich bei 292 000 µg/Jahr. Gemäß der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017 entspricht die definierte Tagesdosis von Mometason 400 µg [26]. Bei einer täglichen Therapie mit Mometason beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient daher gemäß DDD 146 000 µg/Jahr (Tabelle 3-17).

Langwirksame Beta2-Sympathomimetika (LABA)

Formoterol: Für Formoterol (z. B. Oxis® Turbohaler®) werden laut Fachinformation sowie der DDD die zweimal tägliche Gabe von 12 µg [6] bzw. eine Tagesdosis von 24 µg angegeben [26]. Bei einer Dauertherapie (365 Tage/Jahr) entspricht dies einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 8 760 µg/Jahr. Laut Fachinformation können einige Patienten eine Höchstdosis von zweimal täglich 2 Inhalationen à 12 µg benötigen. Bei einer täglichen Gabe von 48 µg ergibt dies 17 520 µg/Jahr (Tabelle 3-17).

Salmeterol: Die Fachinformation für Salmeterol (z. B. Serevent® Diskus®) [7] gibt die Dosierung von zweimal täglich 50 µg an, was einer Tagesdosis von 100 µg entspricht. Die offizielle DDD liegt für Salmeterol ebenfalls bei 0,1 mg bzw. 100 µg [26]. Bei einer Dauertherapie (365 Tage/Jahr) entspricht dies einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 36 500 µg/Jahr. Laut Fachinformation kann bei stärkeren Beschwerden die Dosis auf Anweisung des Arztes auf zweimal täglich 2 Einzeldosen erhöht werden. Bei täglicher Gabe von 200 µg ergibt dies 73 000 µg/Jahr (Tabelle 3-17).

ICS + LABA Fixkombinationen

Da der ATC-Index aus dem Jahr 2017 für die ICS/LABA-Fixkombinationen jeweils nur DDD-Angaben zu den LABA-Komponenten enthält, wird die Tagesdosis anhand der Angaben aus der Fachinformation ermittelt.

Beclometason/Formoterol: Bei der Gabe von Foster[®] NEXThaler[®] (Beclometason/Formoterol) wird in der Fachinformation eine empfohlene Dosis von 100 µg/6 µg zweimal täglich 1 bis 2 Inhalationen angegeben [8]. Die Höchstdosis beträgt dementsprechend 400 µg/24 µg. Bei einer Dauertherapie entspricht dies einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 146 000 µg/8 760 µg/Jahr. Wird eine Behandlung mit Foster[®] NEXThaler[®] (Beclometason/Formoterol) mit einer höheren Wirkstärke von 200 µg/6 µg benötigt, ergibt sich bei einer Dauertherapie (365 Tage/Jahr) und einer zweimal täglichen Gabe von 2 Inhalationen [9] ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 292 000 µg/8 760 µg/Jahr (Tabelle 3-17).

Budesonid/Formoterol: Für Budesonid/Formoterol (z. B. Symbicort[®] Turbohaler[®]) [10] wird laut Fachinformation die zweimal tägliche Gabe von 320 µg/9 µg angegeben. Bei einer Dauertherapie (365 Tage/Jahr) entspricht dies einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 233 600 µg/6 570 µg/Jahr. Laut Fachinformation können einige Patienten die Höchstdosis bis zu 2 Inhalationen zweimal täglich benötigen. Bei einer Dauertherapie (365 Tage/Jahr) mit 1 280 µg/36 µg ergibt dies einen Jahresdurchschnittsverbrauch von 467 200 µg/13 140 µg/Jahr (Tabelle 3-17).

Salmeterol/Fluticason: Bei der Gabe von Viani[®] Diskus[®] (Salmeterol/Fluticason) wird in der Fachinformation eine empfohlene Dosis von 50 µg/250 µg Salmeterol/Fluticason zweimal täglich 1 Inhalation angegeben [11]. Bei einer Dauertherapie entspricht dies einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 36 500 µg/182 500 µg/Jahr. Wird eine Behandlung mit Viani[®] Diskus[®] mit einer höheren Wirkstärke 50 µg/500 µg benötigt, ergibt sich bei einer Dauertherapie (365 Tage/Jahr) und zweimal täglicher Gabe von 1 Inhalation ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 36 500 µg/365 000 µg/Jahr (Tabelle 3-17).

Vilanterol/Fluticason: Für Vilanterol/Fluticason (z. B. Relvar[®] Ellipta[®]) wird eine Gabe von 92 µg/22 µg einmal täglich (1 Inhalation) empfohlen [12]. Bei einer Dauertherapie entspricht dies einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 33 580 µg/8 030 µg/Jahr. Wird eine Behandlung mit Relvar[®] Ellipta[®] mit einer höheren Wirkstärke 184 µg/22 µg angewendet, ergibt sich bei einer Dauertherapie und einmal täglicher Gabe von 1 Inhalation ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 67 160 µg/8 030 µg/Jahr (Tabelle 3-17).

Formoterol/Fluticason: Die Fachinformation von Formoterol/Fluticason (z. B. flutiform[®] 125 µg/5 µg) empfiehlt bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren eine Dosierung von 2 Inhalationen à 125 µg/5 µg zweimal täglich. Bei einer Dauertherapie entspricht dies einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 182 500 µg/7 300 µg/Jahr [21]. Wird eine Behandlung mit einer höheren Wirkstärke von Formoterol/Fluticason (z. B. flutiform[®] 250 µg/10 µg) bei Erwachsenen benötigt [22], ergibt sich bei einer Dauertherapie (365 Tage/Jahr) und zweimal

täglicher Gabe von 2 Inhalationen ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 365 000 µg/14 600 µg (Tabelle 3-17).

Orale Kortikosteroide (OCS)

Prednison und Prednisolon: Entsprechend der Fachinformation ist die Höhe der Dosierung von Prednisolon bzw. Prednison von der Art und der Schwere der Erkrankung abhängig und patientenindividuell unterschiedlich [13; 14].

Bei Langzeitbehandlungen werden gemäß den Angaben der Fachinformationen niedrige Erhaltungsdosen von Prednison bzw. Prednisolon (5 bis 15 mg täglich) empfohlen (Prednisolon Decortin® H, Prednison Decortin®) [13; 14]. Bei einer Dauertherapie (365 Tage/Jahr) mit einer täglichen Gabe von 5 mg ergibt sich der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 1 850 mg/Jahr. Wird die Dosierung auf 15 mg täglich erhöht, steigt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient auf 5 475 mg/Jahr. Laut amtlicher Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland aus dem Jahr 2017 entspricht die definierte Tagesdosis von Prednisolon bzw. Prednison 10 mg. Bei einer Dauertherapie (365 Tage/Jahr) beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient hierbei 3 650 mg/Jahr (Tabelle 3-17).

Bei einer Kurzzeittherapie (7 Tage) wird nach Angaben der GINA-Leitlinie die Einnahme von 50 mg empfohlen [1]. Auf Basis dieser Kurzzeittherapie wird rechnerisch davon ausgegangen, dass jedem behandelten Patienten 350 mg/Jahr verabreicht werden. Gemäß DDD beläuft sich dieser Verbrauch auf 70 mg/Jahr [26] (Tabelle 3-17).

Langwirksame Anticholinergika (LAMA)

Tiotropium: Gemäß Fachinformation von Spiriva® Respimat® (Tiotropium) wird die einmal tägliche Inhalation (2,5 µg) von zwei Hüben empfohlen [15]. Dies entspricht auch der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017 mit der definierten Tagesdosis von Tiotropium von 5 µg Inhalationslösung [26]. Bei einer Dauertherapie (365 Tage/Jahr) mit Tiotropium beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 1 825 µg/Jahr (Tabelle 3-17).

