

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

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

Stand: Juni 2016

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

Inhalt

<u>Systematische Recherche:</u>	2
<u>Indikation:</u>	2
<u>Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:</u>	3
<u>IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse</u>	11
<u>Cochrane Reviews</u>	15
<u>Systematische Reviews</u>	22
<u>Leitlinien</u>	25
<u>Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie</u>	33
<u>Anhang:</u>	35
<u>Literatur:</u>	38

Systematische Recherche:

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

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

Indikation:

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

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

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

Abkürzungen:

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

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

Reslizumab „als Zusatzbehandlung von schwerem eosinophilem Asthma“	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	siehe <i>Übersicht II</i> Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet:
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) - Anlage XII / Anlage IX – Festbetragssgruppenbildung <ul style="list-style-type: none">- Fluticasonfuroat/Vilanterol (Beschluss vom 30. März 2014) Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) - Anlage IV: <ul style="list-style-type: none">- Therapiehinweis zu Omalizumab (Beschluss vom 23. Februar 2011)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	siehe <i>Evidenzsynopse</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Reslizumab	CINQAERO wird angewendet als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist (siehe Abschnitt 5.1).
Beta-2-Sympathomimetika (inhalativ; kurzwirkend) (SABA)	
Salbutamol R03AC02 Salbutamol CT	Zur Verhütung und Behandlung von Atemwegserkrankungen mit reversibler Obstruktion, wie z. B. Asthma bronchiale oder chronische Bronchitis. Hinweis: Eine längerfristige Behandlung soll symptomorientiert und nur in Verbindung mit einer entzündungshemmenden Dauertherapie erfolgen. (FI Salbutamol CT, Stand 04/2015)
Fenoterol R03AC04 Berotec N®	- Symptomatische Behandlung von akuten Asthmaanfällen. - Prophylaxe von belastungsinduziertem Asthma bronchiale. - Symptomatische Behandlung von Asthma bronchiale allergischer und nichtallergischer Ursache und/oder anderen Erkrankungen, die mit einer reversiblen Obstruktion der Atemwege einhergehen, z.B. chronisch obstruktive Bronchitis mit und ohne Lungenemphysem. Hinweis: - Sofern eine Dauerbehandlung erforderlich ist, soll stets eine begleitende antiinflammatorische Therapie erfolgen. (FI Berotec, Stand 09/2015)
Beta-2-Sympathomimetika (systemisch; kurzwirkend) (SABA)	
Reproterol R03CC14 Bronchospasmin	Zur kurzfristigen Behandlung des schweren bronchospastischen Anfalls und des Status asthmaticus. (FI Bronchospasmin, Stand 02/2016)
Beta-2-Sympathomimetika (inhalativ; langwirkend) (LABA)	
Salmeterol R03AC12 Serevent®	Zur Langzeitbehandlung von Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen), wie z. B. Asthma bronchiale (anfallsweise auftretende Atemnot durch Atemwegsverkrampfung, insbesondere nächtliches Asthma), chronische Bronchitis und Blählunge (Lungenemphysem). Gleichzeitig soll beim Asthma bronchiale eine regelmäßige Therapie mit entzündungshemmenden Arzneimitteln (inhalative und/ oder orale

