



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

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

**und**

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

**Vorgang: 2020-B-288 Tezepelumab**

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

**Tezepelumab**

**[Behandlung von schwerem unkontrolliertem Asthma ab 12 Jahren]**

**Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Anlage XII – Nutzenbewertung nach §35a SGB V:

- Mepolizumab (Beschluss vom 21. Juli 2016 sowie vom 22. März 2019)
- Reslizumab (Beschluss vom 6. Juli 2017)
- Benralizumab (Beschluss vom 2. August 2018)
- Dupilumab (Beschluss vom 20. Februar 2020)
- Indacaterol/Glycopyrronium/Mometason (Beschluss vom 4. Februar 2021)
- Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium (Beschluss vom 5. August 2021)

Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Anlage IV – Therapiehinweise:

- Omalizumab (Beschluss vom 17. Dezember 2015)

DMP-Richtlinie (DMP-RL): Asthma

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tezepelumab ATC-Code Handelsname®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Tezepelumab ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma (siehe Abschnitt 5.1). <i>Oder:</i> Tezepelumab ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert 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)

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Salmeterol R03AC12 Serevent®</p>	<p>Zur Langzeitbehandlung von Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen), wie z. B. Asthma bronchiale (anfallsweise auftretende Atemnot durch Atemwegsverkrampfung, insbesondere nächtliches Asthma), chronische Bronchitis und Blählung (Lungenemphysem).</p> <p>Gleichzeitig soll beim Asthma bronchiale eine regelmäßige Therapie mit entzündungshemmenden Arzneimitteln (inhalative und/ oder orale Kortikoide) sichergestellt werden, da Serevent kein Ersatz hierfür ist. Diese Behandlung mit Kortikoiden ist regelmäßig weiterzuführen.</p> <p><u>Warnhinweis:</u> Serevent Dosier-Aerosol und Serevent Diskus sollen nicht für die Akutbehandlung eines Asthmaanfalls eingesetzt werden. (FI Serevent® Dosier-Aerosol, Stand 02/2015)</p>
<p>Formoterol R03AC13 Formoterol CT®</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Symptomatische Langzeitbehandlung des chronischen mäßigen bis schweren Asthma bronchiale in Kombination mit einer entzündungshemmenden Dauertherapie (z. B. Kortikosteroide).</li> <li>- [...]</li> </ul> <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>
<p><b>Beta-2-Sympathomimetika (oral; kurz-, langwirkend)</b></p>	
<p>Terbutalin R03AC03 Aerodur Turbohaler®</p>	<p>Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen), wie z.B. Asthma bronchiale, chronische Bronchitis und Blählung (Lungenemphysem). (FI Aerodur Turbohaler, Stand 07/2015)</p>
<p>Salbutamol R03CC02 Salbubronch®</p>	<p>Verhütung und Behandlung von Atemwegserkrankungen bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Monaten, die mit einer Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur einhergehen (obstruktive Atemwegserkrankungen), wie z. B. bei Asthma bronchiale, chronischer Bronchitis und Blählung (Lungenemphysem).</p> <p>Hinweis SALBUBRONCH Elixier ist nur für Patienten, die nicht symptomorientiert mit inhalativen <math>\beta</math>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>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Bambuterol R03CC12 Bambec®</p>	<p>Verhütung und Behandlung von Atemwegserkrankungen, die mit einer Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur einhergehen (obstruktive Atemwegserkrankungen).</p> <p>Hinweis: Bambec ist nur für Patienten, die nicht symptomorientiert mit inhalativen Beta-2-Sympathomimetika behandelt werden können, geeignet. Bei Patienten mit Asthma bronchiale sollte eine Behandlung mit Bambuterol in Ergänzung zu einer entzündungshemmenden Dauertherapie, z. B. mit Glukokortikoiden zur Inhalation oder Leukotrien- Rezeptor-Antagonisten, erfolgen. (FI Bambec®, Stand 05/2016)</p>
<p>Clenbuterol R03CC13 Spiropent®</p>	<p>Symptomatische Behandlung chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen mit reversibler Atemwegsverengung, wie z. B. Asthma bronchiale oder chronisch obstruktive Bronchitis mit und ohne Emphysem.</p> <p>Hinweis Spiropent Tabletten sind nicht zur symptomorientierten Behandlung des akuten Asthmaanfalls geeignet. Eine Behandlung mit Spiropent Tabletten sollte in Ergänzung zu einer entzündungshemmenden Dauertherapie mit Kortikoiden oder anderen entzündungshemmend wirkenden Substanzen erfolgen. (FI Spiropent®, Stand 03/2014)</p>
<p>Clenbuterol/ Ambroxol R03CC63 Spasmo Mucosolvan Saft®</p>	<p>Akute und chronische Atemwegserkrankungen, die mit spastischen Verengungen, veränderter Sekretbildung und gestörtem Sekrettransport einhergehen, insbesondere spastische Bronchitiden, Emphysebronchitiden und Asthma bronchiale.</p> <p>Hinweis Spasmo-Mucosolvan Saft ist nicht zur symptomorientierten Behandlung des akuten Asthmaanfalls geeignet. Sofern eine Dauerbehandlung eines Asthma bronchiale mit Spasmo-Mucosolvan Saft erforderlich ist, soll stets eine begleitende antiinflammatorische Therapie (z. B. mit Kortikoiden) erfolgen. (FI Spasmo-Mucosolvan® Saft, Stand 03/2016)</p>
<p><b>Anticholinergika (inhalativ)</b></p>	
<p>Tiotropiumbromid R03BB04 Spiriva® Respimat®</p>	<p>[...] Spiriva Respimat ist indiziert als zusätzlicher dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator bei Patienten ab 6 Jahren mit schwerem Asthma, die im Vorjahr mindestens eine schwere Exazerbation erfahren haben (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). (FI Spiriva® Respimat®, Stand 10/2018)</p>

### Inhalative Corticosteroide (ICS)

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Beclometason R03BA01 Junik®	zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist, wie z.B. bei: Asthma bronchiale, chronisch obstruktiver Bronchitis [...] (FI Junik®, Stand 03/2013)
Budesonid R03BA02 BUDECORT®	Zur Behandlung persistierender Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist, wie z.B. bei: - Asthma bronchiale - Chronisch obstruktiver Bronchitis. (FI Budecort® 200 Novolizer®, Stand 06/2014)
Ciclesonid R03BA08 ALVESCO®	Zur Behandlung von persistierendem Asthma bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren).  (FI Alvesco®, Stand 04/2016)
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 07/2016)
Mometason R03BA07 ASMANEX®	Bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur regelmäßigen Behandlung, um anhaltendes Asthma bronchiale zu kontrollieren.  (FI ASMANEX® Twisthaler®, Stand 10/2014)

### Corticosteroide (systemisch, oral)

Prednisolon, Prednisolon ratiopharm®	[...] Asthma bronchiale (DS: c-a), gleichzeitig empfiehlt sich die Verabreichung von Bronchodilatoren. (FI Prednisolon-ratiopharm®, Stand 08/2010)
Prednison, Prednison ratiopharm®	[...] Asthma bronchiale (DS: c-a), gleichzeitig empfiehlt sich die Verabreichung von Bronchodilatoren. FI Prednison-ratiopharm®, Stand 09/2011)

### Weitere

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Theophyllin (systemisch) R03DA04 z.B. Theophyllin retard- ratiopharm®</p>	<p>Bronchospasmolytikum/Antiasthmatikum Behandlung und Verhütung von Atemnotzuständen aufgrund von Verengung der Atemwege (Bronchokonstriktion) bei Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale oder mittel- bis schwergradiger obstruktiver Atemwegserkrankung (z. B. chronische Bronchitis und Lungenemphysem). Hinweis: Es wird empfohlen die Dauertherapie dieser Erkrankungen mit Theophyllin in Kombination mit anderen die Bronchien erweiternden und entzündungshemmenden Arzneimitteln, wie z. B. lang wirksamen <math>\beta</math>-Sympathomimetika und Glukocortikoiden durchzuführen. Arzneimittel mit verzögerter Theophyllin- Freisetzung, wie Theophyllin retardratiopharm®, sind nicht zur Akutbehandlung des Status asthmaticus oder der akuten Bronchospastik bestimmt. Theophyllin sollte nicht als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von Asthma bei Kindern angewendet werden. (FI Theophyllin retard-ratiopharm®, Stand 04/2014)</p>
<p>Omalizumab R03DX05 Xolair®</p>	<p>Xolair wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (6 bis &lt; 12 Jahre). Die Behandlung mit Xolair sollte nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-(Immunglobulin E-) vermittelten Asthma ausgegangen werden kann (siehe Abschnitt 4.2). Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren: Xolair wird als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma angewendet, die einen positiven Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und sowohl eine reduzierte Lungenfunktion (FEV1 &lt; 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 07/2020)</p>
<p>Mepolizumab R03DX09 Nucala®</p>	<p>Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren (siehe Abschnitt 5.1). (FI Nucala , Stand 06/2021)</p>
<p>Reslizumab R03DX08 CINQAERO®</p>	<p>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). (FI CINQAERO, Stand 06/2021)</p>
<p>Benralizumab R03DX10</p>	<p>Fasenra ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus lang wirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist (siehe Abschnitt 5.1).</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Fasenra	(FI Fasenra, Stand 07/2021)
Dupilumab D11AH05 Dupixent	Dupixent ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), siehe Abschnitt 5.1, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist. (FI Dupixent, Stand 06/2021)
<b>Kombinationspräparate</b>	
Beclometason/ Formoterol R03AK08 Foster®	Foster ist angezeigt für die regelmäßige Behandlung von Asthma, bei der die Anwendung eines Kombinationsprodukts (von inhalativem Kortikosteroid und langwirksamem Beta-2-Agonisten) angezeigt ist: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und inhalativen schnellwirksamen Beta-2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind oder</li> <li>• Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten in Kombination bereits ausreichend eingestellt sind. (FI Foster, Stand 12/2016)</li> </ul>
Budesonid/ Formoterol R03AK07 DUORESP Spiromax®	DuoResp® Spiromax® wird nur bei Erwachsenen ab 18 Jahren angewendet. Zur regelmäßigen Behandlung von Asthma, bei der die Anwendung eines inhalativen Kortikosteroids und eines langwirksamen Beta-Agonisten in Kombination angezeigt ist: - bei Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und kurzwirksamen Beta-2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind, oder - bei Patienten, die bereits mit inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten in Kombination ausreichend eingestellt sind. (FI DuoResp® Spiromax®, Stand 07/2016)
Salmeterol/ Fluticason R03AK06 Viani®	Viani Diskus ist indiziert für die regelmäßige Behandlung von Asthma bronchiale, bei der die Anwendung von langwirksamem Beta2- Agonisten und inhalativem Kortikoid in Kombination angezeigt ist: – bei Patienten, die mit inhalativen Kortikoiden und kurzwirksamen Beta2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind oder – bei Patienten, die mit inhalativen Kortikoiden und langwirksamen Beta2-Agonisten ausreichend eingestellt sind. Hinweis: Die Stärke Viani 50 µg/100 µg ist nicht angezeigt bei Erwachsenen und Kindern mit schwerem Asthma bronchiale. (FI Viani®, Stand 04/2015)
Formoterol/ Fluticason R03AK11 FLUTIFORM®	Die Fixkombination aus Fluticason-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: - 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. (FI flutiform®, Stand 06/2015)



## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Vilanterol/ Fluticason R03AK10 Relvar® Ellipta®</p>	<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. Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und einer Bedarfsmedikation mit inhalativen kurzwirksamen Beta2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind. [...] (FI Relvar® Ellipta®, Stand 10/2016)</p>
<p>Ipratropium Fenoterol R03AL01 Berodual N®</p>	<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. Hinweis: Sofern eine Dauerbehandlung erforderlich ist, soll stets eine begleitende antiinflammatorische Therapie erfolgen. (FI Berodual®, Stand 10/2014)</p>
<p>Indacaterol/ Glycopyrronium/ Mometason R03AL12 ENERZAIR Breezhaler</p>	<p>Zur Erhaltungstherapie für die Behandlung von Asthma bei erwachsenen Patienten, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta2-Agonisten und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind.</p> <p>Anwendungsbeschränkungen Dieses Arzneimittel ist nicht zur Behandlung akuter Asthmasymptome einschließlich akuter Bronchospasmus-Anfälle einzusetzen; hierfür ist ein kurzwirksamer Bronchodilatator erforderlich. Eine vermehrte Anwendung von kurzwirksamen Bronchodilatoren zur Linderung von Symptomen deutet auf eine Verschlechterung und abnehmende Krankheitskontrolle hin und sollte Anlass zu einer ärztlichen Untersuchung geben.</p>
<p>Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium R03AL09 Trimbow</p>	<p>[...] <i>Asthma</i> Wirkstärke 87/5/9 µg: Zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem mitteldosierten inhalativen Kortikosteroid nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist. Wirkstärke 172/5/9 µg: Zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem hochdosierten inhalativen Kortikosteroid nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist.</p>

## Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-288 (Tezepelumab)

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 25. August 2021

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche .....	4
3 Ergebnisse .....	5
3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte .....	5
3.2 Cochrane Reviews .....	13
3.3 Systematische Reviews .....	13
3.4 Leitlinien .....	34
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	73
Referenzen .....	75
Anhang .....	78

## Abkürzungsverzeichnis

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

## 1 Indikation

Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma.

## 2 Systematische Recherche

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

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1488 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 30 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte

---

#### **G-BA, 2021 [11].**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/ Mometasonfuroat (Asthma); vom 04. Februar 2021

#### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 6. Mai 2019)**

Energair Breezhaler ist angezeigt als Erhaltungstherapie für die Behandlung von Asthma bei erwachsenen Patienten, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Erwachsene Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem LABA und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind:

Hochdosiertes ICS und LABA und LAMA

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

#### **G-BA, 2020 [16].**

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

#### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 6. Mai 2019)**

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von:

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

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

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

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

oder

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

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

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

---

#### **G-BA, 2019 [18].**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Mepolizumab (neues Anwendungsgebiet: Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Kindern und Jugendlichen im Alter von  $\geq 6$  bis  $< 18$  Jahren); vom 22. März 2019

#### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27.08.2018)**

Nucala® ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Kinder und Jugendliche im Alter von  $\geq 6$  bis  $< 18$  Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma:

Fortführung der optimierten Therapie des schweren Asthmas nach Stufe 5 der NVL Asthma 2018 und zusätzlich eine Eskalation mit Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind.

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

## **G-BA, 2018 [14].**

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

### **Anwendungsgebiet**

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

### **Vergleichstherapie**

eine patientenindividuelle Therapieeskalation:

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

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

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

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

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

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

---

## **G-BA, 2018 [15].**

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

### **Anwendungsgebiet**

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



### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

eine patientenindividuelle Therapieeskalation:

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

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

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

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

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

---

### **G-BA, 2018 [17].**

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

### **Anwendungsgebiet**

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

### **Vergleichstherapie**

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

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

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

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

---

**G-BA, 2020 [13] i.V.m. G-BA, 2015 [10].**

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

**Zugelassene Anwendungsgebiete**

Omalizumab ist zugelassen als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei:

Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren)

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

2. Kindern (6 bis < 12 Jahre)

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

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise:

Der Therapiehinweis bezieht sich ausschließlich auf die Indikation Asthma bronchiale.

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

- schweres persistierendes allergisches Asthma,
- reduzierte Lungenfunktion ( $FEV_1 < 80\%$ ),
- positiver Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes und vom Patienten nicht vermeidbares Aeroallergen,
- das Asthma ist IgE-vermittelt mit IgE-Werten zwischen  $\geq 76$  und  $\leq 1500$  I.E./ml vor Beginn der Behandlung,

- häufige dokumentierte Symptome während des Tages oder nächtliches Erwachen,
- trotz täglicher Therapie mit hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden (entsprechend > 1000 µg pro Tag Beclometason oder Äquivalent) und mindestens einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten als Kontroller traten
  - in den letzten 12 Monaten mindestens zwei unabhängige, dokumentierte schwere Asthmaexazerbationen, die mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wurden, oder
  - eine Exazerbation, die systemische Kortikosteroidgabe notwendig machte und zur Krankenhausaufnahme bzw. Notfallbehandlung führte, auf.
- das Körpergewicht liegt innerhalb der Grenzen der Dosierungstabelle also  $\geq 20$  kg und  $\leq 150$  kg.
- Nichtraucher

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

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

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

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

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

[...]

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

in Hinsicht auf die Rate der Asthmaexazerbationen. Bei der Therapieentscheidung ist auch die mangelnde Konsistenz der Ergebnisse zu berücksichtigen (siehe Abschnitt Wirksamkeit, Jugendliche und Erwachsene).

40 % der in die Hauptstudie (Lanier 2009) aufgenommenen Kinder hatten eine der Zulassung entsprechende Indikation für die Therapie mit Omalizumab. Der primäre Endpunkt, Rate der Exazerbationen, wurde erreicht; allerdings findet sich für eine Vielzahl von weiteren vom primären Endpunkt klinisch differierend definierten sekundären Zielgrößen, die auch als klinisch relevant einzuschätzen sind, keine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo, so dass die Ergebnisse hinsichtlich der tatsächlichen klinischen Überlegenheit und Relevanz hinterfragt werden können (siehe Abschnitt Wirksamkeit, Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahren).

---

## **G-BA, 2021 [12].**

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

### **Fazit**

#### 1.5.8.1 Dauertherapie bei Erwachsenen

Vorrangig sollen zur Dauertherapie die folgenden Wirkstoffgruppen verwendet werden:

##### 1. Basistherapie

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

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

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

#### 1.5.8.2 Dauertherapie bis zum vollendeten 18. Lebensjahr

Vorrangig sollen zur Dauertherapie die folgenden Wirkstoffgruppen verwendet werden:

##### 1. Basistherapie

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

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

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

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

Bei der Verordnung sind die altersabhängigen Zulassungseinschränkungen zu berücksichtigen.

### 3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Review identifiziert.

### 3.3 Systematische Reviews

---

**Rogliani P et al., 2021 [26].**

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

#### **Fragestellung**

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

#### **Methodik**

##### Population:

- symptomatic patients suffering from uncontrolled asthma

##### Intervention:

- any triple combination therapy in asthma

##### Komparator:

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

##### Endpunkte:

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

##### Recherche/Suchzeitraum:

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

##### Qualitätsbewertung der Studien:

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

quality of evidence was assessed for the primary endpoint via GRADE

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

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

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



### Charakteristika der Population:

- Symptomatic or uncontrolled asthma
- Study characteristics (siehe Anhang)

### Qualität der Studien:

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

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

Judgement  
 Some concerns  
 Low

### Studienergebnisse:

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

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

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

---

### **Agache I et al., 2020 [1].**

Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma.

Siehe auch [2]; [3]

### **Fragestellung**

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

### **Methodik**

#### Population:

- patients with uncontrolled severe asthma

#### Intervention:

- benralizumab, dupilumab, omalizumab, mepolizumab and reslizumab

#### Komparator:

- standard of care/placebo

#### Endpunkte:

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



#### Recherche/Suchzeitraum:

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

#### Qualitätsbewertung der Studien:

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

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Twenty-eight publications from 19 RCTs were evaluated.
- These included three RCTs for benralizumab<sup>39-41</sup>; three for dupilumab<sup>42-44</sup>; three for mepolizumab<sup>45-47</sup>; five for omalizumab<sup>48-51</sup>; and five for reslizumab.

##### Charakteristika der Population:

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

##### Qualität der Studien:

The systematic review included only English language articles; however, the risk of selection bias is probably small because we screened previous systematic reviews and the GDG included several international experts in the field; thus, the possibility of missing results from non-English articles is unlikely. We did not include observational studies that could have been informative for some of the outcomes with low or very low-quality evidence from RCTs (eg serious AE).

##### Studienergebnisse (siehe Anhang):

- Severe asthma exacerbation rate
  - The annualized exacerbation rates were reported in three benralizumab trials,<sup>39-41</sup> three dupilumab trials,<sup>42-44</sup> three mepolizumab trials,<sup>45-47</sup> three omalizumab trials<sup>48,50,51</sup> and five reslizumab trials.<sup>52-55</sup> All biologicals reduced asthma exacerbations rate compared to standard of care with high certainty of evidence: benralizumab IRR 0.53; 95% CI 0.39 to 0.72; dupilumab IRR 0.44; 95% CI 0.32 to 0.59; mepolizumab IRR 0.49 95% CI 0.38 to 0.66; omalizumab IRR 0.56; 95% CI 0.40 to 0.77; and reslizumab IRR 0.46; 95% CI 0.37 to 0.58.
- Asthma control
  - The change in asthma control following biologicals addition was evaluated using Asthma Control Questionnaires (ACQ) scores and the Total Asthma Symptoms Scores (TASS). Dupilumab, omalizumab and mepolizumab probably improve asthma control with moderate certainty of evidence: dupilumab (ACQ-5) MD -0.48; 95% -0.88 to -0.09 42-44; omalizumab (TASS) MD -0.16; 95% -0.51 to 0.19 48-51 and mepolizumab (ACQ-5) MD -0.43; 95% CI -0.56 to -0.31.45-47 Nevertheless, none of the biologicals showed an improvement above the MID threshold of 0.5.
- Quality of life
  - QoL was reported in three benralizumab trials 39-41; two dupilumab trials<sup>42,43</sup>; three mepolizumab trials<sup>45-47</sup>; one omalizumab trial 48 and three reslizumab trials.<sup>53-55</sup> Changes in QoL were evaluated using the Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) for all biologicals, except for mepolizumab that used the St.