Monoklonale Antikörper

Omalizumab: Laut Fachinformation können Asthmapatienten je nach Körpergewicht und gemessenem IgE-Basiswert alle 2 Wochen (26 Tage/Jahr) oder 4 Wochen (13 Tage/Jahr) mit mindestens 75 mg und maximal 600 mg Omalizumab (Xolair®) behandelt werden [16]. Bezogen auf 52 Wochen eines Kalenderjahres ergibt sich eine jährliche Therapiedauer von 13 Tagen bzw. 26 Tagen (Berechnung bei 2 Wochen: 52/2). Umgerechnet ergibt dies einen Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient zwischen 975 mg/Jahr und 15 600 mg/Jahr. Die DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2017 beziffern die Tagesdosis von Omalizumab auf 16 mg [26]. Demnach liegt der Jahresdurchschnittsverbrauch bei 5 840 mg/Jahr (Tabelle 3-17).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-23 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung in Euro (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Reslizumab (CINQAERO®) 100 mg, 1 St. PZN: 11 692 254	639,86	603,27 (1,77 ¹ ; 34,82 ²)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Inhalative Kortikosteroide (ICS) (hochdosiert)		
Beclometason (z. B. Cyclocaps Beclometason 400 µg 200 Einzeldosen) PZN: 02 417 939	Minimum und Maximum: 60,39 ³	Minimum und Maximum: 54,71 (1,77 ¹ ; 3,91 ⁴)
Budesonid (z. B. Novopulmon® 400 µg Novolizer® 300 Einzeldosen) PZN: 06 966 117 (z. B. Cyclocaps Budesonid® 800 µg 200 Einzeldosen) PZN: 04 535 761	Minimum: 63,53 ³ Maximum: 67,81 ³	Minimum: 57,60 (1,77 ¹ ; 4,16 ⁴) Maximum: 61,54 (1,77 ¹ ; 4,50 ⁴)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung in Euro (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Fluticason (z. B. Flutide® forte 250 µg Dosier-Aerosol 240 Einzeldosen) PZN: 07 534 213 (z. B. Flutide® forte 500 µg Diskus® 120 Einzeldosen) PZN: 00 240 402	Minimum: 45,22 ³ Maximum: 51,68 ³	Minimum: 40,74 (1,77 ¹ ; 2,71 ⁴) Maximum: 46,69 (1,77 ¹ ; 3,22 ⁴)
Ciclesonid (Alvesco® 160 µg 120 Einzeldosen) PZN: 03 418 958	Minimum und Maximum: 33,15 ³	Minimum und Maximum: 29,63 (1,77 ¹ ; 1,75 ⁴)
Mometason (Asmanex® Twisthaler® 400 µg 60 Einzeldosen) PZN: 02 735 510	Minimum und Maximum: 26,23 ³	Minimum und Maximum: 23,25 (1,77 ¹ ; 1,21 ⁴)
Langwirksame Beta2-Sympathomimetika (LABA)		
Formoterol (z. B. Oxis® Turbohaler® 12 µg 180 Einzeldosen) PZN: 08 859 058	Minimum und Maximum: 83,67 ³	Minimum und Maximum: 76,15 (1,77 ¹ ; 5,75 ⁴)
Salmeterol (z. B. Serevent® Diskus® 50 µg 120 Einzeldosen) PZN: 08 652 498	Minimum und Maximum: 66,02 ³	Minimum und Maximum: 59,90 (1,77 ¹ ; 4,35 ⁴)
ICS + LABA Fixkombinationen		
Beclometason/Formoterol (z. B. Foster® NEXThaler® 100 µg/6 µg 240 Einzeldosen) PZN: 09 469 106 (z. B. Foster® NEXThaler® 200 µg/6 µg 240 Einzeldosen)	Minimum: 174,81 ³ Maximum: 240,25 ³	Minimum: 160,08 (1,77 ¹ ; 12,96 ⁴) Maximum: 220,35 (1,77 ¹ ; 18,13 ⁴)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung in Euro (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
PZN: 11 305 470		
Budesonid/Formoterol (z. B. Symbicort® Turbohaler® 320 µg/9 µg 180 Einzeldosen) PZN: 04 968 218	Minimum und Maximum: 187,35 ³	Minimum und Maximum: 171,63 (1,77 ¹ ; 13,95 ⁴)
Salmeterol/Fluticason (z. B. Viani® Diskus® 50 µg/250 µg 180 Einzeldosen) PZN: 03 180 793 (z. B. Viani® forte 50 µg/500 µg Diskus® 180 Einzeldosen) PZN: 03 180 818	Minimum: 102,74 ³ Maximum: 136,34 ³	Minimum: 93,71 (1,77 ¹ ; 7,26 ⁴) Maximum: 124,66 (1,77 ¹ ; 9,92 ⁴)
Vilanterol/Fluticason (z. B. Relvar® Ellipta® 92 µg/22 µg 90 Einzeldosen) PZN: 02 359 981 (z. B. Relvar® Ellipta® 184 µg/22 µg 90 Einzeldosen) PZN: 02 360 754	Minimum: 108,94 ³ Maximum: 142,13 ³	Minimum: 99,42 (1,77 ¹ ; 7,75 ⁴) Maximum: 129,99 (1,77 ¹ ; 10,37 ⁴)
Formoterol/Fluticason (z. B. flutiform® 125 µg/5 µg 360 Einzeldosen) PZN: 09 101 487 (z. B. flutiform® 250 µg/10 µg 360 Einzeldosen) PZN: 09 101 501	Minimum: 113,40 ³ Maximum: 192,90 ³	Minimum: 103,53 € (1,77 ¹ ; 8,10 ⁴) Maximum: 176,74 (1,77 ¹ ; 14,39 ⁴)
Orale Kortikosteroide (OCS) (50 mg)		
Prednison (z. B. Decortin® 50 mg)	67,72 ³	61,46 (1,77 ¹ ; 4,49 ⁴)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung in Euro (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
50 Einzeldosen) PZN: 00 262 846		
Prednisolon (z. B. Decortin® H 50 mg 50 Einzeldosen) PZN: 00 263 113	31,11 ³	27,75 (1,77 ¹ ; 1,59 ⁴)
Orale Kortikosteroide (OCS) (5 - 15 mg)		
Prednison (z. B. Decortin® 5 mg 100 Einzeldosen) PZN: 00 262 763	16,41 ³	14,21 (1,77 ¹ ; 0,43 ⁴)
Prednisolon (z. B. Decortin® H 5 mg 100 Einzeldosen) PZN: 00 263 047	15,10 ³	13,00 (1,77 ¹ ; 0,33 ⁴)
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)		
Tiotropium (Spiriva® Respimat® 2,5 µg 180 Einzeldosen) PZN: 04 913 625	176,30	165,38 (1,77 ¹ ; 9,15 ⁵)
Monoklonale Antikörper		
Omalizumab (Xolair® 75 mg 1 Einzeldosis) PZN: 09 175 103	Minimum: 263,67	Minimum: 247,91 (1,77 ¹ ; 13,99 ⁵)
(Xolair® 150 mg 10 Einzeldosen) PZN: 09 175 149	Maximum: 4 840,00	Maximum: 4 565,09 (1,77 ¹ ; 273,14 ⁵)
PZN = Pharmazentralnummer Stand der verwendeten Preise: 01.11.2016 Quellen: ¹ Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V ² Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V ³ Festbetrag ⁴ Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V ⁵ Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1a SGB V		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT geben den Stand zum 01.11.2016 wieder und wurden der großen deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) entnommen. Zur Berechnung der entstehenden Kosten für die GKV wurden die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berücksichtigt.

Reslizumab (CINQAERO®)

Der Apothekenverkaufspreis (AVP) für CINQAERO® 100 mg beträgt für eine Packung mit 1 Durchstechflasche 639,86 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenabschlags gemäß § 130 Abs. 1 SGB V und des Herstellerabschlags gemäß § 130a Abs. 1 SGB V von 7 % (entsprechend 1,77 € und 34,82 €) entstehen der GKV somit tatsächliche Kosten in Höhe von 603,27 € pro Packung (Tabelle 3-19).

Hochdosierte inhalative Kortikosteroide (ICS)

Beclometason: Zur Berechnung der Kosten für die größte verfügbare Packung von Cyclocaps Beclometason 400 µg (200 Einzeldosen) wird der Festbetrag herangezogen. Dieser beträgt 60,39 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenabschlags gemäß § 130 Abs. 1 SGB V und des Herstellerabschlags gemäß § 130a Abs. 3b SGB V (entsprechend 1,77 € und 3,91 €) entstehen der GKV somit tatsächliche Kosten in Höhe von 54,71 € pro Packung (Tabelle 3-19).

Budesonid: Wie bei Beclometason wird auch bei Novopulmon® 400 µg Novolizer® der Festbetrag betrachtet. Dieser beträgt für eine Packung mit 300 Einzeldosen 63,53 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenabschlags gemäß § 130 Abs. 1 SGB V und des Herstellerabschlags gemäß § 130a Abs. 3b SGB V (entsprechend 1,77 € und 4,16 €) entstehen der GKV somit tatsächliche Kosten in Höhe von 57,60 € pro Packung (Tabelle 3-19).

Bei Cyclocaps Budesonid 800 µg beträgt der Festbetrag für eine Packung mit 200 Einzeldosen 67,81 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenabschlags gemäß § 130 Abs. 1 SGB V und des Herstellerabschlags gemäß § 130a Abs. 3b SGB V (entsprechend 1,77 € und 4,50 €) entstehen der GKV somit tatsächliche Kosten in Höhe von 61,54 € pro Packung (Tabelle 3-19).

Fluticason: Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung (240 Einzeldosen) von Flutide® forte 250 µg beträgt 51,68 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenabschlags gemäß § 130 Abs. 1 SGB V und des Herstellerabschlags gemäß § 130a Abs. 3b SGB V (entsprechend 1,77 € und 3,22 €) entstehen der GKV somit tatsächliche Kosten in Höhe von 46,69 € pro Packung (Tabelle 3-19).

Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung von Flutide® forte 500 Diskus® (120 Einzeldosen) beläuft sich auf 45,22 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenabschlags gemäß § 130 Abs. 1 SGB V und des Herstellerabschlags gemäß § 130a Abs. 3b SGB V (entsprechend 1,77 € und 2,71 €) entstehen der GKV somit tatsächliche Kosten in Höhe von 40,47 € pro Packung (Tabelle 3-19).

Ciclesonid: Der Festbetrag für Alvesco® 160 µg, Dosieraerosol mit 120 Einzeldosen beträgt 33,15 €. (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke (§ 130 Abs. 1 SGB V) von 1,77 € und des Herstellerabschlags (§ 130a Abs. 3b SGB V) von 1,75 € ergeben sich die Kosten pro Packung in Höhe von 29,63 € (Tabelle 3-19).

Mometason: Der Festbetrag für Asmanex® Twisthaler® 400 µg mit 60 Einzeldosen beträgt 26,23 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 3b SGB V (1,21 €) und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 23,25 € (Tabelle 3-19).

Langwirksame Beta₂-Sympathomimetika (LABA)

Formoterol: Der Festbetrag für die größte verfügbare Packung von Oxis® Turbohaler® 12 µg beträgt für eine Packung mit 180 Einzeldosen 83,67 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenabschlags gemäß § 130 Abs. 1 SGB V und des Herstellerabschlags gemäß § 130a Abs. 3b SGB V (entsprechend 1,77 € und 5,75 €) entstehen der GKV somit tatsächliche Kosten in Höhe von 76,15 € pro Packung (Tabelle 3-19).

Salmeterol: Bei Serevent® Diskus® 50 µg beläuft sich der Festbetrag für eine Packung mit 120 Einzeldosen auf 66,02 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenabschlags gemäß § 130 Abs. 1 SGB V und des Herstellerabschlags gemäß § 130a Abs. 3b SGB V (entsprechend 1,77 € und 4,35 €) entstehen der GKV somit tatsächliche Kosten in Höhe von 59,90 € pro Packung (Tabelle 3-19).

ICS + LABA Fixkombinationen

Beclometason/Formoterol: Der Festbetrag für die größte gemeldete Packung von Foster® NEXThaler® 100 µg/6 µg beträgt für eine Packung mit 240 Einzeldosen 174,81 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenabschlags gemäß § 130 Abs. 1 SGB V und des Herstellerabschlags gemäß § 130a Abs. 3b SGB V (entsprechend 1,77 € und 12,96 €) entstehen der GKV somit tatsächliche Kosten in Höhe von 160,08 € pro Packung (Tabelle 3-19).

Bei Foster® NEXThaler® 200 µg/6 µg beläuft sich der Festbetrag für eine Packung mit 240 Einzeldosen auf 240,25 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenabschlags gemäß § 130 Abs. 1 SGB V und des Herstellerabschlags gemäß § 130a Abs. 3b SGB V (entsprechend 1,77 € und 18,13 €) entstehen der GKV somit tatsächliche Kosten in Höhe von 220,35 € pro Packung (Tabelle 3-19).

Budesonid/Formoterol: Der Festbetrag für die größte gemeldete Packung von Symbicort® Turbohaler® 320 µg/9 µg (180 Einzeldosen) beträgt 187,35 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenabschlags gemäß § 130 Abs. 1 SGB V und des Herstellerabschlags gemäß § 130a Abs. 3b SGB V (entsprechend 1,77 € und 13,95 €) entstehen der GKV somit tatsächliche Kosten in Höhe von 171,63 € pro Packung (Tabelle 3-19).

Salmeterol/Fluticason: Bei Viani® Diskus® 50 µg/250 µg beläuft sich der Festbetrag für eine Packung mit 180 Einzeldosen auf 102,74 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenabschlags gemäß § 130 Abs. 1 SGB V und des Herstellerabschlags gemäß § 130a Abs. 3b SGB V (entsprechend 1,77 € und 7,26 €) entstehen der GKV somit tatsächliche Kosten in Höhe von 93,71 € pro Packung (Tabelle 3-19).

Der Festbetrag für die größte gemeldete Packung von Viani® forte 50 µg/500 µg Diskus® beträgt für eine Packung mit 180 Einzeldosen 136,34 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenabschlags gemäß § 130 Abs. 1 SGB V und des Herstellerabschlags gemäß § 130a Abs. 3b SGB V (entsprechend 1,77 € und 9,92 €) entstehen der GKV somit tatsächliche Kosten in Höhe von 124,65 € pro Packung (Tabelle 3-19).

Vilanterol/Fluticason: Der Festbetrag von Relvar® Ellipta® 92 µg/22 µg beträgt für eine Packung mit 90 Einzeldosen 108,94 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenabschlags gemäß § 130 Abs. 1 SGB V und des Herstellerabschlags gemäß § 130a Abs. 3b SGB V (entsprechend 1,77 € und 7,75 €) entstehen der GKV somit tatsächliche Kosten in Höhe von 99,42 € pro Packung (Tabelle 3-19).

Der Festbetrag für die größte gemeldete Packung von Relvar® Ellipta® 184 µg/22 µg beträgt für eine Packung mit 90 Einzeldosen 142,13 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenabschlags gemäß § 130 Abs. 1 SGB V und des Herstellerabschlags gemäß § 130a Abs. 3b SGB V (entsprechend 1,77 € und 10,37 €) entstehen der GKV somit tatsächliche Kosten in Höhe von 129,99 € pro Packung (Tabelle 3-19).

Formoterol/Fluticason: Der Festbetrag für flutiform® 125 µg/5 µg beträgt für eine Packung mit 360 Einzeldosen 113,40 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenabschlags gemäß § 130 Abs. 1 SGB V und des Herstellerabschlags gemäß § 130a Abs. 3b SGB V (entsprechend 1,77 € und 8,10 €) entstehen der GKV somit tatsächliche Kosten in Höhe von 103,53 € (Tabelle 3-19).

Für die Packung mit einer höheren Wirkstärke von Formoterol/Fluticason (flutiform® 250 µg/10 µg, 360 Einzeldosen) beläuft sich der Festbetrag auf 192,90 €. Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 3b SGB V (14,39 €) und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 Euro) entstehen tatsächliche Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 176,74 € (Tabelle 3-19).

Orale Kortikosteroide (OCS) (50 mg)

Prednison: Der Festbetrag für Decortin® 50 mg beträgt für eine Packung mit 50 Einzeldosen 67,72 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenabschlags gemäß § 130 Abs. 1 SGB V und des Herstellerabschlags gemäß § 130a Abs. 3b SGB V (entsprechend 1,77 € und 4,49 €) entstehen der GKV somit tatsächliche Kosten in Höhe von 61,46 € pro Packung (Tabelle 3-19).

Prednisolon: Der Festbetrag für Decortin H® 50 mg beträgt für eine Packung mit 50 Einzeldosen 31,11 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenabschlags

gemäß § 130 Abs. 1 SGB V und des Herstellerabschlags gemäß § 130a Abs. 3b SGB V (entsprechend 1,77 € und 1,59 €) entstehen der GKV somit tatsächliche Kosten in Höhe von 27,75 € pro Packung (Tabelle 3-19).

Orale Kortikosteroide (OCS) (5 – 15 mg)

Prednison: Nach Angaben aus der Lauer Taxe beträgt der Festbetrag für eine Packung mit 100 Einzeldosen Decortin® 5 mg 16,41 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenabschlags gemäß § 130 Abs. 1 SGB V und des Herstellerabschlags gemäß § 130a Abs. 3b SGB V (entsprechend 1,77 € und 0,43 €) entstehen der GKV somit tatsächliche Kosten in Höhe von 14,21 € pro Packung (Tabelle 3-19).

Prednisolon: Der Festbetrag für Decortin H® 5 mg beläuft sich für eine Packung mit 100 Einzeldosen auf 15,10 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenabschlags gemäß § 130 Abs. 1 SGB V und des Herstellerabschlags gemäß § 130a Abs. 3b SGB V (entsprechend 1,77 € und 0,33 €) entstehen der GKV somit tatsächliche Kosten in Höhe von 13,00 € pro Packung (Tabelle 3-19).

Langwirksame Anticholinergika (LAMA)

Tiotropium: Zur Berechnung der Kosten für Spiriva® Respimat® wird der AVP herangezogen. Der AVP beträgt für eine Packung mit 180 Einzeldosen 176,30 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenabschlags gemäß § 130 Abs. 1 SGB V und des Herstellerabschlags gemäß § 130a Abs. 1a SGB V (entsprechend 1,77 € und 9,15 €) entstehen der GKV somit tatsächliche Kosten in Höhe von 165,38 € pro Packung (Tabelle 3-19).