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>Kortikoide) sichergestellt werden, da Serevent kein Ersatz hierfür ist. Diese Behandlung mit Kortikoiden ist regelmäßig weiterzuführen.</p> <p><u>Warnhinweis:</u></p> <p>Serevent Dosier-Aerosol und Serevent Diskus sollen nicht für die Akutbehandlung eines Asthmaanfalls eingesetzt werden. (FI Serevent ® Dosier-Aerosol, Stand 02/2015)</p>
Formoterol R03AC13 Formoterol CT®	<ul style="list-style-type: none"> - Symptomatische Langzeitbehandlung des chronischen mäßigen bis schweren Asthma bronchiale in Kombination mit einer entzündungshemmenden Dauertherapie (z. B. Kortikosteroide). - [...] <p>Hinweis: Bisher liegen keine Hinweise darauf vor, dass Formoterol eine Behandlung mit Kortikosteroiden ersetzen kann. Bei Asthma bronchiale muss Formoterol in jedem Fall mit Kortikosteroiden zur Inhalation kombiniert werden. (FI Formoterol-CT, Stand 06/2015)</p>
Beta-2-Sympathomimetika (oral; kurz-, langwirkend)	
Terbutalin R03AC03 Aerodur Turbohaler®	Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen), wie z.B. Asthma bronchiale, chronische Bronchitis und Blähluage (Lungenemphysem). (FI Aerodur Turbohaler, Stand 07/2015)
Salbutamol R03CC02 Salbutromol®	<p>Symptomatische Behandlung von Erkrankungen mit rückbildungsfähiger (reversibler) Verengung (Obstruktion) der Atemwege, wie z.B. Asthma bronchiale oder chronisch obstruktive Lungenkrankheit (COPD) mit reversibler Komponente.</p> <p>Hinweis SALBUBRONCH Elixier ist nur für Patienten, die nicht symptomorientiert mit inhalativen β_2-Sympathomimetika behandelt werden können, geeignet. Eine Behandlung mit SALBUBRONCH Elixier sollte in Ergänzung zu einer entzündungshemmenden Dauertherapie mit Glukokortikoiden oder anderen entzündungshemmend wirkenden Substanzen erfolgen. (FI SALBUBRONCH® Elixier, Stand 02/2014)</p>
Bambuterol R03CC12 Bambec®	<p>Verhütung und Behandlung von Atemwegserkrankungen, die mit einer Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen) einhergehen.</p> <p>Hinweise zu den Anwendungsgebieten</p> <ul style="list-style-type: none"> - Das Arzneimittel ist nur für Patienten, die nicht symptomorientiert mit inhalativen Beta-2-Sympathomimetika behandelt werden können, geeignet. Bei Patienten mit Asthma bronchiale sollte eine Behandlung mit Bambuterol in Ergänzung zu einer entzündungshemmenden Dauertherapie mit Glukokortikoiden oder anderen entzündungshemmend wirkenden Substanzen erfolgen. <p>(FI Bambec®, Stand 06/2014)</p>
Clenbuterol R03CC13	Symptomatische Behandlung chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen mit reversibler Atemwegsverengung, wie z. B. Asthma bronchiale oder chronisch obstruktive Bronchitis mit und ohne Emphysem.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Spiropent®	<p>Hinweis</p> <p>Spiropent Tabletten sind nicht zur symptomorientierten Behandlung des akuten Asthmaanfalls geeignet. Eine Behandlung mit Spiropent Tabletten sollte in Ergänzung zu einer entzündungshemmenden Dauertherapie mit Kortikoiden oder anderen entzündungshemmend wirkenden Substanzen erfolgen.</p> <p>(FI Spiropent®, Stand 03/2014)</p>
Clenbuterol/ Ambroxol R03CC63 Spasmo Mucosolvan Saft®	<p>Akute und chronische Atemwegserkrankungen, die mit spastischen Verengungen, veränderter Sekretbildung und gestörtem Sekrettransport einhergehen, insbesondere spastische Bronchitiden, Emphysembronchitiden und Asthma bronchiale.</p> <p>Hinweise zu den Anwendungsgebieten:</p> <p>Das Arzneimittel ist nicht zur symptomorientierten Behandlung des akuten Asthmaanfalls geeignet. Sofern eine Dauerbehandlung von Asthma bronchiale erforderlich ist, soll stets eine begleitende antiinflammatorische Therapie (z. B. mit Kortikoiden) erfolgen.</p> <p>(FI Spasmo-Mucosolvan® Saft, Stand 10/2013)</p>
Anticholinergika (inhalativ)	
Ipratropiumbromid R03BB01 Atrovent®	<p>Zur Verhütung und Behandlung von Atemnot bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> - [...] - <i>leichtem bis mittelschwerem</i> Asthma bronchiale im Erwachsenen- und Kindesalter, wenn β_2-Mimetika nicht indiziert sind oder als Ergänzung zu β_2-Mimetika im akuten Asthmaanfall. <p>(FI Atrovent®, Stand 09/2014)</p>
Tiotropiumbromid R03BB04 Spiriva® Respimat®	<p>[...]</p> <p>Spiriva Respimat ist indiziert als ein zusätzlicher dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator bei erwachsenen Asthma-Patienten, die als Dauertherapie eine Kombination aus inhalativen Kortikosteroiden ($\geq 800 \mu\text{g}$ Budesonid/Tag oder Äquivalent) und langwirksamen Beta2-Agonisten erhalten, und die im Vorjahr mindestens eine schwere Exazerbation erfahren haben.</p> <p>(FI Spiriva® Respimat®, Stand 11/2014)</p>
Inhalative Corticosteroide (ICS)	
Beclometason R03BA01 Junik®	<p>zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist, wie z.B. bei: Asthma bronchiale, chronisch obstruktiver Bronchitis</p> <p>[...]</p> <p>(FI Junik®, Stand 03/2013)</p>
Budesonid R03BA02 BUDECORT®	<p>Zur Behandlung persistierender Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist, wie z.B. bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Asthma bronchiale - Chronisch obstruktiver Bronchitis. <p>(FI Budecort® 200 Novolizer®, Stand 06/2014)</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Ciclesonid R03BA08 ALVESCO®	Zur Behandlung von persistierendem Asthma bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren). (FI Alvesco®, Stand 04/2015)
Fluticason R03BA05 FLUTIDE®	Dauerbehandlung eines persistierenden Asthma bronchiale aller Schweregrade. Hinweis: Fluticason-17-propionat ist nicht für die Akutbehandlung eines Asthmaanfalles geeignet. (FI Flutide®, Stand 10/2014)
Mometason R03BA07 ASMANEX®	Bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur regelmäßigen Behandlung, um anhaltendes Asthma bronchiale zu kontrollieren. (FI ASMANEX® Twisthaler®, Stand 10/2014)
Corticosteroide (systemisch, oral)	
Prednisolon, Prednisolon ratiofarm®	[...] Asthma bronchiale (DS: c-a), gleichzeitig empfiehlt sich die Verabreichung von Bronchodilatatoren. (FI Prednisolon-ratiopharm®, Stand 08/2010)
Prednison, Prednison ratiofarm®	[...] Asthma bronchiale (DS: c-a), gleichzeitig empfiehlt sich die Verabreichung von Bronchodilatatoren. FI Prednison-ratiopharm®, Stand 09/2011)
Weitere	
Theophyllin (systemisch) R03DA04 z.B. Theophyllin retard-ratiopharm®	Bronchospasmolytikum/Antiasthmatisches Behandlung und Verhütung von Atemnotzuständen aufgrund von Verengung der Atemwege (Bronchokonstriktion) bei Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale oder mittel- bis schwergradiger obstruktiver Atemwegserkrankung (z. B. chronische Bronchitis und Lungenemphysem). Hinweis: Es wird empfohlen die Dauertherapie dieser Erkrankungen mit Theophyllin in Kombination mit anderen die Bronchien erweiternden und entzündungshemmenden Arzneimitteln, wie z. B. lang wirksamen β-Sympathomimetika und Glukocortikoiden durchzuführen. Arzneimittel mit verzögter Theophyllin- Freisetzung, wie Theophyllin retard-ratiopharm®, sind nicht zur Akutbehandlung des Status asthmaticus oder der akuten Bronchospastik bestimmt. Theophyllin sollte nicht als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von Asthma bei Kindern angewendet werden. (FI Theophyllin retard-ratiopharm®, Stand 04/2014)
Omalizumab R03DX05	Xolair® wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (6 bis <12 Jahre). Die Behandlung mit Xolair® sollte nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-(Immunglobulin E-)vermittelten Asthma ausgegangen werden kann (siehe Abschnitt

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Xolair®	4.2). Xolair® wird als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma angewendet, die einen positiven Hauttest oder In-vitro -Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und sowohl eine reduzierte Lungenfunktion (FEV1 <80%) haben als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta2-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen hatten. (FI Xolair®, Stand 06/2015)
Mepolizumab L04AC06 Nucala®	Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitt 5.1). (FI Nucala , Stand 02/2016)
Kombinationspräparate (ICS/LABA)	
Beclometason/ Formoterol R03AK08 Foster®	Das Arzneimittel ist angezeigt für die regelmäßige Behandlung von Asthma, bei der die Anwendung eines Kombinationsprodukts (von inhalativem Kortikosteroid und langwirksamem Beta-2-Agonisten) angezeigt ist: <ul style="list-style-type: none"> - Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und inhalativen schnellwirksamen Beta-2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind, oder - Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten in Kombination bereits ausreichend eingestellt sind. (FI Foster, Stand 12/2014)
Budesonid/ Formoterol R03AK07 DUORESP Spiromax®	DuoResp® Spiromax® wird nur bei Erwachsenen ab 18 Jahren angewendet. Zur regelmäßigen Behandlung von Asthma, bei der die Anwendung eines inhalativen Kortikosteroids und eines langwirksamen Beta-Agonisten in Kombination angezeigt ist: <ul style="list-style-type: none"> - bei Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und kurzwirksamen Beta-2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind, oder - bei Patienten, die bereits mit inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten in Kombination ausreichend eingestellt sind. (FI DuoResp® Spiromax®, Stand 09/2015)
Salmeterol/ Fluticason R03AK06 Viani®	Viani Diskus ist indiziert für die regelmäßige Behandlung von Asthma bronchiale, bei der die Anwendung von langwirksamem Beta2- Agonisten und inhalativem Kortikoid in Kombination angezeigt ist: <ul style="list-style-type: none"> – bei Patienten, die mit inhalativen Kortikoiden und kurzwirksamen Beta2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind oder – bei Patienten, die mit inhalativen Kortikoiden und langwirksamen Beta2-Agonisten ausreichend eingestellt sind. Hinweis: Die Stärke Viani 50 µg/100 µg ist nicht angezeigt bei Erwachsenen und Kindern mit schwerem Asthma bronchiale. (FI Viani®, Stand 04/2015)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Formoterol/ Fluticasone R03AK11 FLUTIFORM®	<p>Die Fixkombination aus Fluticasone-17-propionat und Formoterolfumarat-Dihydrat wird bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet zur regelmäßigen Behandlung von Asthma bronchiale in Fällen, in denen ein Kombinationspräparat (ein inhalatives Kortikosteroid und ein langwirksamer Beta-2-Agonist) angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bei Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und bedarfsweise angewendeten, kurzwirksamen inhalativen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind. oder - Bei Patienten, die bereits mit einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten adäquat eingestellt sind. <p>(FI flutiform®, Stand 06/2015)</p>
Vilanterol/ Fluticasone R03AK10 Relvar® Ellipta®	<p>Relvar Ellipta ist angezeigt für die regelmäßige Behandlung von Asthma bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, bei denen ein Kombinationspräparat (langwirksamer Beta2-Agonist und inhalatives Kortikosteroid) angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und einer Bedarfsmedikation mit inhalativen kurzwirksamen Beta2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind. <p>[...]</p> <p>(FI Relvar® Ellipta®, Stand 12/2015)</p>
Kombinationspräparate: Anticholinergika/ Beta-2-Sympathomimetikum	
Ipratropiumbromid/ Fenoterol R03AL01 Berodual N®	<p>Zur Verhütung und Behandlung von Atemnot bei chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen: Asthma bronchiale allergischer und nichtallergischer (endogener) Ursache, Anstrengungsasthma und chronisch obstruktive Bronchitis mit und ohne Emphysem.</p> <p>Hinweis:</p> <p>Sofern eine Dauerbehandlung erforderlich ist, soll stets eine begleitende antiinflammatorische Therapie erfolgen.</p> <p>(FI Berodual®, Stand 09/2014)</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen



IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p>IQWiG, 2013 [6]. Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für das DMP Asthma bronchiale (IQWiG-Berichte – Nr. 196, V12-03)</p>	<p>Fragestellung/Ziele: Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, durch eine systematische Recherche nach neuen thematisch relevanten evidenzbasierten Leitlinien und durch die Synthese der Leitlinienempfehlungen einen potenziellen Aktualisierungs- und Ergänzungsbedarf des bestehenden DMP Asthma zu spezifizieren. Die Untersuchung gliedert sich in folgende Arbeitsschritte:<ul style="list-style-type: none">– Recherche und Auswahl aktueller Leitlinien zum Thema Asthma bronchiale,– Bewertung der methodischen Qualität der ausgewählten Leitlinien,– Extraktion und Synthese von Leitlinienempfehlungen, die für das bestehende DMP Asthma relevant sind,– Kennzeichnung von Empfehlungen, die einen potenziellen Aktualisierungs- und Ergänzungsbedarf des DMP Asthma begründen.Ziel der Untersuchung war es nicht, Empfehlungen im Sinne einer Nutzenbewertung des IQWiG abzugeben.</p> <p>Methoden Es wurde eine systematische Recherche im Internet nach themenspezifischen Leitlinien über die Leitliniendatenbanken der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), des Guidelines International Network (G-I-N), des National Guideline Clearinghouse (NGC) sowie aufseiten von fachübergreifenden und fachspezifischen Leitlinienanbietern durchgeführt. Die Recherche umfasste daher den Zeitraum ab November 2007 bis August 2013. Einschätzung der methodischen Qualität mit AGREE-II-Instrument Extraktion relevanter Empfehlungen und Vergleich dieser mit DMP Programm [4]</p> <p>Ergebnis/Fazit <i>Potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf:</i> Die DMP-Richtlinie enthält Anforderungen an die Versorgung von Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis einschließlich 17 Jahren. Zu fast allen in der DMP-Richtlinie genannten Versorgungsaspekten der medizinischen Versorgung von Asthma-Patienten fanden sich Empfehlungen in den 12 eingeschlossenen Leitlinien. Inhaltlich stimmen sie weitestgehend mit den Aussagen der DMP-Richtlinie überein, es wurden nur wenige Diskrepanzen aufgefunden. Allerdings sind die meisten extrahierten Empfehlungen im Vergleich zum Text der DMP-Richtlinie ausführlicher. Weiterhin sprechen einige Leitlinien Themen an, die in der aktuellen DMP-Richtlinie keine Berücksichtigung gefunden haben.</p>
---	---

G-BA, 2015 [4]. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von Strukturierten Behandlungsprogrammen nach §137f Abs. 2 SGB V (DMP-Richtlinie/DMP-RL) I	<p>Fazit:</p> <p>1.5.6 Medikamentöse Maßnahmen</p> <p>Zur medikamentösen Therapie sind mit der Patientin oder dem Patienten ein individueller Therapieplan zu erstellen und Maßnahmen zum Selbstmanagement zu erarbeiten (siehe auch strukturierte Schulungsprogramme (Ziffer II 4)).</p> <p>Vorrangig sollen unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und der Patientenpräferenzen Medikamente verwendet werden, deren positiver Effekt und Sicherheit im Hinblick auf die unter Ziffer II 1.3 genannten Therapieziele in prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studien nachgewiesen wurde. Dabei sollen diejenigen Wirkstoffe/Wirkstoffgruppen oder Kombinationen bevorzugt werden, die diesbezüglich den größten Nutzen erbringen.</p> <p>Sofern im Rahmen der individuellen Therapieplanung andere Wirkstoffgruppen oder Wirkstoffe als die in dieser Anlage genannten verordnet werden sollen, ist die Patientin oder der Patient darüber zu informieren, ob für diese Wirksamkeitsbelege bezüglich der unter Ziffer II 1.3 genannten Therapieziele vorliegen.</p> <p>In der medikamentösen Behandlung des Asthma bronchiale werden Dauertherapeutika (Medikamente, die regelmäßig eingenommen werden) und Bedarfstherapeutika (Medikamente, die bei Bedarf, z. B. bei zu erwartenden körperlichen Belastungssituationen, zur Behandlung von Dyspnoe und insbesondere bei Asthma-Anfällen eingesetzt werden) unterschieden.</p> <p>In der Inhalationstherapie ist nur die im Bronchialsystem deponierte Medikamentenmenge wirksam. Diese hängt stark ab von der individuellen Anatomie der Atemwege, dem Atemmuster, der Partikelgröße und dem Inhalationssystem. Es sollte daher das Inhalationssystem und die Instruktion bezüglich der Anwendung individuell an die Bedürfnisse und Fähigkeiten (insbesondere Alter und Koordination) angepasst werden. Darüber hinaus ist es sinnvoll, bei Verwendung mehrerer inhalativer Medikamente für alle Präparate den gleichen Typ von Inhalationssystem einzusetzen. Nach einer initialen Einweisung in die Inhalationstechnik sollte diese in jedem Dokumentationszeitraum mindestens einmal überprüft werden.</p> <p>Bei guter Asthma-Kontrolle über einen längeren Zeitraum (z. B. über drei Monate bei Einsatz inhalativer Glukokortikosteroide) soll die Reduktion der Therapie erwogen werden.</p> <p>1.5.6.1 Dauertherapie bei Erwachsenen</p> <p>Vorrangig sollen zur Dauertherapie die folgenden Wirkstoffgruppen verwendet werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Basistherapie <ul style="list-style-type: none"> - inhalative Glukokortikosteroide, 2. als Erweiterung dieser Basistherapie kommen in Betracht: <ul style="list-style-type: none"> • inhalative lang wirksame Beta-2-Sympathomimetika • in begründeten Fällen • systemische Glukokortikosteroide • Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten
---	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Theophyllin (Darreichungsform mit verzögerter Wirkstofffreisetzung) • Anti-IgE Antikörper <p>Bei Patientinnen und Patienten mit, trotz Ausschöpfung einer erweiterten Basistherapie nicht ausreichend kontrollierbarem, schwerem persistierendem allergischem Asthma bronchiale kann eine Behandlung mit Anti-IgE Antikörper geprüft werden.</p> <p>Bei Undurchführbarkeit einer Therapie mit inhalativen Glukokortikosterothen (z. B. Ablehnung oder Unverträglichkeit) als Basismedikation ist vor Verordnung einer unterlegenen, alternativen antientzündlichen Therapie ein Aufklärungsgespräch über Risiken dieser Therapieoptionen zu führen.</p>
G-BA, 2011 [2]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Omalizumab Siehe auch: G-BA, 2016 [1] Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung: Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln, letzte Änderung in Kraft getreten am 05.03.2016	<p>Wirkstoff: Omalizumab (Xolair®)</p> <p>Zugelassene Anwendungsgebiete</p> <p>Omalizumab ist zugelassen als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) <ul style="list-style-type: none"> • mit schwerem persistierendem allergischem Asthma, • die einen positiven Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und • sowohl eine reduzierte Lungenfunktion ($FEV1 < 80\%$) haben • als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und • trotz täglicher Therapie mit hochdosierten inhalativen Kortikosterothen und einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-exazerbationen hatten. • Die Behandlung mit Omalizumab sollte nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-vermittelten Asthma ausgegangen werden kann. <p>Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise:</p> <p>Der Therapiehinweis bezieht sich ausschließlich auf die Indikation Asthma bronchiale.</p> <p>Die Verordnung von Omalizumab ist als Zusatztherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen nur wirtschaftlich, die kumulativ folgende Voraussetzungen erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schweres persistierendes allergisches Asthma, • reduzierte Lungenfunktion ($FEV1 < 80\%$), • positiver Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes und vom Patienten nicht vermeidbares Aeroallergen, • das Asthma ist IgE-vermittelt mit IgE-Werten zwischen ≥ 76 und ≤ 1500 I.E./ml vor Beginn der Behandlung, • häufige dokumentierte Symptome während des Tages oder nächtliches Erwachen, • trotz täglicher Therapie mit hochdosierten inhalativen Kortikosterothen (entsprechend $> 1000 \mu\text{g}$ pro Tag)