George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) score. All the addition of all biologicals improved QoL with moderate to high certainty, although below the MID: benralizumab MD + 0.23 (95% CI 0.11 to 0.36); dupilumab MD + 0.42 (95% CI + 0.25 to + 0.59); mepolizumab (SGRQ) MD -7.14 (95% CI -9.07 to -5.21); omalizumab MD + 0.13 (95% CI +0.11 to +0.37); and reslizumab MD + 0.17 (95% CI +0.08 to +0.25).

- Safety
  - Drug-related AE were assessed in two trials for benralizumab,40,41 one trial for dupilumab,42 three mepolizumab trials,45-47 one trial for omalizumab 48 and three trials for reslizumab.52,53,55 For mepolizumab, there is an increased likelihood of drug-related AE (RR 1.35; 95% CI 1.01 to 1.80; high certainty of evidence). Benralizumab and reslizumab probably increases drug-related AE (moderate certainty of evidence): benralizumab RR 1.41, 95% CI 0.87 to 2.27; reslizumab RR 1.18, 95% CI 0.89 to 1.56. For dupilumab and omalizumab, the RR is rather small: dupilumab RR of 1.00, 95% CI 0.88 to 1.13; and omalizumab RR 1.01, 95% CI 0.91 to 1.1.
  - There is low to very low certainty of evidence that drug-related serious AE may increase with the use of dupilumab RR 1.46 (95% 0.60 to 3.54) and reslizumab RR 4.71 (95% 0.54 to 41.31). For benralizumab and mepolizumab, results are inconclusive: benralizumab RR 0.56 (95% CI 0.22 to 1.44) and mepolizumab RR 0.98 (95% CI 0.06 to 15.63). Data were not fully reported in all trials; thus, the certainty of evidence was downgraded due to the low number of events.
- Reduction in oral corticosteroids use
  - Benralizumab, dupilumab and mepolizumab showed with high certainty of evidence, a reduction in daily OCS: benralizumab >50% (RR 1.76, 95%CI 1.26 to 2.47); dupilumab 29.4% (95% CI 43.2 lower to 15.57 lower); and mepolizumab >50% (RR 1.61; 95%CI 1.07-2.41).41,44,46 Mepolizumab showed a reduction in OCS to 5mg/day or less (crude RR 1.71; 95%CI 1.11 to 2.55, P = .01) and a reduction of 100% in daily OCS (crude RR 1.91; 95% CI 0.69 to 5.30, P = .2) compared to placebo.
- Reduction of rescue medication use
  - This end point was assessed only for mepolizumab and showed no clinically significant reduction in the daily use of rescue medication after 24 weeks (MD—0.1 puffs/day; CI 95% -0.35 to 0.15).45
- Lung function - FEV<sub>1</sub>
  - The change from baseline of FEV<sub>1</sub> was assessed for benralizumab,39-41 mepolizumab,45-47 omalizumab 48 and reslizumab.52-55 Compared to standard of care, there was an increase in FEV<sub>1</sub>, but below the MID agreed by the GDG (moderate certainty of evidence): benralizumab MD + 140mL (95% CI +90 to +190); mepolizumab MD + 110.9 mL (95% CI +58.91 to +162.89), reslizumab MD + 141.82 mL (95% CI +89.23 to +194.41); and omalizumab mean percentage change + 3.7% (95% CI 2.1% to 9.5%). There is low certainty of evidence that for patients with baseline eosinophils ≥300 cells/μL dupilumab may increase FEV1 compared to standard of care [MD + 180 mL (95% CI 110 to 250)].

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Our systematic review of efficacy shows high certainty for reducing the rate of severe asthma exacerbations for all the biologicals evaluated (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) as add-on treatment for patients with severe uncontrolled eosinophilic asthma. The certainty is moderate for improving asthma control, QoL and lung function (FEV<sub>1</sub>) improvement, not reaching the MID. Only benralizumab,

dupilumab and mepolizumab provided data about the use of OCS, showing a reduction in the daily dose of OCS compared to standard of care (high certainty of evidence).

#### *Kommentare zum Review*

- There are several limitations: The basal exacerbation rate was used to estimate the absolute benefit for each drug/analysis. However, we did not perform a subgroup or sensitivity analysis based on that variable (basal exacerbation rate), as it was not predefined or requested in the protocol or during the systematic review.
- Interessenskonflikte wurden von den Autoren offengelegt. Es bestand zum Teil Funding durch die Industrie.
- Siehe auch Ramonell RP et al., 2020 [25]

---

### **Henriksen DP et al., 2018 [20]**

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

#### **Fragestellung**

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

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

#### **Methodik**

##### Population:

- Patients  $\geq 18$  years of age with severe, eosinophilic asthma.

##### Intervention:

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

##### Komparator:

- Placebo on top of standard care.

##### Endpunkte:

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

##### Recherche/Suchzeitraum:

- on 15 June 2017 in MEDLINE and Embase

#### Qualitätsbewertung der Studien:

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

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

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

##### Charakteristika der Population:

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

##### Qualität der Studien:

- Siehe GRADE Bewertung der Ergebnisse

##### Studienergebnisse:

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

- Reslizumab. Two RCTs reported in the same paper were included comprising 953 patients. The relative improvement was 1.36 (95% CI 1.22; 1.52) on the percentage of patients experiencing 0 exacerbations in favour of the anti-IL-5 group. The heterogeneity was considered low ( $I^2 = 0$ ,  $p = 0.99$ ).
- Oral corticosteroid (OCS) treatment
  - Median reduction and percentage of patients who experienced  $\geq 50\%$  reduction of OCS. A single randomised study ( $n = 135$ ) of mepolizumab was included for further analysis, which showed a median reduction of OCS of 50% (95% CI 20; 75) compared to a 0% (95% CI -20; 33.3) reduction in the placebo group. Due to the lack of statistical evaluation of the average reduction in OCS between mepolizumab and placebo, it was not possible to assess the predefined MCID of 20%. Instead, we assessed the percentage of patients, who experienced  $\geq 50\%$  reduction in OCS treatment. The relative difference was 1.61 (95% CI 1.07; 2.41) in favour of mepolizumab (22/66 in the placebo group experienced a  $\geq 50\%$  reduction in OCS compared to 37/69 in the mepolizumab group). We calculated an absolute effect of 20.3%- points (95% CI 2.3; 47.0), which was larger than the defined MCID of 10 percentage points. The quality of evidence was considered low.
  - Percentage of patients who were discontinued OCS.
    - In the mepolizumab group, 10 out of 69 patients were discontinued OCS, whereas 5 out of 66 were discontinued OCS in the placebo group, which accounted for a relative difference of 1.91 (95% CI 0.69; 5.30) in favour of the mepolizumab group. This yielded a 6.9% (95% CI -2.3; 32.6%) in favour of mepolizumab. The quality of evidence was considered low. We found no studies on the reduction in OCS when using reslizumab. The quality of evidence was considered low.
  - Lung Function: Nine randomised trials of 3160 patients were included in the meta-analysis (four regarding mepolizumab, and five regarding reslizumab [26–29]). No studies presented the number of patients experiencing the MCID of 200 mL in forced expiratory volume (FEV1). We found an absolute difference of FEV1 of 112.93 ml (95% CI 82.44; 143.31) in favour of the anti-IL-5 treatment compared to placebo, which is below the minimal clinically important difference. We found no significant heterogeneity ( $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.44$ ). The quality of evidence was considered moderate.
  - Asthma Control: Nine studies of 3165 patients were included; four mepolizumab studies (three using Asthma Control Questionnaire [ACQ]5, and one ACQ6), and reslizumab studies (all used ACQ7). We pooled the results from the different ACQ versions in the meta-analysis and found a change of -0.29 points (95% CI -0.36; -0.23) in the anti-IL-5 group compared to placebo, which was below the minimal clinically important effect of 0.5 points. No significant heterogeneity was observed ( $I^2 = 6\%$ ,  $p = 0.38$ ). The quality of evidence was considered low.
  - Quality of Life: We included four studies using the Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ): one mepolizumab study and three reslizumab studies. Further three studies were included, which used SGRQ, in which the MCID is 4 points, which gave a total of 2562 included patients. We pooled all the results by recalculating the scores to SMD and found a significant improvement of quality of life among patients in the anti-IL-5 group compared to the placebo group (SMD 0.32 [95% CI 0.22; 0.43]). We thereafter backtransformed the SMD to AQLQ points by assuming a SD of 1 (the SD was observed to be 0.88–1.12), which showed an improvement of 0.32 (95% CI 0.22; 0.43) in the anti-IL-5 group compared to placebo that was below the MCID of a 0.5 point improvement. Moderate heterogeneity ( $I^2 = 43\%$ ) was observed, but this was not significant ( $p = 0.12$ ). The quality of evidence was considered low.

- Dropout Rate: We included nine studies of 3201 patients (four regarding mepolizumab, and five regarding reslizumab), and found a larger dropout rate in the placebo group compared to the anti-IL-5 group (relative risk reduction of 0.85 [95% CI 0.69; 1.05]). Recalculated to absolute values, we found -2.3%-point (95% CI -4.7;-0.7) difference in dropout in the anti-IL-5 group compared to the placebo group, which was below the MCID of 10%. We found no significant heterogeneity ( $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.28$ ). The quality of evidence was considered moderate.
- SAE: We included nine studies of 3193 patients (four regarding mepolizumab, and five regarding reslizumab), and found an increased risk of SAE in the placebo group compared to the anti-IL-5 group with a relative risk reduction of 0.73 [95% CI 0.57; 0.92] in favour of the anti-IL-5 group. This was recalculated to an absolute value of -2.4%-points (95% CI -0.7; -3.8). The effect estimate was not greater than that MCID of  $\pm 5\%$  points. The effect was positive for anti-IL-5 treatment and therefore it did not imply a negative impact on the assessment of the medicines. We found no significant heterogeneity ( $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.67$ ). The quality of evidence was considered moderate.

#### Comparison of the effect of mepolizumab and reslizumab

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

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Mepolizumab and reslizumab provide significant and clinically relevant improvement in exacerbation rate and OCS reduction, whereas improvement in FEV<sub>1</sub>, asthma control, and asthma-related quality of life is below MCIDs. Indirect inter-study comparisons revealed no differences between the anti-IL-5 drugs in efficacy or safety measures, whilst differences in OCS reduction could not be investigated due to the lack of reslizumab studies with this outcome. Neither of the available studies incorporated novel standards of systematic assessment of difficult-to-treat asthma prior to onset of treatment. To optimise use of healthcare resources, an increasing focus on systematic assessment to differentiate difficult-to-treat asthma from severe asthma before commencing biological agents is developing.

#### *Kommentare zum Review*

- Siehe auch: Yan K et al., 2019 [30].

---

#### **Busse W et al., 2019 [7].**

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

#### **Fragestellung**

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

#### **Methodik**

##### Population:

- patients with SEA aged 12 years or greater

Intervention:

- mepolizumab, reslizumab, benralizumab

Komparator:

- Placebo als Brückenkomparator

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Primary data source for this ITC was the published Cochrane by Farne et al. [9] . Additional search on January 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Vermutlich analog Cochrane Publikation [9].