Monoklonale Antikörper

Omalizumab: Auch für Omalizumab wird der AVP berücksichtigt. Der AVP für Xolair® 75 mg beträgt für eine Packung mit 1 Einzeldosis 263,67 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenabschlags gemäß § 130 Abs. 1 SGB V und des Herstellerabschlags gemäß § 130a Abs. 1a SGB V (entsprechend 1,77 € und 13,99 €) entstehen der GKV somit tatsächliche Kosten in Höhe von 247,91 € pro Packung (Tabelle 3-19).

Der AVP für Xolair® 150 mg beträgt für eine Packung mit 10 Einzeldosen 4 840,00 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenabschlags gemäß § 130 Abs. 1 SGB V und des Herstellerabschlags gemäß § 130a Abs. 1a SGB V (entsprechend 1,77 € und 273,14 €) entstehen der GKV somit tatsächliche Kosten in Höhe von 4 565,09 € pro Packung (Tabelle 3-19).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Reslizumab (CINQAERO®)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	Keine	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Inhalative Kortikosteroide (ICS) (hochdosiert)				
Beclometason (z. B. Cyclocaps)	Erwachsene Patienten mit	Keine	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
Beclometason 400 µg)	schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten			
Budesonid (z. B. Novopulmon® 400 µg Novolizer®) (z. B. Cyclocaps Budesonid 800 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	Keine	-	-
Fluticason (z. B. Flutide® forte 250 µg) (z. B. Flutide® forte 500 µg Diskus®)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	Keine	-	-
Ciclesonid (Alvesco® 160 µg) <i>Druckgasinhalation, Lösung</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	Keine	-	-
Mometason (Asmanex® Twisthaler® 400 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	Keine	-	-
Langwirksame Beta₂-Sympathomimetika (LABA)				
Formoterol (z. B. Oxis® Turbohaler® 12 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	Keine	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
Salmeterol (z. B. Serevent® Diskus® 50 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	Keine	-	-
ICS + LABA Fixkombinationen				
Beclometason/Formoterol (z. B. Foster® NEXThaler® 100 µg/6 µg bzw. 200 µg/6 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	Keine	-	-
Budesonid/Formoterol (z. B. Symbicort® Turbohaler® 320 µg/9 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	Keine	-	-
Salmeterol/Fluticason (z. B. Viani® Diskus® 50 µg/250 µg bzw. 50 µg/500 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	Keine	-	-
Vilanterol/Fluticason (z. B. Relvar® Ellipta® 92 µg/22 µg bzw. 184 µg/22 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	Keine	-	-
Formoterol/Fluticason (z. B. flutiform® 125 µg /5 µg bzw. 250 µg/10 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten	Keine	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
	Eosinophilen- werten			
Orale Kortikosteroide (OCS)				
Prednison (z. B. Decortin® 5 – 15 mg bzw. 50 mg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	Keine	-	-
Prednisolon (z. B. Decortin® H 5 – 15 mg bzw. 50 mg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	Keine	-	-
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)				
Tiotropium (Spiriva® Respimat® 2,5 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	Keine	-	-
Monoklonale Antikörper				
Omalizumab (Xolair® 75 mg bzw. 150 mg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	Gesamt- Serum-IgE- Test	Einmalig vor Behandlungs- beginn	Einmalig vor Behandlungs- beginn

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Um festzustellen, welche zusätzlichen Leistungen zu Lasten der GKV anfallen, wurden sowohl bei dem zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den Präparaten der zweckmäßigen

Vergleichstherapie die Fachinformationen herangezogen [2-24]. Die Analyse dieser Quellen ergab, dass für das zu bewertende Arzneimittel (CINQAERO®) keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen notwendig sind. Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie fallen zusätzlich notwendige Leistungen zu Lasten der GKV lediglich bei Omalizumab (Xolair®) an.

Gemäß Fachinformation wird Omalizumab (Xolair®) nur bei Patienten eingesetzt, die ein IgE-vermitteltes Asthma aufweisen. Um die geeignete Dosierung und die Häufigkeit der Anwendung von Xolair® festzustellen, ist vor Behandlungsbeginn die Messung des IgE-Basiswertes (I.E./ml) und des Körpergewichts (kg) erforderlich. Die IgE-Werte werden mit einem handelsüblichen Gesamt-Serum-IgE-Test bestimmt. Der Gesamt-Serum-IgE-Spiegel sollte für die Dosisfestsetzung erneut bestimmt werden, wenn die Behandlung mit Xolair® für ein Jahr oder länger unterbrochen wurde. Zusätzlich wird laut Fachinformation für erwachsene und jugendliche Patienten, die einen IgE-Wert unter 76 I.E./ml aufweisen, empfohlen sicherzustellen, dass die betreffenden Patienten eine eindeutige In-vitro-Reaktivität mit der Hilfe des Radio-Allergo-Sorbent-Tests (RAST) gegenüber einem ganzjährig auftretenden Allergen zeigen [16].

Zusammenfassend empfiehlt die Fachinformation für die Bestimmung der Dosis von Xolair® einen Gesamt-Serum-IgE-Test sowie den RAST bei IgE-Werten unter 76 I.E./ml. Da aber der RAST nicht regelhaft bei allen Patienten vorzunehmen ist, werden im Weiteren nur die Kosten für den Gesamt-Serum-IgE-Test, welcher zu Lasten der GKV anfallen kann, dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Quantitative Bestimmung von Gesamt-IgE (EBM-Ziffer 32426)	4,60

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit dem Stand zum 1. Quartal 2017 [31]. Die Kosten pro Leistung (Quantitative Bestimmung von Gesamt-IgE) liegen bei 4,60 € [31].

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-21 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-11 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-13 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patienten- gruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Reslizumab (CINQAERO®)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	Keine	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Inhalative Kortikosteroide (ICS) (hochdosiert)				
Beclometason (z. B. Cyclocaps Beclometason 400 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	Keine	-	-
Budesonid (z. B. Novopulmon® 400 µg Novolizer®) (z. B. Cyclocaps Budesonid 800 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	Keine	-	-
Fluticason (z. B. Flutide® forte 250 µg) (z. B. Flutide® forte 500 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll.	Keine	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patienten- gruppe insgesamt in Euro
Diskus [®])	Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten			
Ciclesonid (Alvesco [®] 160 µg) <i>Druckgasinhalation, Lösung</i>	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	Keine	-	-
Mometason (Asmanex [®] Twisthaler [®] 400 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	Keine	-	-
Langwirksame Beta₂-Sympathomimetika (LABA)				
Formoterol (z. B. Oxis [®] Turbohaler [®] 12 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	Keine	-	-
Salmeterol (z. B. Serevent [®] Diskus [®] 50 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	Keine	-	-
ICS + LABA Fixkombinationen				
Beclometason/Formoterol (z. B. Foster [®] NEXThaler [®] 100 µg/6 µg bzw. 200 µg/6 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	Keine	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patienten- gruppe insgesamt in Euro
Budesonid/Formoterol (z. B. Symbicort® Turbohaler® 320 µg/9 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	Keine	-	-
Salmeterol/Fluticason (z. B. Viani® Diskus® 50 µg/250 µg bzw. 50 µg/500 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	Keine	-	-
Vilanterol/Fluticason (z. B. Relvar® Ellipta® 92 µg/22 µg bzw. 184 µg/22 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	Keine	-	-
Formoterol/Fluticason (z. B. flutiform® 125 µg /5 µg bzw. 250 µg/10 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	Keine	-	-
Orale Kortikosteroide (OCS)				
Prednison (z. B. Decortin® 5 – 15 mg bzw. 50 mg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	Keine	-	-
Prednisolon (z. B. Decortin® H 5 – 15 mg bzw. 50 mg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten	Keine	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patienten- gruppe insgesamt in Euro
	Eosinophilen- werten			
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)				
Tiotropium (Spiriva® Respimat® 2,5 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	Keine	-	-
Monoklonale Antikörper				
Omalizumab (Xolair® 75 mg bzw. 150 mg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen- werten	Gesamt- Serum-IgE- Test	4,60	4 669 – 14 784,40

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-11, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ¹
Zu bewertendes Arzneimittel			
Reslizumab (CINQAERO®) 100 mg, 1 St.	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten	23 527,53	113 143 891,77 – 280 048 189,59
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Inhalative Kortikosteroide (ICS) (hochdosiert)			
Beclometason (z. B. Cyclocaps Beclometason 400 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten	299,54 – 499,23	1 440 487,86 – 5 942 334,69
Budesonid (z. B. Novopulmon® 400 µg Novolizer®) (z. B. Cyclocaps Budesonid 800 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten	210,24 – 224,62	1 011 044,16 – 2 673 651,86