	<p>Beclometason oder Äquivalent) und mindestens einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten als Kontroller traten</p> <ul style="list-style-type: none"> • in den letzten 12 Monaten mindestens zwei unabhängige, dokumentierte schwere Asthmaexazerbationen, die mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wurden, oder • eine Exazerbation, die systemische Kortikosteroidgabe notwendig machte und zur Krankhausaufnahme bzw. Notfallbehandlung führte, auf. • das Körpergewicht liegt innerhalb der Grenzen der Dosierungstabelle also $\geq 20 \text{ kg}$ und $\leq 150 \text{ kg}$. • Nichtraucher
G-BA, 2014 [3]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V und Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35a Absatz 3 in Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V	<p>Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination „Fluticason furoat / Vilanterol“ wie folgt ergänzt: „Fluticason furoat / Vilanterol Beschluss vom: 20. März 2014 Ein medizinischer Zusatznutzen als therapeutische Verbesserung entsprechend § 35 Absatz 1b Satz 1 bis 5 SGB V der Kombination von Fluticason furoat und Vilanterol gegenüber den anderen Wirkstoffkombinationen der Festbetragsgruppe „Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1“ in Stufe 3 gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 4 und 5 SGB V als nicht belegt.“</p>

Cochrane Reviews

Powell C et al., 2015 [8]. Mepolizumab versus placebo for asthma (Review)	<p>1. Fragestellung To compare the effects of mepolizumab with placebo on exacerbations and HRQoL in adults and children with chronic asthma.</p> <p>2. Methodik Population: We included both adults and children with a diagnosis of asthma. We focused on collating data from people who have been reported as having eosinophilic asthma to analyse these individuals as a subgroup. We examined individual articles in order to determine how this group should be defined. Individuals with congenital heart disease and respiratory comorbidities such as cystic fibrosis were excluded, as were current smokers.</p> <p>Intervention Mepolizumab</p> <p>Komparator Placebo</p> <p>Endpunkt</p> <p><u>Primary outcomes</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. HRQoL (as measured by a validated questionnaire) 2. Asthma exacerbation as defined by a hospital admission or treatment with a course of oral corticosteroids 3. Serious adverse events <p><u>Secondary outcomes</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Measures of lung function: forced expiratory flow in one second (FEV1), peak expiratory flow rate (PEFR) 2. Asthma symptoms 3. Adverse events/side effects 4. Eosinophil counts in peripheral blood, sputum or bronchoalveolar lavage fluid <p>Reporting one or more of the outcomes listed here in the trial was not an inclusion criterion for the review.</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): November 2014 in Cochrane Airways Group Specialised Register (CAGR) (registered trial from including the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED and PsycINFO) plus hand search</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 RCTs, davon 4 RCTs mit Patienten mit eosinophilem Asthma</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool</p> <p>3. Ergebnisdarstellung 8 RCTs: nur 4 RCTs für AWG relevant: Haldar 2009, Nair 2009, Pavord 2012, Ortega 2014</p>
---	---

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

Studiencharakteristik:

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

Primary Endpoints:

See summary of findings table below for subgroup of eosinophilic asthma

Serious adverse events

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

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

Secondary endpoints:

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

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

SC Mepolizumab versus placebo

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

Asthma symptoms

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

Adverse events/side effects

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

- two (1%) given 750 mg IV mepolizumab.
- Ortega 2014: overall incidence of adverse events during treatment was similar in the three groups (84% in the IV mepolizumab group, 78% in the SC mepolizumab group, and 83% in the placebo group). The most frequently reported adverse events were nasopharyngitis and headache. The incidence of adverse events that were considered by the study investigators to be related to a study drug was 17% in the IV mepolizumab group, 20% in the SC mepolizumab group, and 16% in the placebo group. The incidence of injection-site reactions was more frequent in the SC mepolizumab group (9%) than in the IV mepolizumab group or the placebo group (3% in each).

Eosinophil counts in peripheral blood, sputum or bronchioalveolar lavage fluid

- Haldar 2009: significant difference between IV mepolizumab and placebo for geometric mean sputum eosinophil percentage during exacerbation, and a sputum eosinophil count > 3% during exacerbation (% of episodes)
- Ortega 2014: a significant decrease in both treatment groups in blood eosinophil count.
- Nair 2009: a single infusion of mepolizumab 750 mg resulted in a reduction in the number of sputum and blood eosinophils
- Pavord 2012: ratios of geometric means at 52 weeks showed that the drug reduced blood eosinophil counts (ratios of geometric means 0.22, 95%CI 0.18 to 0.27) in individuals given 75mg mepolizumab, (P < 0.0001; ratios of geometric means 0.14; 95%CI 0.12 to 0.18), in those given 250 mg mepolizumab, (P < 0.0001; ratios of geometric means 0.12; 95% CI 0.09 to 0.14) and in those given 750 mg mepolizumab, (P < 0.0001). In the subgroup of 94 participants who had sputum induction, the drug also caused decreases in sputum eosinophil counts compared with placebo (ratio 0.68. 95% CI 0.13 to 3.52), in individuals given 75 mg mepolizumab (P = 0.6429; ratios of geometric means 0.35, 95% CI 0.08 to 1.52), in those given 250 mg mepolizumab (P = 0.1577; 0.12 95% CI 0.02 to 0.56) and in those given 750 mg (P = 0.0082).