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=11

Charakteristika der Population:

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

	Mepolizumab studies				Reslizumab studies	
	MENZA (n = 576)*		MUSCA (n = 551)		Castro et al, 2011 (n = 106)	
	MEPO, 100 mg SC	PBO	MEPO, 100 mg SC	PBO	RESLI, 3 mg/kg Q4W	PBO
Treatment allocation, no.	194	191	274	277	53	53
Age (y), mean	51	49	49.8	52.1	44.9	45.8
Female sex, no. (%)	116 (60)	107 (56)	149 (54)	176 (64)	34 (64)	29 (55)
Baseline prebronchodilator FEV <sub>1</sub>						
L, mean (SD)	1.73 (0.66)	1.86 (0.63)	1.8 (0.6)	1.7 (0.6)	2.1 (0.60)	2.3 (0.75)
Percent predicted, mean (SD)§	59.3 (17.5)	62.4 (18.1)	55.5 (14.4)	55.2 (14.6)	66.0 (15.2)	69.3 (16.4)
Baseline ACQ score, mean (SD)	2.26 (1.27)	2.28 (1.19)	2.2 (1.1)	2.2 (1.2)	2.8 (0.79)	2.5 (0.73)
Blood eosinophil count, mean cells/μL	290**	320**	300**	350**	500†	500†
Mean (SD) no. of exacerbations in 12 mo before screening	3.8 (2.7)††	3.6 (2.80)††	2.9 (1.9)	2.7 (1.5)	NA	NA
Patients experiencing ≥1 exacerbation in 12 mo before baseline, no. (%)	33 (17)‡‡	35 (18)‡‡	87 (32)§§	92 (33)§§	NA	NA

*BENRA*, Benralizumab; *ICS*, inhaled corticosteroid; *LABA*, long-acting β<sub>2</sub>-agonist; *MEPO*, mepolizumab; *NA*, data not available; *PBO*, placebo; *RESLI*, reslizumab; *SC*, subcutaneous.

\*Remaining patients received unlicensed doses or regimens (75 mg of mepolizumab administered intravenously, 0.3 mg/kg reslizumab, or benralizumab Q4W) and were therefore not included in the analysis.

†Median reported.

‡No SD data are available.

§Spirometric equations used to calculate percent predicted FEV<sub>1</sub> were not provided in the respective publications.

||ACQ-5.

¶ACQ-7.

‡ACQ-6.

\*\*Geometric mean reported.

††Severe exacerbations.

‡‡Exacerbations requiring hospitalization.

**TABLE II. (Continued)**

Reslizumab studies								Benralizumab studies (patients receiving high-dose ICSs plus LABAs, with baseline blood eosinophil counts ≥300 cells/μL)			
NCT01270464 (n = 315)*		NCT01508936 (n = 496)		NCT01287039 (n = 489)		NCT01285323 (n = 464)		SIROCCO (n = 809)*		CALIMA (n = 728)*	
RESLI, 3 mg/kg Q4W	PBO	RESLI, 3 mg/kg Q4W	PBO	RESLI, 3 mg/kg Q4W	PBO	RESLI, 3 mg/kg Q4W	PBO	BENRA, 30 mg Q8W	PBO	BENRA, 30 mg Q8W	PBO
106	105	398	98	245	244	232	232	267	267	239	248
43.0	44.2	44.9	45.1	49†	48†	48†	48†	47.6	48.6	49.6	48.5
61 (58)	62 (59)	261 (66)	54 (55)	142 (58)	161 (66)	144 (62)	150 (65)	174 (65)	180 (67)	138 (58)	145 (58)
2.19‡	2.22‡	2.10‡	2.18‡	1.89 (0.73)	1.93 (0.80)	2.13 (0.78)	2.00 (0.67)	1.66 (0.57)	1.65 (0.58)	1.76 (0.62)	1.82 (0.65)
70.4‡	71.1‡	66.8‡	66.5‡	63.6 (18.6)	65.0 (19.8)	70.4 (21.0)	68.0 (18.9)	55.5 (14.6)	56.4 (14.6)	57.0 (14.2)	58.2 (13.9)
2.59‡¶	2.47‡¶	2.56¶	2.56¶	2.66 (0.85)¶	2.76 (0.88)¶	2.57 (0.89)¶	2.61 (0.79)¶	2.81 (0.89)#	2.90 (0.95)#	2.80 (0.95)#	2.75 (0.94)#
592	601	281	277	696	624	610	688	500†	500†	500†	510†
NA	NA	NA	NA	1.9 (1.6)	2.1 (2.3)	1.9 (1.6)	2.0 (1.8)	2.8 (1.5)‡‡	3.1 (2.0)‡‡	2.7 (1.3)‡‡	2.8 (1.7)‡‡
NA (57)	NA (54)	166 (42)	37 (38)	NA	NA	NA	NA	71 (27%)‡‡	67 (25%)‡‡	43 (18%)‡‡	44 (18%)‡‡

### Qualität der Studien:

- K.A.

### Studienergebnisse:

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



- Benralizumab significantly improved lung function versus reslizumab in the 400 cells/mL or greater subgroup (P 5.025).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

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

---

### **Casale TB et al., 2019 [8].**

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

#### **Fragestellung**

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

#### **Methodik**

##### Population:

- Patients with severe eosinophilic asthma

##### Intervention:

- Reslizumab (in addition to best standard of care)

##### Komparator:

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

##### Endpunkte:

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

##### Recherche/Suchzeitraum:

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

##### Qualitätsbewertung der Studien:

Quality criteria published by the Centre for Reviews and Dissemination

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

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

### Charakteristika der Population:

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

### Qualität der Studien:

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

### Studienergebnisse:

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

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

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

SUCRA, Surface under the cumulative ranking.

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

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

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

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

---

### **Meng JF et al., 2019 [22].**

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

#### **Fragestellung**

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

#### **Methodik**

##### Population:

- patients with moderate-to-severe asthma

##### Intervention:

- tiotropium

##### Komparator:

- standard therapy or ICS or LABA

##### Endpunkte:

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

##### Recherche/Suchzeitraum:

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

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Score

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

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

### Charakteristika der Population:

The basic characteristics description of included studies.

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

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

### Qualität der Studien:

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

### Studienergebnisse:

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

difference in the incidence of serious AE was found between the two groups (RR: 1.08, 95%CI: 0.77–1.52)

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Considering the limitation of number among included studies based on earlier meta-analyses, we conduct a new and more comprehensive meta-analysis to further explore the accurate efficacy of tiotropium in treating moderate-to-severe asthma. Based on the available evidence, tiotropium could increase morning PEF, evening PEF, peak FEV and trough FEV vs the control group based on high-quality RCTs. Besides, there was no significant difference in peak FVC, trough FVC, AE and serious AE between the 2 groups. Given that there was no significant publication bias and the main Jadad score of included studies was 5.43, high quality of all the included studies should be confirmed. Furthermore high-quality, larger-sample RCTs are warranted to gather more solid evidence of the safety profile of tiotropium in clinical practice.

### *Kommentare zum Review*

- siehe auch Murphy KR et al., 2020 [23]

---

### **Bourdin A et al., 2018 [4].**

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

#### **Fragestellung**

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

#### **Methodik**

##### Population:

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

##### Intervention/Komparator

- Indirekter Vergleich
  - IL-5R $\alpha$ /anti-IL-5 treatments with placebo

##### Endpunkte:

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

##### Recherche/Suchzeitraum:

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

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- risk of bias was assessed using a NICE checklist

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

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

### Charakteristika der Population:

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

Study characteristics	Benralizumab		Mepolizumab		Reslizumab	
	SIROCCO [3]	CALIMA [5]	MENSA [16]	DREAM [18]	Study 3082 [26]	Study 3083 [26]
<b>Publication type</b>	Journal and CSR	Journal and CSR	Journal and CSR	Journal and CSR	Journal	Journal
<b>Interventions</b>	Benralizumab 30 mg Q4W SC	Benralizumab 30 mg Q4W SC	Mepolizumab 75 mg Q4W IV	Mepolizumab 75 mg Q4W IV	Reslizumab 3.0 mg/kg IV	Reslizumab 3.0 mg/kg IV
	Benralizumab 30 mg Q8W SC	Benralizumab 30 mg Q8W SC	Mepolizumab 100 mg Q4W SC	Mepolizumab 250 mg Q4W IV	Placebo	Placebo
	Placebo	Placebo	Placebo	Mepolizumab 750 mg Q4W IV	-	-
	-	-	-	Placebo	-	-
<b>Phase</b>	III	III	III	IIb	III	III
<b>Sample size</b>	1205 (805) <sup>a</sup>	1306 (734) <sup>a</sup>	580	308	489	464
<b>Method of randomisation</b>	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate	Adequate
<b>Blinding status</b>	Double-blind	Double-blind	Double-blind	Double-blind	Double-blind	Double-blind
<b>Treatment duration</b>	48 weeks	56 weeks	32 weeks	52 weeks	52 weeks	52 weeks
<b>Primary outcome</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Annual rate ratio of asthma exacerbations for patients receiving high-dose ICS + LABA vs placebo with baseline blood EOS <math>\geq 300</math> cells/<math>\mu</math>L</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Annual rate ratio of asthma exacerbations for patients receiving high-dose ICS + LABA vs placebo with baseline blood EOS <math>\geq 300</math> cells/<math>\mu</math>L</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate of clinically significant exacerbations</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate of clinically significant exacerbations</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• The frequency of clinical asthma exacerbations per patient during the 52 week treatment period, with events adjudicated by an independent review committee</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• The frequency of clinical asthma exacerbations per patient during the 52 week treatment period, with events adjudicated by an independent review committee</li> </ul>

The highlighted cells indicate differences across the trials.

<sup>a</sup>Number in parenthesis represents patients for benralizumab Q8W and placebo arms.

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

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

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

### Qualität der Studien:

- “Only phase 3 studies were included“

### Studienergebnisse:

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

### Anmerkung/Fazit der Autoren

MAIC is an accepted method for comparing treatments in lieu of head-to-head trials and is less subject to biases than standard ITC. To our knowledge, this is the first MAIC comparing monoclonal antibodies for the treatment of severe asthma. The MAIC demonstrated that, after adjustment for baseline population characteristics that differed across benralizumab versus mepolizumab trials, reductions in asthma exacerbation rates were similar, and improvements in FEV<sub>1</sub> were slightly better but not statistically significant at all time points tested. Comparisons with reslizumab could not be performed because of insufficient ESS.

### Sobieraj DM et al., 2018 [28].

Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting Muscarinic Antagonists with Asthma Control in Patients With Uncontrolled, Persistent Asthma.