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro¹
Fluticason (z. B. Flutide® forte 250 µg) (z. B. Flutide® forte 500 Diskus®)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen-werten	213,02 – 495,67	1 024 413,18 – 5 899 960,01
Ciclesonid (Alvesco® 160 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen-werten	90,12	433 387,08 – 1 072 698,36
Mometason (Asmanex® Twisthaler® 400 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen-werten	282,88	1 360 369,92 – 3 367 120,64
Langwirksame Beta₂-Sympathomimetika (LABA)			
Formoterol (z. B. Oxis® Turbohaler® 12 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen-werten	308,83 – 617,66	1 485 163,47 – 7 352 006,98
Salmeterol (z. B. Serevent® Diskus® 50 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen-werten	364,39 – 728,78	1 752 351,51 – 8 674 668,34
ICS + LABA Fixkombinationen			
Beclometason/ Formoterol (z. B. Foster® NEXThaler® 100 µg/6 µg bzw.	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit	973,82 – 1 340,46	4 683 100,38 – 15 955 495,38

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ¹
200 µg/6 µg)	erhöhten Eosinophilen-werten		
Budesonid/ Formoterol (z. B. Symbicort® Turbohaler® 320 µg/9 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen-werten	696,06 – 1 392,11	3 347 352,54 – 16 570 285,33
Salmeterol/ Fluticason (z. B. Viani® Diskus® 50 µg/250 µg bzw. 50 µg/500 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen-werten	380,05 – 505,53	1 827 660,45 – 6 017 323,59
Vilanterol/ Fluticason (z. B. Relvar® Ellipta® 92 µg/22 µg bzw. 184 µg/22 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen-werten	403,20 – 527,18	1 938 988,80 – 6 275 023,54
Formoterol/ Fluticason (z. B. flutiform® 125 µg /5 µg bzw. 250 µg/10 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen-werten	419,87 – 716,78	2 019 154,83 – 8 531 832,34
Orale Kortikosteroide (OCS) (50 mg)			
Prednison (z. B. Decortin® 50 mg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen-werten	8,60	41 357,40 – 102 365,80

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro¹
Prednisolon (z. B. Decortin® H 50 mg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen-werten	3,89	18 707,01 – 46 302,67
Orale Kortikosteroide (OCS) (5 - 15 mg)			
Prednison (z. B. Decortin® 5 mg bzw. 15 mg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen-werten	51,87 – 155,60	249 442,83 – 1 852 106,80
Prednisolon (z. B. Decortin® H 5 mg bzw. 15 mg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen-werten	47,45 – 142,35	228 187,05 – 1 694 392,05
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)			
Tiotropium (Spiriva® Respimat® 2,5 µg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen-werten	670,71	3 225 444,39 – 7 983 461,13
Monoklonale Antikörper			
Omalizumab (Xolair® 75 mg bzw. 150 mg)	Erwachsene Patienten mit schwerem, unkontroll. Asthma mit erhöhten Eosinophilen-werten	3 227,43 – 47 481,54	3 275 841,45 – 152 605 669,56

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ¹
¹ Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-11, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten beziehen sich auf die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte.

Die untere Grenze der Spanne der Jahrestherapiekosten ergab sich durch die Multiplikation der unteren Grenze der Jahrestherapiekosten je Patient mit der unteren Grenze der Patientenzahl. Die Berechnung der oberen Grenze erfolgte entsprechend unter Verwendung der angegebenen jeweiligen Höchstwerte aus der Spanne der Zielpopulation und Jahrestherapiekosten. Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten für Omalizumab wurde die Patientenzahl in der IgE-Teilpopulation herangezogen.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die zu erwartenden Versorgungsanteile für CINQAERO® (Reslizumab) hängen von diversen Faktoren ab:

- Patientenpräferenzen
- Marktentwicklung
- Kontraindikationen
- Therapieabbrüche

Kontraindikation

Gemäß der Fachinformation ist CINQAERO® bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder gegen einen der sonstigen Hilfsstoffe kontraindiziert [17].

Therapieabbrüche

Einen Einfluss auf den zu erwartenden Versorgungsanteil eines Arzneimittels können sowohl eine Progression der Erkrankung als auch nicht tolerierbare Arzneimittelnebenwirkungen haben, die jeweils zu einem Therapieabbruch führen. Die in Modul 4A der hier vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Daten zeigen bei der mITT Population in der Studie C38072/3082 4 Patienten in der SoC (bestehend aus hochdosierten ICS und der LABA mit ggf. OCS (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis) + Placebo Gruppe und 2 Patienten in der SoC (bestehend aus hochdosierten ICS und der LABA mit ggf. OCS (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis) + Reslizumab Gruppe (5,2 % bzw. 2,5 % der Patienten) mit Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE). In der Studie C38072/3083 waren es 3 Patienten (4,3 %) in der SoC + Placebo Gruppe und 3 Patienten (5,0 %) in der SoC + Reslizumab Gruppe, die die Therapie aufgrund von UE abbrachen.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Asthma ist eine chronische Erkrankung, die regelhaft ambulant betreut wird. CINQAERO® wird demzufolge überwiegend im ambulanten Bereich angewendet. Der Anteil im stationären Bereich wird als vernachlässigbar angesehen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Auf Basis der zuvor genannten Gründe kann davon ausgegangen werden, dass die Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt von CINQAERO® (Reslizumab) in der vorliegenden Indikation wesentlich geringer ausfallen als in Abschnitt 3.3.5. angegeben. Hierbei handelt es sich um das theoretische Potential. Da jedoch ein konkreter Versorgungsanteil nur schwer geschätzt werden kann, verzichtet Teva auf eine Bezifferung der Änderung der Jahrestherapiekosten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern

erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Es wurden Informationen aus folgenden Quellen herangezogen:

- Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT,
- Angaben aus der aktuellen Version der Lauer-Taxe [Stand: 01.11.2016],
- ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung für das Jahr 2017,
- Aktueller EBM-Katalog der KBV [Stand: 1. Quartal 2017]

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Global Initiative for Asthma (GINA) 2016. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. *Global Initiative for Asthma*.
2. PB Pharma GmbH Stand: März 2011. Fachinformation Cyclocaps Beclometason 400 µg.
3. MEDA Pharma GmbH & Co. KG Stand: Juli 2016. Fachinformation Novopulmon® 200 Mikrogramm Novolizer® Novopulmon® 400 Mikrogramm Novolizer®.
4. PB Pharma GmbH Stand: August 2012. Fachinformation Cyclocaps Budesonid 800 µg.
5. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Stand: Juli 2016. Fachinformation Flutide® Diskus®.
6. AstraZeneca GmbH Stand: Juni 2016. Fachinformation Oxis® Turbohaler® 12 Mikrogramm Pulver zur Inhalation.
7. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Stand: Februar 2015. Fachinformation Serevent® Dosier-Aerosol Serevent® Diskus®.
8. Chiesi GmbH Stand: September 2016. Fachinformation FOSTER® NEXThaler® 100 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Dosis.
9. Chiesi GmbH Stand: Juli 2016. Fachinformation FOSTER® NEXThaler® 200 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Inhalation Pulver zur Inhalation.

10. AstraZeneca GmbH Stand: September 2016. Fachinformation Symbicort® Turbohaler® 320/9 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation.
11. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Stand: April 2015. Fachinformation Viani® Diskus®.
12. Glaxo Group Limited Stand: Juni 2016. Relvar® Ellipta® 92 Mikrogramm/22 Mikrogramm Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation.
13. Merck Serono GmbH Stand: Oktober 2014. Fachinformation Decortin® H Tabletten.
14. Merck Serono GmbH Stand: Juli 2015. Fachinformation Decortin® Tabletten.
15. Boehringer Ingelheim International GmbH Stand: Februar 2016. Fachinformation Spiriva® Respimat®.
16. Novartis Europharm Limited Stand: September 2016. Fachinformation Xolair® 150 mg Injektionslösung.
17. Teva Pharmaceuticals Limited 2016. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels CINQAERO.
18. Novartis Europharm Limited Stand: September 2016. Fachinformation Xolair® 75 mg Injektionslösung.
19. Takeda GmbH Stand: April 2016. Fachinformation Alvesco® 80 Mikrogramm und 160 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung.
20. MSD SHARP & DOHME GMBH Stand: Oktober 2014. Fachinformation ASMANEX® Twisthaler®.
21. Mundipharma GmbH Stand: Juni 2015. Fachinformation flutiform® 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension.
22. Mundipharma GmbH Stand: Juni 2015. Fachinformation flutiform® 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension.
23. Chiesi GmbH Stand: Juli 2016. Fachinformation Sanasthmax® 250 Mikrogramm Druckgasinhalation Lösung.
24. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Stand: Juli 2016. Fachinformation Flutide® 125 µg/Flutide® forte 250 µg Dosier-Aerosol.
25. Glaxo Group Limited Stand: Juni 2016. Fachinformation Relvar® Ellipta® 184 Mikrogramm/22 Mikrogramm Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation.
26. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2017. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2017.