Summary of findings table

Mepolizumab i.v. vs. placebo

IV mepolizumab compared to placebo for asthma

Patient or population: adults with asthma of varying degrees of severity
Settings: community
Intervention: intravenous (IV) mepolizumab
Comparison: placebo

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

Mepolizumab subkutan vs. placebo

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

improvement in health-related quality of life scores and reduce asthma exacerbations in people with severe eosinophilic asthma.

Further research is needed to clarify which subgroups of patients with asthma could potentially benefit from this treatment. Dosage, ideal dosing regimens and duration of treatment need to be clarified, as the studies included in this review differed in their protocols.

Systematische Reviews

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

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

Wirksamkeit und Lebensqualität (alle Vergleiche Mepolizomab vs. Placebo)

blood eosinophils (mean difference)

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

Sputum eosinophils:

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

FEV1 (mean difference)

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

Exazerbation (OR und 95% CI)

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

Juniper Asthma Control Questionnaire (JACQ)

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

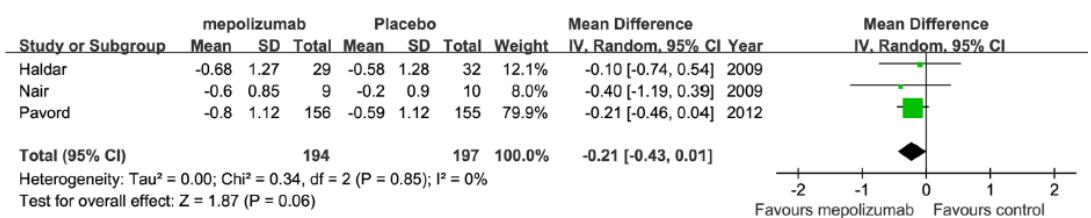


Figure 9. The effects of mepolizumab on Juniper Asthma Control Questionnaire (JACQ).

Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)

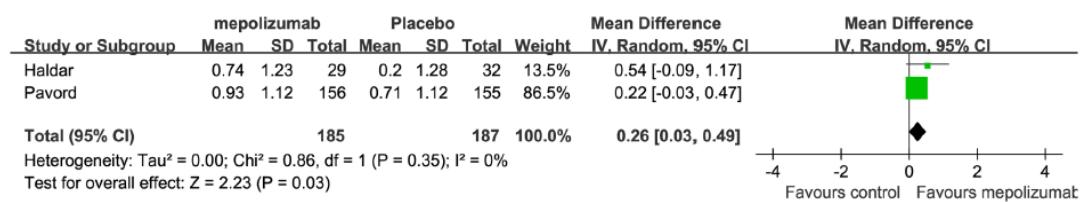


Figure 10. The effects of mepolizumab on Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ).

Subgruppenanalyse zu eosinophilem Asthma:

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

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

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

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

Leitlinien

<p>Global Initiative for Asthma (GINA), 2016 [5]. GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION</p>	<p><i>GINA – Global Initiative for Asthma</i></p> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LL-Committee: members are recognized leaders in asthma research and clinical practice with the scientific expertise • Jährliches Update der LL • Vor jedem Treffen des LL-Committee: PubMed search is performed for the previous year using filters established by the Committee • After initial screening by the Program Director and Chair of the Science Committee, each publication identified by the above search is reviewed for relevance and quality by members of the Science Committee. Each publication is allocated to at least two Committee members, but all members receive a copy of all of the abstracts and have the opportunity to provide comments • During Committee meetings, each publication that was assessed by at least one member to potentially impact on the GINA report is discussed. Decisions to modify the report or its references are made by consensus by the full Committee, or, if necessary, by an open vote of the full Committee • The Committee makes recommendations for therapies that have been approved for asthma by at least one regulatory agency, but decisions are based on the best available peer-reviewed evidence and not on labeling directives from government regulators • GINA conducts an ongoing twice-yearly update of the evidence base for its recommendations. • Levels of evidence are assigned to management recommendations where appropriate. <p>Aktualisierung 2016:</p> <p>The literature searches for ‘clinical trial’ publication types (see above) identified a total of 246 publications, of which 194 were screened out by two reviewers for relevance and/or quality. The remaining 52 publications were reviewed by at least two members of the Science Committee, and 32 were subsequently discussed at a face-to-face meeting.</p> <p>For meta-analyses, the initial searches identified 71 publications, of which 44 were screened out by two reviewers for relevance and/or quality. The remaining 27 were reviewed by the Science Committee, with 19 being discussed at a face-to-face meeting.</p> <p>GoR: keine Angaben</p> <p>LoE : Siehe Abbildung unten</p>
---	---

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

Sonstige methodische Hinweise

Empfehlungen sind mit Primärquellen verknüpft.

keine Angabe des GoR.

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

**STEP 4: Two or more controllers plus as-needed reliever medication
Preferred option (adults/adolescents): combination low dose ICS/formoterol as maintenance and reliever treatment, OR combination medium dose**

ICS/LABA plus as-needed SABA

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

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

Other options:

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

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

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

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

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

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

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

- Add-on tiotropium (long-acting muscarinic antagonist) in patients aged ≥ 12 years with a history of exacerbations despite Step 4 treatment. Add-on tiotropium by mist inhaler improves lung function and increases the time to severe exacerbation (Evidence B).¹⁸⁰
- Add-on omalizumab (anti-immunoglobulin E (anti-IgE) treatment: for patients with moderate or severe allergic asthma that is uncontrolled on Step 4 treatment¹⁸⁹ (Evidence A).
- Add-on mepolizumab (anti-interleukin-5 treatment): for patients aged ≥ 12 yrs with severe eosinophilic asthma that is uncontrolled on Step 4 treatment