Siehe auch: **Sobieraj DM et al., 2018 [29].**

## **Fragestellung**

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

## **Methodik**

### Population:

- patients 12 years and older with uncontrolled, persistent asthma

### Intervention vs Komparator:

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

### Endpunkte:

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

### Recherche/Suchzeitraum:

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

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's Risk of Bias Tool for RCTs

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 15 RCTs (n=7122)

### Charakteristika der Population:

- All trials enrolled adults 18 years or older with the exception of 2 trials<sup>22,28</sup> that were exclusively focused on children and adolescents aged 12 to 17 years.
- Sample sizes for individual studies ranged from 210 to 29 to 1071 participants.<sup>18</sup> Eight RCTs compared LAMA vs placebo as add-on therapy to inhaled corticosteroids.<sup>17-22,29</sup>
- Five of these trials<sup>17-19,29</sup> also included a LABA group and were also used to evaluate the effect of LAMA vs LABA as add-on therapy to inhaled corticosteroids. An additional 3 trials<sup>23-25</sup> compared LAMA with another controller, including LABA, doxofylline, and montelukast. Four RCTs evaluated triple therapy vs inhaled corticosteroids and LABA. Trials ranged from 15 days<sup>19</sup> to 18 months<sup>25</sup> in duration.



- Trials included in this systematic review defined uncontrolled asthma based on the ACQ score. However, this is only 1 of many criteria recommended for assessment.<sup>1</sup> Likewise, although all patients were considered to have persistent asthma given their use of inhaled corticosteroids maintenance therapy, whether patients had mild, moderate, or severe persistent asthma was left to the reporting of the study authors.

#### Qualität der Studien:

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

#### **Studienergebnisse:**

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

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

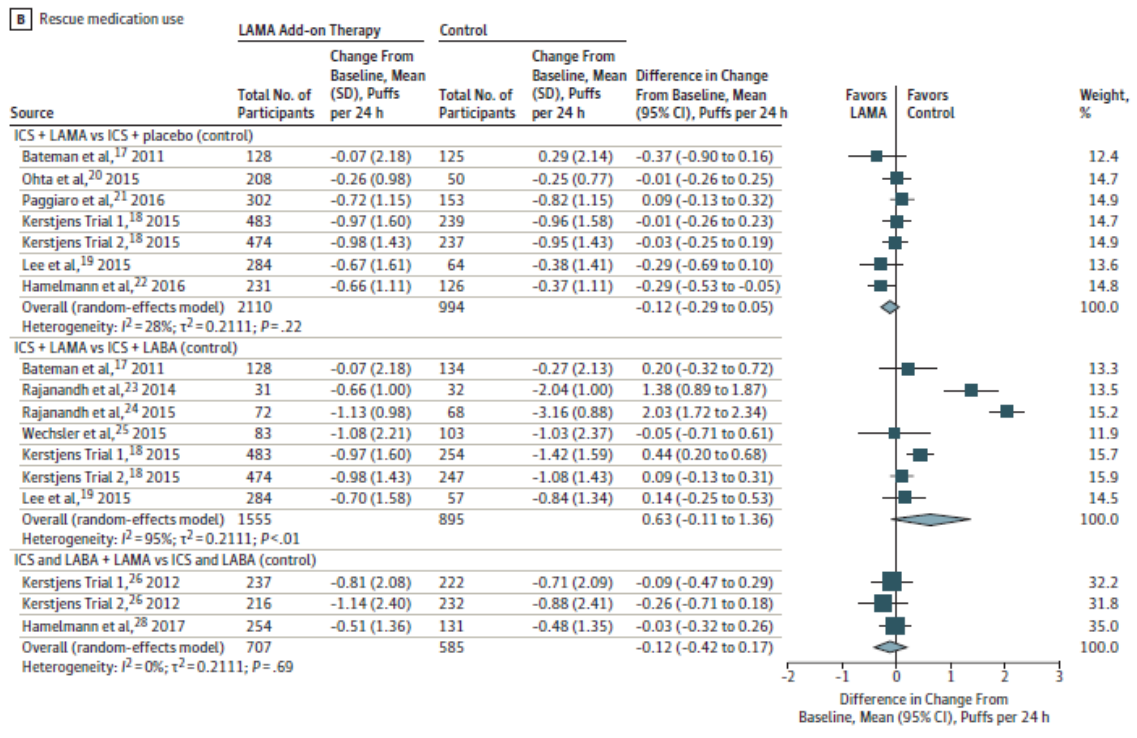
##### Triple Therapy vs Inhaled Corticosteroids and LABA

Triple therapy was not significantly associated with the risk of exacerbation requiring systemic corticosteroids vs inhaled corticosteroids and LABA when the inhaled corticosteroid dose remained the same (RR, 0.84 [95% CI, 0.57 to 1.22]; RD, -0.01 [95% CI, -0.08 to 0.07]) (Figure 2A) it was significantly associated with a lower risk of asthma worsening (RR, 0.78 [95% CI, 0.72 to 0.86]; RD, -0.01 [95% CI, -0.22 to 0.01]) (eFigure 3 in the Supplement) (Table 3).

- Two studies reported exacerbations requiring hospitalization and neither found a significant association at 48 weeks.
- No deaths occurred in the 3 trials included in this analysis, 2 of which were 48 weeks in duration and the third being 12 weeks in duration.
- No significant associations with ACQ-7 scores were found with triple therapy vs inhaled corticosteroids and LABA (Figure 2B). No consistent association for triple therapy on ACQ response was seen across studies (Table 3).
- Triple therapy was associated with improvements in some measures of spirometry, including FEV1 trough (MD, 0.07 [95% CI, 0.01 to 0.14]) and measures of FVC (peak MD,

0.11 [95% CI, 0.05 to 0.17]; trough MD, 0.09 [95% CI, 0.03 to 0.15]; AUC MD, 0.10 [95% CI, 0.04 to 0.17]) (Figure 3A, eFigures 6-10 in the Supplement).

- No significant association with AQLQ score or AQLQ score response was seen with triple therapy.
- Triple therapy was not significantly associated with improvements in rescue medication use vs combined inhaled corticosteroids and LABA therapy (Figure 3B).



### Anmerkung/Fazit der Autoren

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

### 3.4 Leitlinien

---

#### **Bundesärztekammer (BÄK), 2020 [5].**

Leitlinienreport. 2020 [6].

Nationale VersorgungsLeitlinie 4. Auflage, 2020 Asthma – Langfassung

#### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

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

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

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

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

Dazu gehören ein multidisziplinäres Gremium, in dem alle an der Versorgung beteiligten Fachgruppen und -disziplinen vertreten sind, ein transparentes Management von Interessenkonflikten, die systematische Recherche und Bewertung der Evidenz zu allen relevanten Fragestellungen sowie ein strukturierter, formaler Konsensprozess. Detaillierte Angaben zu dem methodischen Vorgehen sowie zu der Organisation des NVL-Programms sind im Leitlinienreport zur 4. Auflage der NVL Asthma beschrieben [6].

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

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

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

##### Recherche/Suchzeitraum:

Grundlegend

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

Eine zusätzliche systematische Recherche erfolgte:

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

#### LoE

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

#### GoR

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

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

## Empfehlungen

### Definition schweres Asthma

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p><b>1-1   ERWACHSENE</b> Bei Erwachsenen liegt ein schweres Asthma vor, wenn unter Therapie mit inhalativen Corticosteroiden (ICS) in Höchstdosis (siehe Tabelle 6) und mindestens einem zusätzlichen Langzeitmedikament (Langwirkendes Beta-2-Sympathomimetikum oder Montelukast) oder oralen Corticosteroiden (OCS) &gt; 6 Monate/Jahr mindestens einer der folgenden Punkte zutrifft bzw. bei Reduktion der Therapie zutreffen würde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atemwegobstruktion: <math>FEV_1 &lt; 80\%</math> des Sollwertes (<math>FEV_1/FVC &lt; LLN</math>);</li> <li>• häufige Exazerbationen: <math>\geq 2</math> corticoidsteroidpflichtige Exazerbationen in den letzten 12 Monaten;</li> <li>• schwere Exazerbationen: <math>\geq 1</math> Exazerbation mit stationärer Behandlung oder Beatmung in den letzten 12 Monaten;</li> <li>• teilweise kontrolliertes oder unkontrolliertes Asthma (siehe Abbildung 2).</li> </ul>	<p><b>Statement</b></p>

### Stufenschema

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



#### 4.5.1 Therapieintensivierung

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p><b>4-8</b> Falls keine Asthmakontrolle mit der Therapie erzielt wird, sollen zunächst verschiedene Aspekte berücksichtigt werden, bevor die Therapie intensiviert wird:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Überprüfung der Inhalationstechnik (Vorführung durch den Patienten);</li><li>• Überprüfung des Schulungsbedarfes;</li><li>• Kontrolle der Therapieadhärenz;</li><li>• Allergie- und Umweltkontrolle;</li><li>• Beachtung von Komorbiditäten;</li><li>• Beachtung aggravierender Faktoren;</li><li>• Überprüfung der Diagnose Asthma.</li></ul> <p>(siehe Abbildung 6)</p>	↑↑
<p><b>4-9</b> Bei unkontrolliertem Asthma soll eine Intensivierung der Therapie den Stufenschemata folgend empfohlen werden.</p>	↑↑
<p><b>4-10</b> Bei teilweise kontrolliertem Asthma sollte eine Intensivierung der Therapie den Stufenschemata folgend erwogen werden.</p>	↑
<p><b>4-11</b> Nach einer Intensivierung der Langzeittherapie gemäß Stufenschemata soll die Asthmakontrolle innerhalb von drei Monaten überprüft werden.</p>	↑↑



Abbildung 4: Medikamentöses Stufenschema | ERWACHSENE

Stufe 1			Stufe 2		Stufe 3	Stufe 4	Stufe 5
<b>Bedarfstherapie:</b> Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol <sup>1</sup> oder SABA  <i>Alternative in begründeten Fällen:</i> Langzeittherapie mit ICS niedrigdosiert + Bedarfstherapie mit SABA			Langzeittherapie mit ICS niedrigdosiert + Bedarfstherapie mit SABA  oder ausschließlich Bedarfstherapie mit Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol <sup>1</sup>  <i>Alternative in begründeten Fällen:</i> Langzeittherapie mit LTRA + Bedarfstherapie mit SABA		Langzeittherapie: ICS niedrigdosiert + LABA (bevorzugt) oder ICS mitteldosiert	Langzeittherapie: ICS mittel- bis hochdosiert + LABA (bevorzugt) oder ICS mittel- bis hochdosiert + LABA + LAMA <sup>2</sup>	Langzeittherapie: ICS in Höchstdosis + LABA + LAMA <sup>2</sup>  Vorstellung bei einem in der Behandlung von schwerem Asthma erfahrenen Pneumologen und Anti-IgE- oder Anti-IL-5-(R)- oder Anti-IL-4-R-Antikörper
<i>Alternativen zur Langzeittherapie in begründeten Fällen:</i>							
			ICS niedrigdosiert + LAMA <sup>2</sup> oder ICS niedrigdosiert + LTRA		ICS mittel- bis hochdosiert + LABA + LTRA oder ICS mittel- bis hochdosiert + LAMA <sup>2</sup>		OCS (zusätzlich oder alternativ)
<b>Zusätzlich Bedarfstherapie:</b> SABA oder Fixkombination aus ICS + Formoterol, wenn diese auch die Langzeittherapie darstellt							
Asthmaschulung, Allergie-/Umweltkontrolle, Beachtung von Komorbiditäten							
Spezifische Immuntherapie (bei gegebener Indikation)							
Im Stufenschema werden zur besseren Übersicht übergeordnete Arzneimittelkategorien und keine einzelnen Präparate genannt. Nicht alle Präparate und Kombinationen sind für die jeweilige Indikation zugelassen (siehe Fachinformationen), teilweise handelt es sich um einen Off-Label-Use (siehe Kapitel 4.2 Hinweis zum Off-Label-Use)							
<sup>1</sup> Fixkombination (ICS niedrigdosiert + Formoterol) bedarfsorientiert in Stufe 1 und 2 nicht zugelassen. (Stand: August 2020)							
<sup>2</sup> aus der Gruppe der LAMA ist Tiotropium für die Behandlung des Asthmas zugelassen (Stand: August 2020)							
ICS: Inhalative Corticosteroide, IgE: Immunglobulin E, IL: Interleukin, LABA: Langwirkende Beta-2-Sympathomimetika, LAMA: Langwirkende Anticholinergika, LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, OCS: Orale Corticosteroide, R: Rezeptor, SABA: Kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika							