27. Statistisches Bundesamt 2014. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung - 2013.
28. 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>.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-040.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. Beschluss, Arzneimittel-Richtlinie/Anlage IV: Therapiehinweis zu Omalizumab. BAnz AT 04.03.2016 B2.
31. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) Stand: 1. Quartal 2017. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM).

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben für die qualitätsgesicherte Anwendung sind der aktuellen Fachinformation von Reslizumab (CINQAERO®) entnommen (Verweise auf bestimmte Abschnitte beziehen sich jeweils auf Abschnitte der Fachinformation, aus der Gebrauchsinformation ergeben sich keine weiteren Angaben) [1].

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer:

„CINQAERO sollte von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Diagnose und Behandlung des oben genannten Anwendungsgebiets haben (siehe Abschnitt 4.1).“

„Eine Entscheidung, die Therapie fortzusetzen, sollte auf Grundlage des Schweregrads der Erkrankung sowie dem Ausmaß der Kontrolle der Exazerbationen mindestens einmal jährlich getroffen werden.“

„CINQAERO ist als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch erhältlich. Die Infusionslösung darf nach der Verdünnung nur intravenös angewendet werden und ist wie folgt auf aseptische Weise zuzubereiten: ...“

„CINQAERO sollte von einer medizinischen Fachkraft angewendet werden, die in der Lage ist, Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie zu behandeln (siehe Abschnitt 4.4). Der Patient ist während der Infusion und für einen angemessenen Zeitraum danach zu beobachten. Patienten sollten darüber aufgeklärt werden, wie sie Symptome von schwerwiegenden allergischen Reaktionen erkennen können.“

„Die empfohlene Dosis beträgt 3 mg pro Kilogramm Körpergewicht alle 4 Wochen. CINQAERO wird Ihnen von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal als Infusion (Tropf) in eine Vene verabreicht. Die Infusion wird etwa 20 bis 50 Minuten dauern.“

„Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Sie während und nach Ihrer Infusion sorgfältig auf Anzeichen einer allergischen Reaktion überwachen.“

Anforderungen an die Diagnostik

Aus der Fach- und Gebrauchsinformation von Reslizumab ergeben sich keine besonderen Anforderungen für die Diagnostik.

Anforderungen in Bezug auf Überwachungsmaßnahmen

„Eine Entscheidung, die Therapie fortzusetzen, sollte auf Grundlage des Schweregrads der Erkrankung sowie dem Ausmaß der Kontrolle der Exazerbationen mindestens einmal jährlich getroffen werden.“

„CINQAERO sollte von einer medizinischen Fachkraft angewendet werden, die in der Lage ist, Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie zu behandeln (siehe Abschnitt 4.4). Der Patient ist während der Infusion und für einen angemessenen Zeitraum danach zu beobachten. Patienten sollten darüber aufgeklärt werden, wie sie Symptome von schwerwiegenden allergischen Reaktionen erkennen können.“

Dosierung und Art der Anwendung

„CINQAERO sollte von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Diagnose und Behandlung des oben genannten Anwendungsgebiets haben (siehe Abschnitt 4.1).

Dosierung

Die empfohlene Dosis richtet sich nach dem Körpergewicht und beträgt 3 mg/kg, verabreicht einmal alle vier Wochen.

CINQAERO ist für die Langzeitbehandlung bestimmt.

Eine Entscheidung, die Therapie fortzusetzen, sollte auf Grundlage des Schweregrads der Erkrankung sowie dem Ausmaß der Kontrolle der Exazerbationen mindestens einmal jährlich getroffen werden.

Versäumte Dosis

Wird eine Reslizumab-Infusion am vereinbarten Termin versäumt, sollte die Verabreichung schnellstmöglich mit der vorgesehenen Dosis und gemäß dem Dosierungsschema fortgesetzt werden. Es darf nicht eine doppelte Dosis angewendet werden, um eine versäumte Dosis nachzuholen.

*Spezielle Patientengruppen*Ältere Patienten

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Reslizumab bei Patienten über 75 Jahren vor. Da bei Patienten über 65 Jahren und bei Patienten im Alter von 18 bis < 65 Jahren eine

ähnliche Reslizumab-Exposition beobachtet wurde, wird eine Dosisanpassung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von CINQAERO ist bei Kindern und Jugendlichen im Alter von bis zu 17 Jahren für das Anwendungsgebiet von CINQAERO nicht erwiesen. Es liegen keine Daten für Kinder im Alter von bis zu 11 Jahren vor. Zurzeit vorliegende Daten zu Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

CINQAERO ist nur zur intravenösen Infusion. Es darf weder subkutan, oral noch intramuskulär verabreicht werden.

Das entsprechende Volumen von CINQAERO ist in einen Infusionsbeutel mit 50 ml 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Infusionslösung zu geben. Das aus der/den Durchstechflasche(n) benötigte Volumen (in ml) wird wie folgt berechnet: $0,3 \times \text{Körpergewicht des Patienten (in kg)}$.

Das verdünnte Arzneimittel wird dann als intravenöse Infusion über 20 – 50 Minuten hinweg verabreicht, wobei ein steriler, nicht pyrogener Einweg-Infusionsfilter (0,2 µm) mit geringer Proteinbindung zu verwenden ist. CINQAERO darf nicht als Bolusinjektion oder unverdünntes Konzentrat verabreicht werden.

Die Infusion muss sofort beendet werden, wenn es beim Patienten zu einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Reslizumab oder einen der sonstigen Bestandteile kommt (siehe Abschnitt 4.4).

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.“

Gegenanzeigen

„Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.“

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

„Reslizumab sollte nicht zur Behandlung von akuten Asthma-Exazerbationen angewendet werden.“

Während der Behandlung können Asthma-assoziierte Symptome oder Exazerbationen auftreten. Patienten sollten angewiesen werden, medizinischen Rat einzuholen, wenn sich ihr Asthma nach Behandlungsbeginn weiterhin nicht kontrollieren lässt oder sich verschlimmert.

Überempfindlichkeit und anwendungsbedingte Reaktionen

Über akute systemische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, wurde im Zusammenhang mit Reslizumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Nebenwirkungen wurden während oder innerhalb von 20 Minuten nach Abschluss der Infusion beobachtet. Patienten sollten während und für einen angemessenen Zeitraum nach der Verabreichung von Reslizumab unter Beobachtung gestellt werden. Beim Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion ist die Verabreichung von Reslizumab sofort zu beenden und eine entsprechende medizinische Behandlung einzuleiten; Reslizumab darf danach nicht wieder verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Parasitäre Infektionen (Wurmerkrankungen)

An der immunologischen Reaktion infolge von Wurminfektionen können Eosinophile beteiligt sein. Bestehende Wurminfektionen sollten bei Patienten behandelt werden, bevor mit einer Reslizumab-Therapie begonnen wird. Falls es während der Behandlung mit Reslizumab bei Patienten zu einer Infektion kommt und diese nicht auf eine anthelminthische Behandlung ansprechen, ist ein vorübergehendes Absetzen der Therapie in Erwägung zu ziehen.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

„Mit Reslizumab wurden keine formellen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. *In-vitro*-Daten deuten darauf hin, dass eine Beeinflussung der Aktivität von CYP1A2, 3A4 oder 2B6 durch IL-5 und Reslizumab unwahrscheinlich ist. Basierend auf den Eigenschaften von Reslizumab sind Arzneimittelwechselwirkungen nicht zu erwarten. Die Ergebnisse von pharmakokinetischen Populationsanalysen bestätigen, dass die gleichzeitige

Anwendung sowohl von Leukotrien-Antagonisten als auch systemischen Kortikosteroiden keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Reslizumab hat (siehe Abschnitt 5.2).

Reslizumab wurde nicht bei Patienten untersucht, die, mit Ausnahme von oralen Kortikosteroiden (OCS), gleichzeitig andere Immunsuppressiva einnehmen; das Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil von Reslizumab ist daher bei diesen Patienten nicht bekannt.

Reslizumab wurde nicht bei Patienten, die Lebendimpfstoffe erhalten, untersucht. Es liegen keine Daten zur Sekundärübertragung von Infektionen durch Personen, die Lebendimpfstoffe erhalten haben, auf Patienten, die Reslizumab erhalten, oder zum Ansprechen auf eine neue Immunisierung bei Patienten, die Reslizumab erhalten, vor.“

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

„Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Reslizumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von CINQAERO während der Schwangerschaft vermieden werden. Reslizumab verfügt über eine lange Halbwertszeit (siehe Abschnitt 5.2). Dies muss berücksichtigt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Reslizumab in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Reslizumab in die Milch übergeht. In den ersten wenigen Tagen nach der Geburt können beim Menschen Antikörper über die Muttermilch auf das Neugeborene übergehen. In diesem kurzen Zeitraum kann ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden. Danach kann CINQAERO während der Stillzeit bei Bedarf angewendet werden.