	<p>(Evidence B).^{190,191}</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sputum-guided treatment: for patients with persisting symptoms and/or exacerbations despite high-dose ICS or ICS/LABA, treatment may be adjusted based on eosinophilia (>3%) in induced sputum. In severe asthma, this strategy leads to reduced exacerbations and/or lower doses of ICS¹⁴¹ (Evidence A). • Add-on treatment with bronchial thermoplasty: may be considered for some adult patients with severe asthma¹²⁰ (Evidence B). Evidence is limited and in selected patients (see p.51 and Appendix Chapter 6). The long term effects compared with control patients, including for lung function, are not known. • Add-on low dose oral corticosteroids (≤ 7.5 mg/day prednisone equivalent): may be effective for some adults with severe asthma¹²⁰ (Evidence D); but are often associated with substantial side effects¹⁹² (Evidence B). They should only be considered for adults with poor symptom control and/or frequent exacerbations despite good inhaler technique and adherence with Step 4 treatment, and after exclusion of other contributory factors. Patients should be counseled about potential side-effects (Evidence D). They should be assessed and monitored for risk of corticosteroid-induced osteoporosis, and those expected to be treated for ≥ 3 months should be provided with relevant lifestyle counselling and prescription of therapy for prevention of osteoporosis (where appropriate).¹⁹³ <p>Stepping up asthma treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asthma is a variable condition, and periodic treatment adjustments by the clinician and/or the patient may be needed.¹⁹⁸ • <i>Sustained step up (for at least 2–3 months)</i>: some patients may fail to respond adequately to initial treatment. A step up in treatment may be recommended (Box 3-5, p31) if the symptoms are confirmed to be due to asthma; inhaler technique and adherence are satisfactory; and modifiable risk factors such as smoking have been addressed (Box 3-8, p38). Any step-up should be regarded as a therapeutic trial, and the response reviewed after 2–3 months. If there is no response, treatment should be reduced to the previous level, and alternative treatment options or referral considered. • <i>Short-term step up (for 1–2 weeks)</i>: an occasional short-term increase in maintenance ICS dose for 1–2 weeks may be necessary; for example, during viral infections or seasonal allergen exposure. This may be initiated by the patient according to their written asthma action plan (Box 4-2, p61), or by the health care provider. • <i>Day-to-day adjustment</i>: for patients prescribed combination budesonide/formoterol or beclometasone/formoterol as maintenance and reliever treatment, the patient adjusts the number of as-needed doses of ICS/formoterol from day to day according to their symptoms, while continuing the maintenance dosage. <p>Anmerkung FB-Med: Es gibt keine speziellen Empfehlungen zu eosinophilem Asthma. Dargestellt sind hier die Therapieempfehlungen zu Asthma.</p>
SIGN, 2014 [9]. British guideline on the management of asthma	<p>SIGN = Scottish Intercollegiate Guidelines Network in Kooperation mit British Thoracic Society</p> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: This guideline was issued in 2014 and sections of the guideline will be updated on a biennial basis. The evidence base for this guideline was synthesised in accordance with SIGN methodology. A systematic review of</p>

the literature was carried out using an explicit search strategy devised by a SIGN Evidence and Information Scientist. Databases searched include Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO and the Cochrane Library. Internet searches were carried out on various websites including the US National Guidelines Clearinghouse. The main searches were supplemented by material identified by individual members of the development group. Each of the selected papers was evaluated by two members of the group using standard SIGN methodological checklists before conclusions were considered as evidence.

Systematische Literaturrecherche in 2013 (erste Version aus 2003, seit 2008 jährliche Updates)

LoE	
1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 -	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies, high quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 -	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion
GoR	
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+
GOOD PRACTICE POINTS	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

Empfehlungen sind mit Literaturquellen versehen.

Pharmacological treatment

Siehe auch Abb. 2 im Anhang!

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

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

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

(Empfehlungsgrad D, keine Angabe zu LoE).

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

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

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

If a trial of an add-on treatment is ineffective, stop the drug (or in the case of increased dose of inhaled corticosteroid, reduce to the original dose). (Empfehlungsgrad: Good Practice Points)

Before proceeding to step 5, refer patients with inadequately controlled asthma, especially children, to specialist care. (Empfehlungsgrad: Good Practice Points)

There are no controlled trials indicating which of these is the best option, although the potential for side effects is greater with theophyllines and β_2 agonist tablets.

STEP 5: continuous or frequent use of oral steroids

For the small number of patients not controlled at step 4, use daily steroid tablets in the lowest dose providing adequate control. (Empfehlungsgrad: Good Practice Points)

The aim of treatment is to control asthma using the lowest possible doses of medication.

Some patients with very severe asthma not controlled at step 4 with high dose inhaled corticosteroids, and who have also been tried on or are still taking Long-acting β -agonists, leukotriene antagonists or theophyllines, require regular long term steroid tablets

Anti IgE monoclonal antibody

Omalizumab treatment should only be initiated in specialist centres with experience of evaluation and management of patients with severe and difficult asthma. (Empfehlungsgrad: Good Practice Points)

Omalizumab is a humanised monoclonal antibody which binds to circulating IgE, markedly reducing levels of free serum IgE. In adults and children over 6 years of age, it is licensed in the UK with the following indication; patients on high-dose inhaled steroids and long-acting β 2 agonists who have impaired lung function are symptomatic with frequent exacerbations, and have allergy as an important cause of their asthma. Omalizumab is given as a subcutaneous injection every two to four weeks depending on dose. The total IgE must be <1,300 international units (IU)/ml for children over six years of age. In adults and children >12 years, the licensed indication is a IgE up to 1,500 IU/ml but there is no published data to support its efficacy and safety above 700 IU/ml.

In a study in adults and children >12 years, there was a 19% reduction in asthma attacks requiring oral steroids which was non-significant. When corrected for imbalance in the asthma attack history at baseline, there was a 26% reduction in severe asthma attacks (0.91 on placebo v 0.68 on omalizumab over a 28 week period, p=0.042). This was associated with a significant 2.8% increase in FEV1 (p=0.043), a non-significant 0.5 puffs/day decrease in β 2 agonist use and 13% more patients having clinically meaningful improvement in health related quality of life compared with those taking placebo (60.8% v 47.8%, p=0.008). At IgE levels below 76 IU/ml the beneficial effect is reduced.⁴³⁸ (LoE: 1-)

Local skin reactions may occur. Anaphylaxis, presenting as bronchospasm, hypotension, syncope, urticaria, and/or angioedema of the throat or tongue has been reported to occur after administration of omalizumab. Anaphylaxis has occurred as early as the first dose, but has also occurred after one year. Due to risk of anaphylaxis, omalizumab should only be administered to patients in a healthcare setting under direct medical supervision.

Patients on oral steroids not previously tried on inhaled therapy

In adults, the recommended method of eliminating or reducing the dose of steroid tablets is inhaled steroids, at doses of up to 2,000 micrograms/day, if required. (Empfehlungsgrad A, LoE 1++)

There is a role for a trial of treatment with long-acting β 2 agonists, leukotriene receptor antagonists, and theophyllines for about six weeks. They should be stopped if no improvement in steroid dose, symptoms or lung function is detected. (Empfehlungsgrad D, keine Angabe zu LoE)

For patients who are on long term steroid tablets and have not been tried on adequate doses of inhaled medication an aim is to control the asthma using the lowest possible dose of oral steroid or, if possible, to stop long term steroid tablets completely.

Inhaled steroids are the most effective drug for decreasing requirement for long term steroid tablets.