#### 4.8.4 Stufe 4 | ERWACHSENE

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<b>4-29   ERWACHSENE</b> Bei Erwachsenen soll in Stufe 4 bevorzugt die Kombination aus einem ICS im mittleren oder hohen Dosisbereich und einem LABA angewandt werden.	

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

#### Alternative in begründeten Fällen in Stufe 4 bei Erwachsenen

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

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

#### 4.8.6 Stufe 5 | ERWACHSENE

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

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

##### 4.8.6.2 Omalizumab

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p><b>4-34   ERWACHSENE</b></p> <p>Ein Therapieversuch mit Omalizumab für mindestens vier Monate soll bei Erwachsenen in Stufe 5 empfohlen werden, wenn folgende Kriterien vorliegen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• schweres IgE-vermitteltes allergisches Asthma und</li> <li>• positiver Hauttest oder in-vitro Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen und</li> <li>• IgE-Serumkonzentration unter Berücksichtigung des Körpergewichts im therapierbaren Bereich und</li> <li>• erfolgte Eliminierung vermeidbarer Allergenexpositionen.</li> </ul>	↑↑

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



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

#### 4.8.6.3 Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p><b>4-35   ERWACHSENE</b> Ein Therapieversuch mit Mepolizumab, Reslizumab oder Benralizumab für mindestens vier Monate sollte bei Erwachsenen in Stufe 5 erwogen werden, wenn folgende Kriterien vorliegen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• schweres eosinophiles Asthma und</li> <li>• zweimaliger Nachweis einer Konzentration von &gt; 300 Eosinophilen pro <math>\mu\text{l}</math> Blut außerhalb von Exazerbationen in den vergangenen zwei Jahren.</li> </ul>	↑

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

#### 4.8.6.4 Dupilumab

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p><b>4-36   ERWACHSENE</b> Ein Therapieversuch mit Dupilumab für mindestens vier Monate sollte bei Erwachsenen in Stufe 5 erwogen werden, wenn folgende Kriterien vorliegen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• schweres eosinophiles Asthma und zweimaliger Nachweis einer Konzentration von &gt; 300 Eosinophilen pro <math>\mu\text{l}</math> Blut außerhalb von Exazerbationen in den vergangenen zwei Jahren oder</li> <li>• zweimaliger Nachweis einer erhöhten FeNO-Konzentration (&gt; 25 ppb).</li> </ul>	↑

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



#### 4.8.6.6 Orale Corticosteroide

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

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

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

Abbildung 5: Medikamentöses Stufenschema | KINDER UND JUGENDLICHE

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

#### 4.8.5 Stufe 4 | KINDER UND JUGENDLICHE

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

#### 4.8.7 Stufe 5 | KINDER UND JUGENDLICHE

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

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

### 4.8.8 Stufe 6 – Kinder und Jugendliche

#### 4.8.8.2 Omalizumab

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<b>4-49   KINDER UND JUGENDLICHE</b> Ein Therapieversuch mit Omalizumab für mindestens vier Monate soll bei Kindern ab sechs Jahren sowie Jugendlichen ab Stufe 6 empfohlen werden, wenn folgende Kriterien vorliegen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• schweres IgE-vermitteltes allergisches Asthma und</li> <li>• positiver Hauttest oder in-vitro Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen und</li> <li>• IgE-Serumkonzentration unter Berücksichtigung des Körpergewichts im therapierbaren Bereich und</li> <li>• erfolgte Eliminierung vermeidbarer Allergenexpositionen.</li> </ul>	↑↑

Die Evidenzgrundlage für die Empfehlung bilden die in der systematischen Recherche identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten und HTA-Berichte [110,111,113–116]. Deren Inhalte sind im Hintergrundtext der Empfehlung 4-34 im Kapitel 4.8.6 Stufe 5 | Erwachsene dargestellt. Dort sind auch die Sicherheitsaspekte aufgeführt.

Zusätzlich zu der systematischen Übersichtsarbeit von Normansell et al., die Kinder und Erwachsene gemeinsam betrachtet [110], werden die Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeit von Rodrigo et al. zitiert, die Kinder und Jugendliche mit moderatem bis schwerem persistierendem allergischem Asthma untersucht [112].

Im Vergleich zu Placebo war unter Omalizumab sowohl die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation (26,7% vs. 40,6%, RR 0,69 (95% KI 0,59; 0,80);  $I^2 = 0\%$ , 3 RCTs, n = 1 329) als auch die Anzahl der Patienten mit Exazerbationen, die eine Hospitalisierung erforderlich machten (2,0% vs. 4,7%; RR 0,35 (95% KI 0,2; 0,64);  $I^2 = 29\%$ , 3 RCTs, n = 1 381), geringer [112]. Während schwere unerwünschte Wirkungen bei Patienten seltener waren, die mit Omalizumab behandelt wurden (5,2% vs. 5,6%), traten jegliche unerwünschte Wirkungen in der Placebogruppe etwas seltener auf (76,3% vs. 74,2%). Beide Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant. [112] Als limitierend wird bei diesen Ergebnissen angesehen, dass aus dem systematischen Review nicht hervorgeht, ob Exazerbationen als Effektivitätspunkt zusätzlich mit in die unerwünschten Wirkungen (als Sicherheitspunkt) einfließen und damit eine doppelte Darstellung erfolgt.

In Zusammenschau der identifizierten Evidenz und der wenigen Therapiealternativen empfiehlt die Leitliniengruppe einen Therapieversuch mit Omalizumab bei Kindern ab einem Alter von sechs Jahren, wenn die in Empfehlung 4- 49 genannten eng umschriebenen Kriterien erfüllt sind. Entscheidend ist, vor Initiierung der Therapie alle vermeidbaren Allergene zu eliminieren (siehe Kapitel 6.8 Verminderung der Allergenexposition) und – wenn bei Jugendlichen notwendig – die Möglichkeiten der Tabakentwöhnung vor Therapiebeginn auszuschöpfen (siehe Kapitel 6.5 Tabakentwöhnung).

#### **4.8.8.3 Mepolizumab**

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

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

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

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

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

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

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

#### **4.8.8.4 Dupilumab**

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


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

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

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

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

#### 4.8.8.6 Systemische Corticosteroide

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

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

#### Referenzen:

67. Kew KM, Evans DJ, Allison DE, et al. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus addition of long-acting beta2-agonists (LABA) for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 6:CD011438. DOI: 10.1002/14651858.CD011438.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26031392>.
110. Normansell R, Walker S, Milan SJ, et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1:CD003559. DOI: 10.1002/14651858.CD003559.pub4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24414989>.
111. Norman G, Faria R, Paton F, et al. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2013; 17(52):1–342. DOI: 10.3310/hta17520. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24267198>.
112. Rodrigo GJ, Neffen H. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015; 26(6):551–6. DOI: 10.1111/pai.12405. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25963882>.
113. Lai T, Wang S, Xu Z, et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2015; 5:8191. DOI: 10.1038/srep08191. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25645133>.

114. European Medicines Agency (EMA). Xolair Omalizumab. Product information. 2016 [cited: 2017-07-13]. [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000606/WC500057298.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf).
115. Warnung vor Anaphylaxie durch Asthmamittel Omalizumab (Xolair). *Arznei-Telegramm* 2007; 38(7):71.
116. Kardiovaskuläre Nebenwirkungen unter Omalizumab (Xolair). *Arznei-Telegramm* 2009; 40(8):76.
118. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371(13):1189–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1403291. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25199060>.
131. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, et al. Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: A Multi-center, Open-label, Phase IIIb Study. *Clin Ther* 2016; 38(9):2058–70. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.07.010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27553751>.
135. Murphy K, Jacobs J, Bjermer L, et al. Long-term Safety and Efficacy of Reslizumab in Patients with Eosinophilic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5(6):1572-1581.e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.08.024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29122156>.
136. Khatri S, Moore W, Gibson PG, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143(5):1742-1751.e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.09.033. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30359681>.
137. Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7(1):46–59. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30406-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30416083>.
138. Teva Branded Pharmaceutical Products, R&D Inc. A Study of Reslizumab in Patients 12 Years of Age and Older With Severe Eosinophilic Asthma. NCT03052725. 2017 [cited: 2019-05-24]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03052725>.
139. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *The New England journal of medicine* 2018; 378(26):2486–96. DOI: 10.1056/NEJMoa1804092. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29782217>.
140. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *The New England journal of medicine* 2018; 378(26):2475–85. DOI: 10.1056/NEJMoa1804093. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29782224>.
141. European Medicines Agency (EMA). Dupixent. International non-proprietary name: dupilumab. CHMP assessment report on extension of marketing authorisation and an extension of indication variation. 2019 [cited: 2019-10-21]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>.
145. Farne HA, Wilson A, Powell C, et al. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 9:CD010834. DOI: 10.1002/14651858.CD010834.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28933516>.
146. European Medicines Agency (EMA). Nucala. International non-proprietary name: mepolizumab. Assessment report. 2018 [cited: 2019-10-22]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nucala-h-c-3860-ii-0013-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nucala-h-c-3860-ii-0013-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
147. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Mepolizumab (Asthma bei Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A18-58. Version: 1.0. 2018 (IQWiG-Berichte; 703) [cited: 2019-11-21]. [https://iqwig.de/download/A18-58\\_Mepolizumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://iqwig.de/download/A18-58_Mepolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).

---

**National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2017 (last update: 2021) [24].**

Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management.