Fertilität

Bisher liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. Die zur Verfügung stehenden präklinischen Daten weisen nicht auf eine Auswirkung auf die Fertilität hin.“

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

„CINQAERO hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.“

Nebenwirkungen

„Zusammenfassung des Sicherheitsprofils“

Die am häufigsten gemeldete Nebenwirkung während der Behandlung bestand in einem Anstieg der Kreatinphosphokinase im Blut, der bei etwa 2 % der Patienten auftrat. Zu anaphylaktischen Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4) kam es bei weniger als 1 % der Patienten.

In kontrollierten klinischen Studien lag der Anteil von Patienten, die wegen eines unerwünschten Ereignisses jeglicher Art die Behandlung abbrachen, sowohl in der Gruppe mit 3 mg/kg Reslizumab als auch in der Placebogruppe bei 5 %.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Insgesamt erhielten 2 195 Probanden mindestens eine Dosis Reslizumab. Von diesen Probanden wurden 1 006 Asthmapatienten über mindestens 6 Monate, 759 über mindestens 1 Jahr und 237 über mehr als 2 Jahre (bis zu 3 Jahre) behandelt. In placebokontrollierten Asthma-Studien, in denen 1 028 Patienten bis zu 52 Wochen lang mit einer intravenös verabreichten Reslizumab-Dosis von 3 mg/kg behandelt wurden, wurden die folgenden Nebenwirkungen berichtet. Die Nebenwirkungen sind in der nachfolgenden Tabelle 1 nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-24: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Anaphylaktische Reaktion*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelegentlich	Myalgie*
Untersuchungen	Häufig	Anstieg der Kreatinphosphokinase im Blut*

*Siehe nachfolgenden Unterabschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Anaphylaktische Reaktion

In den placebokontrollierten und unverblindeten Asthma-Studien wurden anaphylaktische Reaktionen, die sich auf Reslizumab zurückführen lassen, als schwerwiegende Nebenwirkung bei 3 Patienten (0,19 %) berichtet. Diese Reaktionen traten während oder innerhalb von 20 Minuten nach Abschluss der Reslizumab-Infusion auf und wurden bereits nach der zweiten Reslizumab-Dosis gemeldet. Sie klangen nach einer Standardbehandlung ohne Nachwirkung vollständig ab. Manifestationen betrafen unter anderem die Haut oder Schleimhäute, es kam zu Dyspnoe, Giemen, gastrointestinalen Symptomen und Schüttelfrost. Diese Fälle führten zum Abbruch der Behandlung. Da sich die Anzeichen und Symptome überlappten, war eine

Unterscheidung zwischen anaphylaktischer Reaktion, einer anderen Überempfindlichkeitsreaktion und einer infusionsbedingten Reaktion nicht in allen Fällen möglich (siehe Abschnitt 4.4).

Myalgie

In den placebokontrollierten Asthma-Studien wurde Myalgie in der 3-mg/kg-Reslizumab-Gruppe von 0,97 % der Patienten (10 von 1 028) berichtet, verglichen mit 0,55 % der Patienten (4 von 730) in der Placebo-Gruppe.

Anstieg der Kreatinphosphokinase im Blut

Die Anstiege der Kreatinphosphokinase im Blut waren vorübergehender und asymptomatischer Natur und führten nicht zum Behandlungsabbruch.

Maligne Erkrankungen

In placebokontrollierten klinischen Studien wurde bei 6 von 1 028 Patienten (0,6 %), die 3 mg/kg Reslizumab erhielten, über mindestens eine maligne Neoplasie berichtet, verglichen mit 2 von 730 Patienten (0,3 %) der Placebogruppe. Die bei den mit Reslizumab behandelten Patienten beobachteten malignen Erkrankungen waren vielfältiger Art, ohne dass ein bestimmter Gewebetyp gehäuft betroffen war.

Kinder und Jugendliche

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit pädiatrischen Patienten vor (siehe Abschnitt 5.1). Die Daten wiesen nicht darauf hin, dass sich das Sicherheitsprofil von Reslizumab bei pädiatrischen Patienten von dem bei Erwachsenen unterscheidet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.“

Überdosierung

„Die höchste Einzeldosis, die intravenös verabreicht wurde, lag bei 12,1 mg/kg und war ohne klinische Konsequenzen für den Patienten. Für den Fall einer Überdosierung wird empfohlen, dass der Patient auf alle Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht wird und eine entsprechende symptomatische Behandlung erhält.“

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

„Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.“

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

„CINQAERO ist als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch erhältlich. Die Infusionslösung darf nach der Verdünnung nur intravenös angewendet werden und ist wie folgt auf aseptische Weise zuzubereiten:

Zubereitung der Infusionslösung

1. CINQAERO aus dem Kühlschrank nehmen. Die Durchstechflasche darf nicht geschüttelt werden.

2. Das Arzneimittel sollte vor der Verabreichung visuell kontrolliert werden. Es ist ein klares bis leicht trübes opaleszierendes, farbloses bis leicht gelbliches Konzentrat. Es können proteinartige Partikel im Konzentrat enthalten sein, die durchsichtigen bis weißen unförmigen Partikeln ähneln, von denen einige fibrös aussehen können. Dies ist bei proteinhaltigen Lösungen nicht ungewöhnlich. Das Konzentrat darf nicht verwendet werden, wenn Verfärbungen (außer einer leichten Gelbfärbung) oder fremde Partikel vorhanden sind.

3. Das berechnete Volumen des Konzentrats sollte mittels einer geeigneten Injektionsspritze aus einer oder mehreren Durchstechflaschen entnommen werden. Das benötigte Volumen (in ml) wird anhand des Körpergewichts (in kg) des Patienten berechnet: **$0,3 \times \text{Körpergewicht}$** (in kg). So ist z. B. bei einem Körpergewicht von 60 kg ein Volumen von 18 ml (180 mg) erforderlich ($0,3 \times 60 = 18$ ml). Den Spritzeninhalt langsam in einen Infusionsbeutel geben, in dem 50 ml einer 0,9%igen (9 mg/ml) Natriumchlorid-Infusionslösung enthalten sind. Den Beutel vorsichtig umdrehen, um die Lösung zu mischen. Das Arzneimittel darf, außer mit einer 0,9%igen (9 mg/ml) Natriumchlorid-Infusionslösung, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

5. Das Konzentrat enthält keinerlei Konservierungsmittel. In der Durchstechflasche verbleibendes Konzentrat muss verworfen werden.

6. Es wird empfohlen, die Infusionslösung unmittelbar nach der Zubereitung anzuwenden. CINQAERO-Lösungen, die in einer 0,9%igen (9 mg/ml) Natriumchlorid-Infusionslösung verdünnt wurden, können bis zu 16 Stunden im Kühlschrank bei 2 °C – 8 °C (oder unter 25 °C, wenn die Verdünnung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt wurde) vor Licht geschützt aufbewahrt werden.

7. CINQAERO ist kompatibel mit Infusionsbeuteln aus Polyvinylchlorid (PVC) oder Polyolefin (PO).

Hinweise zur Anwendung

1. CINQAERO sollte von einer medizinischen Fachkraft angewendet werden, die in der Lage ist, Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie zu behandeln (siehe Abschnitt 4.4). Der Patient ist während der Infusion und für einen angemessenen Zeitraum danach zu beobachten. Patienten sollten darüber aufgeklärt werden, wie sie Symptome von schwerwiegenden allergischen Reaktionen erkennen können.

2. Falls die Infusionslösung im Kühlschrank aufbewahrt wurde, sollte sie zuerst Raumtemperatur erreichen (15 °C – 25 °C).

3. Die Infusionslösung sollte über 20-50 Minuten intravenös verabreicht werden. Die Infusionsdauer kann je nach zu infundierendem Gesamtvolumen variieren.

4. Die Infusionslösung darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über denselben intravenösen Infusionsschlauch infundiert werden. Es wurden keine physikalischen oder biochemischen Kompatibilitätsstudien durchgeführt, um die gleichzeitige Anwendung von Reslizumab mit anderen Arzneimitteln zu untersuchen.

5. Für die Infusion ist ein Infusionsbesteck mit integriertem sterilem, nicht pyrogenem Filter (0,2 µm Porengröße) mit geringer Proteinbindung zu verwenden. CINQAERO ist kompatibel mit integrierten Infusionsfiltern mit geringer Proteinbindung, die aus Polyethersulfon (PES), Polyvinylidenfluorid (PVDF), Nylon oder Celluloseacetat (CA) bestehen.