There is limited evidence for the ability of long-acting β_2 agonists, theophyllines, or leukotriene receptor antagonists to decrease requirement for steroid tablets, but they may improve symptoms and pulmonary function

Difficult asthma

MONITORING AIRWAY RESPONSE

In patients with difficult asthma, consider monitoring induced sputum eosinophil counts to guide steroid treatment. (Empfehlungsgrad B, LoE: 1+, 1-, 3)

	Two randomised blinded controlled trials and one open randomised study have supported the use of titrating steroid treatment against sputum eosinophilia in adults with moderate to severe asthma, with greatest benefit seen in patients receiving higher doses of ICS therapy.(88, 90, 653)
--	---

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) am 12.04.2016

Suchschritt	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees
#2	asthma*:ti (Word variations have been searched)
#3	#1 or #2
#4	#3 Publication Year from 2011 to 2016, in Other Reviews and Technology Assessments

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 12.04.2016

Suchschritt	Suchfrage
#1	Search "asthma/therapy"[MeSH Major Topic]
#2	Search asthma*[Title]
#3	Search (((((((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR monotherap*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherap*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR treat*[Title/Abstract]) OR drug*[Title/Abstract])
#4	Search (#2 AND #3)
#5	Search (#1 OR #4)
#6	Search (#5 AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]))
#7	Search (#5 AND (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract)))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract])))))

#8	Search (#6 OR #7)
#9	Search (#6 OR #7) Filters: published in the last 5 years
#10	Search (#6 OR #7) Filters: Publication date from 2011/04/01 to 2016/04/12
#17	Search (#10 NOT #16)
#18	Search (#15 NOT #17)
#19	Search (#17 NOT #15)

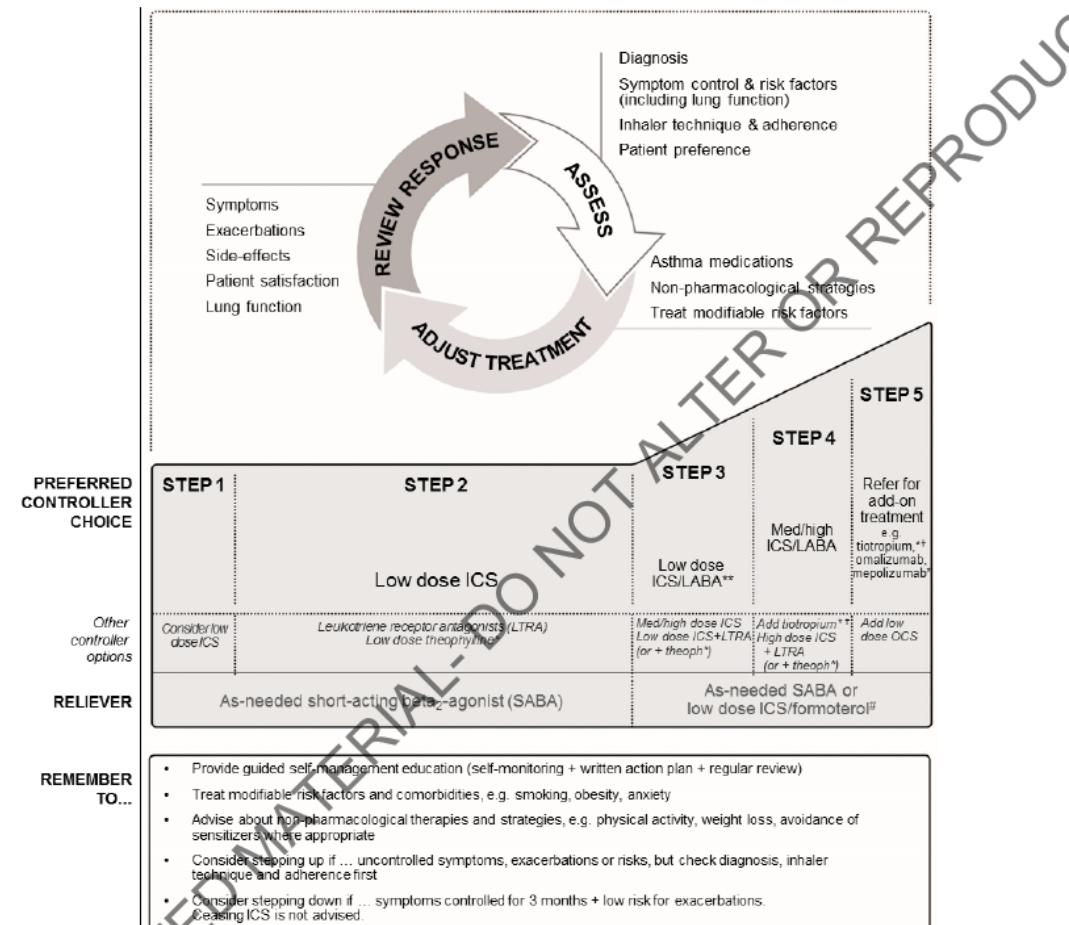
Leitlinien in Medline (PubMed) am 12.04.2016

Suchschritt	Suchfrage
#1	Search asthma[MeSH Major Topic]
#2	Search asthma*[Title]
#3	Search (#1 OR #2)
#4	Search (((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR ((guideline*[Title] OR recommendation*[Title]) NOT medline[sb]))
#5	Search (#3 AND #4)
#6	Search (#3 AND #4) Filters: Publication date from 2011/04/01 to 2016/04/12

Anhang:

Abbildung 1: Stepwise approach to control symptoms and minimize future risk, aus GINA 2016 [5]

Box 3-5. Stepwise approach to control symptoms and minimize future risk



ICS: inhaled corticosteroids; LABA: long-acting beta₂-agonist; med: medium dose; OCS: oral corticosteroids. See Box 3-6 (p.44) for low, medium and high doses of ICS for adults, adolescents and children 6–11 years. See Chapter 3 Part D (p.65) for management of exercise-induced bronchoconstriction.

* Not for children <12 years.

** For children 6–11 years, the preferred Step 3 treatment is medium dose ICS.

[†]Low-dose ICS/formoterol is the reliever medication for patients prescribed low dose budesonide/formoterol or low dose beclometasone/formoterol maintenance and reliever therapy.

[‡]Tiotropium by mist inhaler is an add-on treatment for patients with a history of exacerbations; it is not indicated in children <12 years.

Abbildung 2: Stufenschema aus SIGN 2014 [9]