**Leitlinienorganisation/Fragestellung**

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

## Methodik

### Grundlage der Leitlinie

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

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

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

### Recherche/Suchzeitraum:

- 09/2016

### LoE/GoR

#### Overall quality of outcome evidence in GRADE

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

## Empfehlungen

### Pharmacological treatment pathway for adults (aged 17 and over)

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

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

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

- discuss with the person whether or not to continue LTRA treatment
- take into account the degree of response to LTRA treatment. [2017]



1.6.6 If asthma is uncontrolled in adults (aged 17 and over) on a low dose of ICS and a LABA, with or without an LTRA, as maintenance therapy, offer to change the person's ICS and LABA maintenance therapy to a MART regimen with a low maintenance ICS dose. [2017]

1.6.7 If asthma is uncontrolled in adults (aged 17 and over) on a MART regimen with a low maintenance ICS dose, with or without an LTRA, consider increasing the ICS to a moderate maintenance dose (either continuing on a MART regimen or changing to a fixed dose of an ICS and a LABA, with a SABA as a reliever therapy). [2017]

1.6.8 If asthma is uncontrolled in adults (aged 17 and over) on a moderate maintenance ICS dose with a LABA (either as MART or a fixed-dose regimen), with or without an LTRA, consider:

- increasing the ICS to a high maintenance dose (this should only be offered as part of a fixed-dose regimen, with a SABA used as a reliever therapy) or
- a trial of an additional drug (for example, a long-acting muscarinic receptor antagonist or theophylline) or
- seeking advice from a healthcare professional with expertise in asthma. [2017]

#### Pharmacological treatment pathway for children and young people aged 5 to 16

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

1.7.4 If asthma is uncontrolled in children and young people (aged 5 to 16) on a paediatric low dose of ICS as maintenance therapy, consider an LTRA in addition to the ICS and review the response to treatment in 4 to 8 weeks. [2017]

1.7.5 If asthma is uncontrolled in children and young people (aged 5 to 16) on a paediatric low dose of ICS and an LTRA as maintenance therapy, consider stopping the LTRA and starting a LABA in combination with the ICS. [2017]

1.7.6 If asthma is uncontrolled in children and young people (aged 5 to 16) on a paediatric low dose of ICS and a LABA as maintenance therapy, consider changing their ICS and LABA maintenance therapy to a MART regimen with a paediatric low maintenance ICS dose. Ensure that the child or young person is able to understand and comply with the MART regimen. [2017]

1.7.7 If asthma is uncontrolled in children and young people (aged 5 to 16) on a MART regimen with a paediatric low maintenance ICS dose, consider increasing the ICS to a paediatric moderate maintenance dose (either continuing on a MART regimen or changing to a fixed dose of an ICS and a LABA, with a SABA as a reliever therapy). [2017]

1.7.8 If asthma is uncontrolled in children and young people (aged 5 to 16) on a paediatric moderate maintenance ICS dose with LABA (either as MART or a fixed-dose regimen), consider seeking advice from a healthcare professional with expertise in asthma and consider either:

- increasing the ICS dose to paediatric high maintenance dose (only as part of a fixed-dose regimen, with a SABA used as a reliever therapy) or
- a trial of an additional drug (for example, theophylline). [2017]

## MART

Maintenance and reliever therapy (MART) is a form of combined ICS and LABA treatment in which a single inhaler, containing both ICS and a fast-acting LABA, is used for both daily maintenance therapy and the relief of symptoms as required. MART is only available for ICS and LABA combinations in which the LABA has a fast-acting component (for example, formoterol).

---

## **Global Initiative for Asthma (GINA), 2020 [19].**

*GINA – Global Initiative for Asthma*

Global strategy for asthma management and prevention (2020 update)

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- For each meeting of the GINA Science Committee, a rolling PubMed search is performed covering approximately 10 months.
- The GINA report has been updated in 2020 following the routine twice-yearly review of the literature by the GINA Science Committee.
- The literature searches for ‘clinical trial’ publication types (see above) and meta-analyses identified a total of 2,420 publications, of which 1,860 were screened out for duplicates, relevance and/or quality.
- The remaining 560 publications (377 ‘clinical trials’ and 183 meta-analyses) were reviewed by at least two members of the Science Committee; a total of 89 were subsequently discussed at face-to-face meetings in May 2019 in Dallas, USA and in September 2019 in Madrid, Spain.

LoE

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

GoR

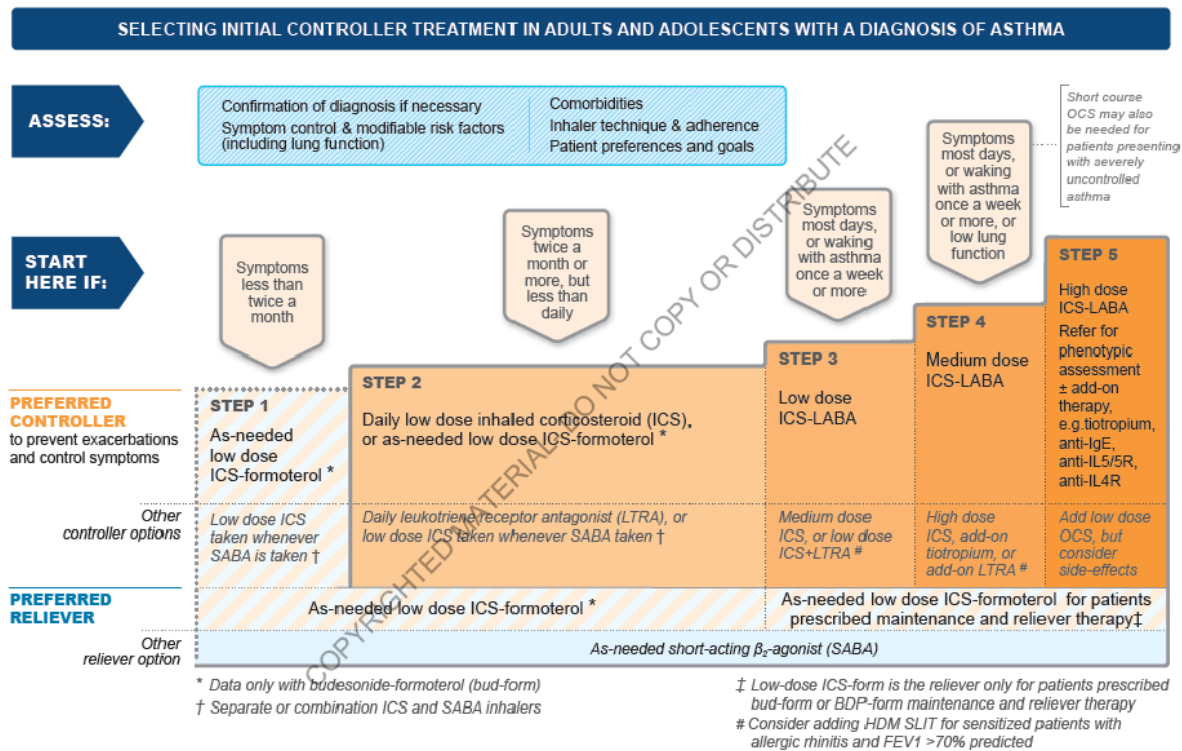
- keine Angabe des GoR.

Sonstige methodische Hinweise

/

## Empfehlungen

### Box 3-4B. Selecting initial controller treatment in adults and adolescents with a diagnosis of asthma



HDM: house dust mite; ICS: inhaled corticosteroid; LABA: long-acting beta<sub>2</sub>-agonist; LTRA: leukotriene receptor antagonist; OCS: oral corticosteroids; SABA: short-acting beta<sub>2</sub>-agonist; SLIT: sublingual immunotherapy

#### **STEP 4: Preferred controller: Low dose ICS-formoterol as maintenance and reliever therapy (adults and adolescents), OR medium dose ICS-LABA maintenance plus as-needed SABA (adults, adolescents and children)**

- Although at a group level most benefit from ICS is obtained at low dose, individual ICS responsiveness varies, and some patients whose asthma is uncontrolled on low dose ICS-LABA despite good adherence and correct inhaler technique may benefit from increasing the maintenance dose to medium. High dose ICS is no longer recommended at Step 4.

#### **Preferred Step 4 controller options for adults and adolescents**

- The selection of Step 4 treatment depends on the prior selection at Step 3. Before stepping up, check for common problems such as incorrect inhaler technique, poor adherence, and environmental exposures, and confirm that the symptoms are due to asthma (Box 2-4, p.40).
- For adult and adolescent patients with  $\geq 1$  exacerbations in the previous year, combination low dose ICS-formoterol as maintenance and reliever treatment is more effective in reducing exacerbations than the same dose of maintenance ICS-LABA or higher doses of ICS<sup>223</sup> (Evidence A). This regimen can be prescribed with low dose budesonide-formoterol or beclometasone-formoterol as in Step 3; the maintenance dose may be increased to medium if necessary. Based on product information, the maximum recommended total dose of formoterol in a single day is 48mcg (for beclometasoneformoterol) or 72mcg (for budesonide-formoterol).

- Alternatively, for patients taking low dose maintenance ICS-LABA with as-needed SABA, whose asthma is not adequately controlled, treatment may be increased to medium dose ICS-LABA<sup>158</sup> (Evidence B); combination ICS-LABA medications are as for Step 3.

#### Other Step 4 controller options for adults and adolescents

- Tiotropium (long-acting muscarinic antagonist) by mist inhaler may be used as add-on therapy in patients aged 6 years and older; it modestly improves lung function<sup>235,236</sup> (Evidence A) and modestly reduces exacerbations.<sup>235-237</sup> In Step 4, there is insufficient evidence to support ICS+tiotropium over ICS-LABA combination.<sup>237</sup>
- For adult patients with allergic rhinitis and sensitization to house dust mite, with suboptimally controlled asthma despite low-high dose ICS, consider adding sublingual allergen immunotherapy (SLIT), provided FEV1 is >70% predicted.<sup>225,226</sup> (see p.68).
- For medium or high dose budesonide, efficacy may be improved with dosing four times daily<sup>238,239</sup> (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<sup>240-244</sup> (Evidence A), or low dose sustained-release theophylline<sup>208</sup> (Evidence B). See note above about the FDA warning for montelukast.<sup>205</sup>

#### STEP 5: Preferred option: Refer for phenotypic assessment and consideration of add-on treatment (adults, adolescents and children)