6. Nach Abschluss der Infusion ist das Infusionsbesteck mit steriler 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Infusionslösung zu spülen, um sicherzustellen, dass die gesamte CINQAERO-Infusionslösung verabreicht wurde.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.“

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

„Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).“

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für Reslizumab existiert kein Anhang IV des European Public Assessment Report (EPAR). Im Anhang IV D sind lediglich folgende Anforderungen genannt:

„WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).“

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen entstammen dem EPAR [2].

Sicherheitsbedenken

Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit Reslizumab in der Zielpopulation

Wichtige identifizierte Risiken	Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischer oder anaphylaktoider Reaktionen
Wichtige mögliche Risiken	Parasitäre (Wurm-) Infektionen Malignität
Fehlende Informationen	Pädiatrische Patienten < 18 Jahre Ältere Patienten > 75 Jahre Anwendung während der Schwangerschaft Anwendung während des Stillens Langzeitexposition, einschließlich der langfristigen Immunogenität Verwendung in Kombination mit Immunsuppressiva Auswirkungen auf Impfungen und die Verwendung von Lebendimpfstoffen Nicht-kaukasische Patienten

Pharmakovigilanzplan

Tabelle 3-26: Laufende und geplante Studien nach Marktzulassung: Entwicklungsplan Pharmakovigilanz

Studie/Aktivität, Titel, Kategorie	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, laufend)	Datum der Einreichung der Zwischen- bzw. Abschlussberichte (geplant oder tatsächlich)
Studiennummer: C38072-AS-30025 52-wöchige,	Bestimmung der Wirkung von Reslizumab (110 mg), subkutan verabreicht	Wichtiges identifiziertes Risiko: schwere Überempfindlichkeits	Laufend	Finaler Abschlussbericht geplant für 1. Quartal

Studie/Aktivität, Titel, Kategorie	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, laufend)	Datum der Einreichung der Zwischen- bzw. Abschlussberichte (geplant oder tatsächlich)
doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Reslizumab, 110 mg subkutan bei Patienten mit unkontrolliertem Asthma und erhöhten Bluteosinophilen (Phase 3) Kategorie 3	alle 4 Wochen, auf klinische Asthma-exazerbationen bei Erwachsenen und Jugendlichen mit Asthma und erhöhten Bluteosinophilen, die durch Standard-of-Care bei Asthma unzureichend kontrolliert sind, und Bewertung der Sicherheit und Immunogenität von Reslizumab.	-reaktionen, einschließlich anaphylaktischer oder anaphylaktoider Reaktionen. Wichtige mögliche Risiken: parasitäre (Wurm-) Infektionen, Malignität Fehlende Informationen: pädiatrische Patienten < 18 Jahre, ältere Patienten > 75 Jahre, Anwendung während der Schwangerschaft, Wirkung bei Impfungen und die Verwendung von Lebendimpfstoffen, nicht-kaucasische Patienten		2018
Studiennummer: C38072-AS-30027 24-wöchige, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Reslizumab, 110 mg subkutan alle 4 Wochen, bei Patienten mit von oralen Kortikosteroiden (OCS)-abhängigem Asthma und erhöhten Bluteosinophilen	Ermittlung der Fähigkeit von Reslizumab (110 mg, subkutan verabreicht alle 4 Wochen) eine Kortikosteroid-sparende Wirkung bei Patienten mit OCS-abhängigem Asthma und erhöhten Bluteosinophilen hervorzurufen, ohne dass dabei die Asthmakontrolle verloren geht. Zudem wird die Sicherheit der s. c. Gabe von Reslizumab und des Ausschleichens von OCS bewertet.	Wichtiges identifiziertes Risiko: schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischer oder anaphylaktoider Reaktionen. Wichtige mögliche Risiken: parasitäre (Wurm-) Infektionen, Malignität Fehlende Informationen: pädiatrische Patienten < 18 Jahre, ältere Patienten > 75 Jahre, Anwendung während	Laufend	Finaler Abschlussbericht geplant für 1. Quartal 2018

Studie/Aktivität, Titel, Kategorie	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, laufend)	Datum der Einreichung der Zwischen- bzw. Abschlussberichte (geplant oder tatsächlich)
(Phase 3) Kategorie 3	Die Studie wird außerdem das Potential der s. c. Reslizumab-Gabe auf das Auftreten von anti-Reslizumab Antikörpern untersuchen (anti-drug antibodies, ADAs).	der Schwangerschaft, Wirkung bei Impfungen und die Verwendung von Lebendimpfstoffen, nicht-kaucasische Patienten		
Programm zur aktiven Schwangerschaftsüberwachung Kategorie 3	Das primäre Ziel der aktiven Schwangerschaftsüberwachung ist es, die Risiken im Zusammenhang mit einer Reslizumab-Exposition während der Schwangerschaft zu charakterisieren, d.h. die Beurteilung der Auswirkungen auf den Fötus und die Mutter.	Fehlende Informationen: Anwendung während der Schwangerschaft, Anwendung während des Stillens	Geplant	Jährlich mit dem periodischen Sicherheitsaktualisierungsbericht (periodic safety update report, PSUR) Das Protokoll wird innerhalb von 4 Monaten nach der European Commission (EC)- Entscheidung nachgereicht.
Nicht-interventionelle Langzeitstudie zum Vergleich des Risikos der Malignität bei Patienten mit schwerem Asthma, die mit Reslizumab behandelt wurden und bei Patienten, die nicht mit Reslizumab behandelt werden Kategorie 3	Die Studie vergleicht das Risiko von Malignität bei Patienten mit schwerem Asthma, die mit Reslizumab behandelt wurden, und bei Patienten, die nicht mit Reslizumab behandelt wurden, anhand einer existierenden Gesundheitsdatenbank.	Wichtiges mögliches Risiko: Malignität	Geplant	Zwischenbericht mit den PSURs, mindestens jährlich Das Protokoll wird innerhalb von 6 Monaten nach der EC-Entscheidung nachgereicht.

Maßnahmen zur Risikominimierung

Tabelle 3-27: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
WICHTIGE IDENTIFIZIERTE RISKEN		
Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich anaphylaktischer oder anaphylaktoider Reaktionen	Etikettierung (Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 und 6.6) und Packungsbeilage Verschreibungspflichtiges Arzneimittel	Keine
WICHTIGE MÖGLICHE RISIKEN		
Parasitäre (Wurm-) Infektionen	Etikettierung (Fachinformation Abschnitt 4.4) und Packungsbeilage Verschreibungspflichtiges Arzneimittel	Keine
Malignität	Etikettierung (Fachinformation Abschnitt 4.8) und Packungsbeilage Verschreibungspflichtiges Arzneimittel	Keine
FEHLENDE INFORMATIONEN		
Pädiatrische Patienten < 18 Jahre	Etikettierung (Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2) und Packungsbeilage Verschreibungspflichtiges Arzneimittel	Keine
Ältere Patienten > 75 Jahre	Etikettierung (Fachinformation Abschnitt 4.2 und 5.2) Verschreibungspflichtiges Arzneimittel	Keine
Anwendung während der Schwangerschaft	Etikettierung (Fachinformation Abschnitt 4.6) und Packungsbeilage Verschreibungspflichtiges Arzneimittel	Keine
Anwendung während des Stillens	Etikettierung (Fachinformation Abschnitt 4.6) und Packungsbeilage Verschreibungspflichtiges Arzneimittel	Keine
Langzeitexposition, einschließlich der langfristigen Immunogenität	Etikettierung (Fachinformation Abschnitt 4.2 und 5.1) Verschreibungspflichtiges Arzneimittel	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Verwendung in Kombination mit Immunsuppressiva	Etikettierung (Fachinformation Abschnitt 4.5) und Packungsbeilage Verschreibungspflichtiges Arzneimittel	Keine
Auswirkungen auf Impfungen und die Verwendung von Lebendimpfstoffen	Etikettierung (Fachinformation Abschnitt 4.5) und Packungsbeilage Verschreibungspflichtiges Arzneimittel	Keine
Nicht-kaukasische Patienten	Etikettierung (Fachinformation Abschnitt 5.2) Verschreibungspflichtiges Arzneimittel	Keine

Diese routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung gelten als ausreichend, um die Risiken durch das Produkt in der zugelassenen Indikation zu minimieren.

Schlussfolgerung

Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) und Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) sind der Auffassung, dass der Risiko-Management-Plan Version 1.4 vertretbar ist.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Derzeit sind keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation von Reslizumab benannten hinausgehen, bekannt [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es wurden die Fach- und Gebrauchsinformation, sowie Anhang II B und D, Anhang III B sowie der EPAR herangezogen [2; 1].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Teva Pharmaceuticals Limited 2016. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels CINQAERO.
2. European Medicines Agency (EMA) 2016. Assessment Report Reslizumab.