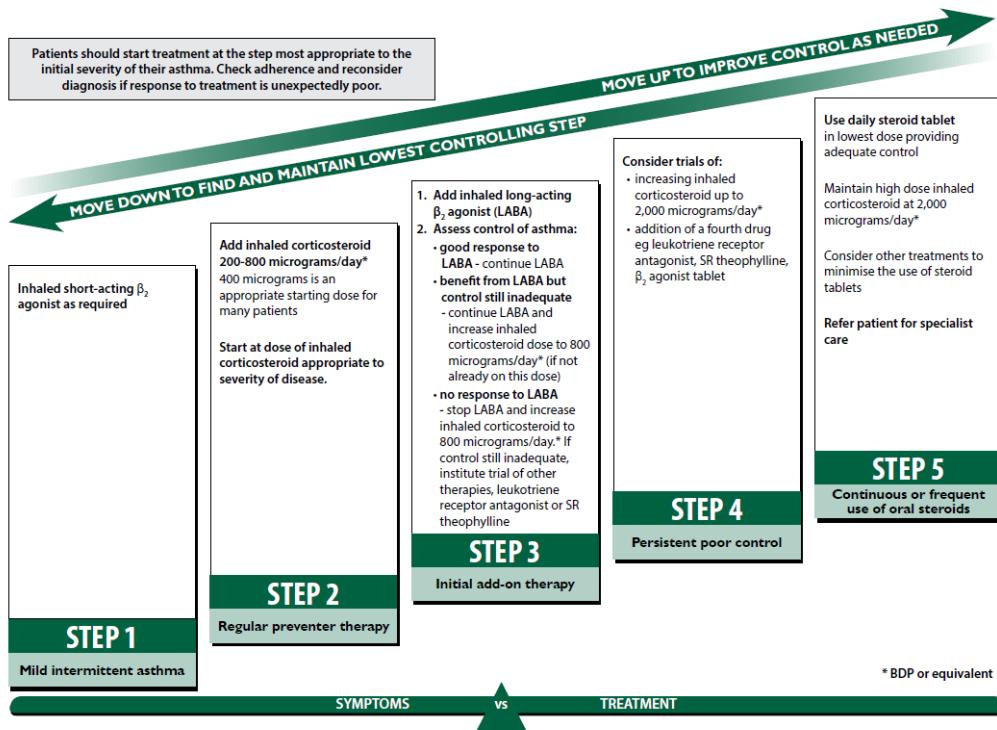


Figure 4: Summary of stepwise management in adults

Abbildung 3: Studiencharakteristika aus Liu Y et al., 2013 [7].

Author	Year	Study Design	No. of Subjects (MF)	Population	Mean age	Description of intervention and control arms	Outcomes	Treatment duration	Follow-up	Jadad's score
Leckie et al, 10	2000	Multi-center,double-blind, 24 (24/0)		Mild atopic asthma	28	One dose of mepolizumab 2.5 mg/kg or 10 mg/kg or placebo on day [†]	Blood and sputum eosinophils; FEV ₁ %; histamine PC ₂₀	One day	16-wk	3
Büttner,11	2003	Multi-centre double-blind, 19 (7/12)		Mild or moderate asthma	41	Mepolizumab 250 mg or 750 mg or placebo at intervals of 4 wk	Blood eosinophils;	3-mo	6-mo	2
Flood-Page PT et al, 12	2003	Two-center, double-blind, 24 (17/7) parallel		Mild atopc asthma	30	Three doses of mepolizumab 750 mg or placebo at intervals of 4 wks	Blood and bronchial eosinophils; FEV ₁ %; PEF; histamine PC ₂₀	8-wk	20-wk	3
Flood-Page P et al,13	2007	Multi-center,double-blind, 362 (140/202)		Moderate persistent asthma	38	Three doses of mepolizumab 250 or 750 mg, or placebo at intervals of 1 mo	Blood and sputum eosinophil; FEV ₁ ; PEF; symptom scores; and asthma exacerbation [‡] .	12-wk	20-wk	4
Nair et al,14	2009	Single-centre,double-blind, 20 (12/8) pilot study		Eosinophilic asthma	57	Five doses of mepolizumab 750 mg or placebo at intervals of 1 mo	Blood and sputum eosinophils; asthma exacerbations [‡] ; FEV ₁ .	16-wk	24-wk	5
Haldar et al, 15	2009	Single-center double-blind,parallel	61 (32/29)	Eosinophilic asthma with recurrent exacerbations	49	Twelve doses of mepolizumab 750 mg or placebo at intervals of 1 mo	Blood and sputum eosinophil; JACQ; AQOL; FEV ₁ ; histamine PC ₂₀ ; asthma exacerbations [§] .	50-wk	50-wk	4
Pavord et al,16	2012	Multi-center,double-blind,	621 (NR)	Eosinophilic asthma with recurrent exacerbation	49	Thirteen doses of mepolizumab 75 mg, 250 mg, or 750 mg placebo at intervals of 4 wks	Blood and sputum eosinophil; asthma exacerbations [‡] ; FEV ₁ ; JACQ scores; AQOL	52-wk	52-wk	5

*FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; PEF, peak expiratory flow; histamine PC₂₀, provocative concentration of histamine required to cause a 20% fall in FEV₁, asthma exacerbation rates; JACQ, Juniper Asthma Control Questionnaire; AQOL, the Asthma Quality of life Questionnaire; NR, not reported;

[†]An asthma exacerbation was defined as an acute worsening of asthma requiring additional treatment in excess of an increase in short-acting β₂-agonist.

[‡]Exacerbations were defined as increase in the daily dose of albuterol to control symptoms of chest tightness or as any one of the following: nocturnal or waking respiratory symptoms on two consecutive days, a decrease of more than 15% in the FEV₁, or a 2-point worsening in the Likert score.

[§]Exacerbations were defined as periods of deterioration in asthma control in subjects who had been treated with high-dose oral prednisolone for at least 5 days.

^{*}Exacerbations were defined as periods of deterioration in asthma control in subjects who had been treated with high-dose oral prednisolone for at least 5 days.

[†]Exacerbations defined as worsening of asthma requiring use of oral corticosteroids for 3 or more days, admission, or a visit to the emergency department-were corroborated by another measurement: decreased peak flow, 50% increase in rescue medication, increased frequency of nocturnal awakening due to asthma, or overall asthma symptom score of five for at least 2 of 3 successive days.

doi:10.1371/journal.pone.0059872.t001

Literatur:

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung: Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln, letzte Änderung in Kraft getreten am 05.03.2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 10.05.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-401/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2016-03-05.pdf.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis Omalizumab vom 11. November 2010 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2010. [Zugriff: 02.05.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1231/2010-11-11_AM.RL4_Omalizumab_BAnz.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V und Anlage IX - Festbetragsgruppenbildung Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35a Absatz 3 in Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V vom 20. März 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 02.05.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1947/2014-03-20_AM-RL-XII-IX_KombiGlucoIwBeta2_Sympathomimetika_G1S3_BAnz.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von Strukturierten Behandlungsprogrammen nach §137f Abs. 2 SGB V (DMP-Richtlinie/DMP-RL): in der Fassung vom 16. Februar 2012 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 18. Juli 2012 B3) in Kraft getreten am 19. Juli 2012; zuletzt geändert am 20. November 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 6. Januar 2015 B1) in Kraft getreten am 7. Januar 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 02.05.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-963/DMP-RL_2014-11-20_iK-2015-01-07.pdf.
5. **Global Initiative for Asthma (GINA).** Global strategy for asthma management and prevention (2016 update) [online]. Vancouver (USA): GINA; 2016. [Zugriff: 10.05.2016]. URL: <http://ginasthma.org/2016-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>.
6. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für das DMP Asthma bronchiale. Abschlussbericht; Auftrag: V12-03. Version 1.0 [online]. 26.11.2013. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 13.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 196). URL: https://www.iqwig.de/download/V12-03_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-das-DMP-Asthma.pdf.
7. **Liu Y, Zhang S, Li DW, Jiang SJ.** Efficacy of anti-interleukin-5 therapy with mepolizumab in patients with asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. PLoS One 2013;8(3):e59872.
8. **Powell C, Milan SJ, Dwan K, Bax L, Walters N.** Mepolizumab versus placebo for asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2015; (7):Cd010834. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010834.pub2/abstract>.

9. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), British Thoracic Society.**
British guideline on the management of asthma [online]. Oktober 2014. Edinburgh (GBR): SIGN; 2014. [Zugriff: 14.04.2016]. (SIGN; Band 141). URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN141.pdf>.