- Patients of any age with persistent symptoms or exacerbations despite correct inhaler technique and good adherence with Step 4 treatment and in whom other controller options have been considered, should be referred to a specialist with expertise in investigation and management of severe asthma<sup>138</sup> (Evidence D).
- In severe asthma, as in mild-moderate asthma,<sup>245</sup> participants in randomized controlled trials may not be representative of patients seen in clinical practice. For example, a registry study found that over 80% of patients with severe asthma would have been excluded from recent studies evaluating biologic therapy.<sup>246</sup>
- The GINA Pocket Guide and decision tree on Diagnosis and Management of difficult-to-treat and severe asthma in adolescent and adult patients are included in Chapter 3E (p.94). Treatment options that may be considered after optimization of existing therapy may include the following (always check local eligibility and payer criteria):
- Combination high dose ICS-LABA: this may be considered in adults and adolescents, but the increase in ICS dose generally provides little additional benefit<sup>122,130,228</sup> (Evidence A), and there is an increased risk of side-effects, including adrenal suppression.<sup>247</sup> 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<sup>208,243</sup> Evidence B).
  - Add-on tiotropium (long-acting muscarinic antagonist) in patients aged ≥6 years whose asthma is not wellcontrolled with ICS-LABA. Add-on tiotropium (mostly 5µg once daily by mist inhaler) modestly improves lung function (Evidence A) and modestly increases the time to severe exacerbation requiring oral corticosteroids (Evidence B).<sup>236,237</sup> Results with other LAMA preparations are awaited.<sup>236</sup>
  - Add-on azithromycin (three times a week) for adult patients with persistent symptomatic asthma despite moderate-high dose ICS and LABA reduced asthma exacerbations in eosinophilic<sup>248</sup> and non-eosinophilic asthma<sup>248,249</sup> (Evidence B) and improved asthma-related quality of life<sup>248,249</sup> (Evidence B). Diarrhea was more common.<sup>248</sup> Since macrolides such as azithromycin can cause ototoxicity and cardiac arrhythmia, asthma patients with hearing impairment<sup>248</sup> or abnormal prolongation

of the corrected QT interval<sup>248,249</sup> were excluded from the studies. Before considering add-on therapy with azithromycin in adult patients with uncontrolled or severe asthma, ECG should be checked for long QTc, sputum should be checked for atypical mycobacteria, and the risk of increasing antimicrobial resistance at the patient and the population level should be taken into account. Treatment for at least 6 months is suggested, as a clear benefit was not seen by 3 months. There is no clear evidence about how long treatment should be continued.

- Add-on anti-immunoglobulin E (anti-IgE) (omalizumab) treatment: for patients aged  $\geq 6$  years with moderate or severe allergic asthma that is uncontrolled on Step 4–5 treatment<sup>250,251</sup> (Evidence A).
- Add-on anti-interleukin-5/5R treatment (subcutaneous mepolizumab for patients aged  $\geq 6$  years; intravenous reslizumab for ages  $\geq 18$  years) or anti-interleukin 5 receptor treatment (subcutaneous benralizumab for ages  $\geq 12$  years), with severe eosinophilic asthma that is uncontrolled on Step 4–5 treatment (Evidence A).<sup>252-256</sup> Efficacy data for mepolizumab in children 6–11 years are limited to one very small open label uncontrolled study.<sup>257</sup>
- Add-on anti-interleukin-4R  $\alpha$  treatment (subcutaneous dupilumab) for patients aged  $\geq 12$  years with severe Type 2 asthma, or requiring treatment with maintenance OCS (Evidence A).<sup>258-260</sup>
- Sputum-guided treatment: for adults with persisting symptoms and/or exacerbations despite high dose ICS or ICS-LABA, treatment may be adjusted based on eosinophilia ( $>3\%$ ) in induced sputum. In severe asthma, this strategy leads to reduced exacerbations and/or lower doses of ICS<sup>161</sup> (Evidence A).
- Add-on treatment with bronchial thermoplasty: may be considered for some adult patients with severe asthma<sup>138,261</sup> (Evidence B). Evidence is limited and in selected patients (see p.69). The long-term effects compared with control patients, including for lung function, are not known.
- Add-on low dose oral corticosteroids ( $\leq 7.5$  mg/day prednisone equivalent): may be effective for some adults with severe asthma<sup>138</sup> (Evidence D), but are often associated with substantial side effects<sup>262,263</sup> (Evidence A). They should only be considered for adults with poor symptom control and/or frequent exacerbations despite good inhaler technique and adherence with Step 4 treatment, and after exclusion of other contributory factors and other add-on treatments including biologics where available and affordable. Patients should be counseled about potential side-effects.<sup>263</sup> They should be assessed and monitored for risk of corticosteroid-induced osteoporosis, and those expected to be treated for  $\geq 3$  months should be provided with relevant lifestyle counselling and prescription of therapy for prevention of osteoporosis (where appropriate).<sup>264</sup>

## PART E. DIFFICULT-TO-TREAT AND SEVERE ASTHMA IN ADULTS AND ADOLESCENTS

### KEY POINTS

#### What are difficult to treat and severe asthma?

- Difficult-to-treat asthma is asthma that is uncontrolled despite GINA Step 4 or 5 treatment or that requires such treatment to maintain good symptom control and reduce exacerbations. It does not mean a 'difficult patient'.
- Severe asthma is asthma that is uncontrolled despite adherence with maximal optimized Step 4 or Step 5 therapy and treatment of contributory factors, or that worsens when high dose treatment is decreased. Approximately 3–10% of people with asthma have severe asthma.
- Severe asthma places a large physical, mental, emotional, social and economic burden on patients.

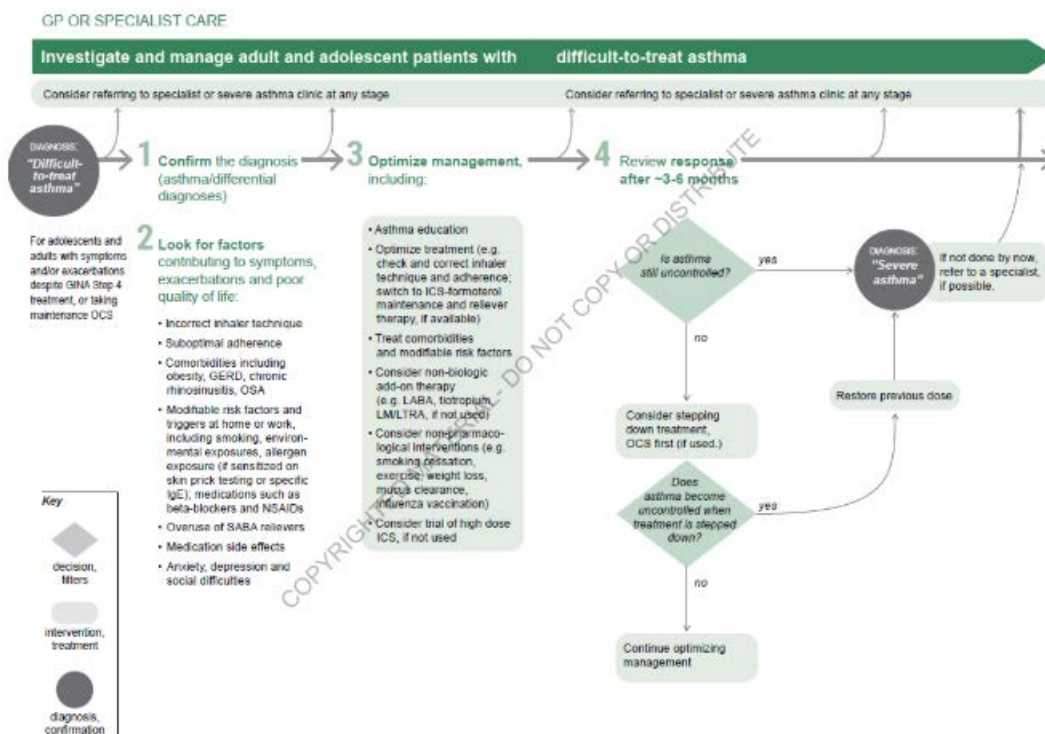
#### How should these patients be assessed?

- Assess all patients with difficult to treat asthma to confirm the diagnosis of asthma, and to identify and manage factors that may be contributing to symptoms, poor quality of life, or exacerbations.
- Refer for expert advice at any stage, or if asthma does not improve in response to optimizing treatment.
- For patients with persistent symptoms and/or exacerbations despite high dose ICS, the clinical or inflammatory phenotype should be assessed, as this may guide the selection of add-on treatment.

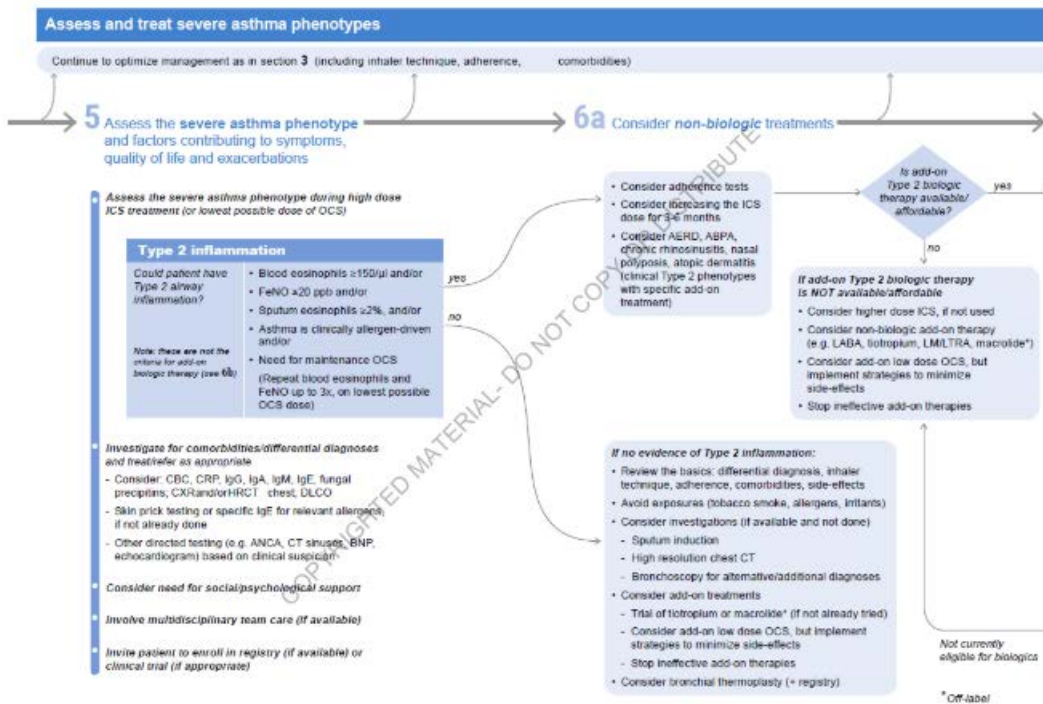
#### Management of severe asthma

- Add-on treatments for severe asthma include tiotropium, LTRA and low dose macrolides, and biologic agents for severe allergic or severe Type 2 asthma. Maintenance OCS should be avoided if other options are available, because of its serious side-effects.
- Assess the response to any add-on treatment, stop ineffective treatments, and consider other options.
- Utilize specialist multidisciplinary team care for severe asthma, if available.
- For patients with severe asthma, continue to optimize patient care in collaboration with the primary care clinician, and taking into account the patient's social and emotional needs.
- Invite patients with severe asthma to enrol in a registry or clinical trial, if available and relevant, to help fill evidence gaps.

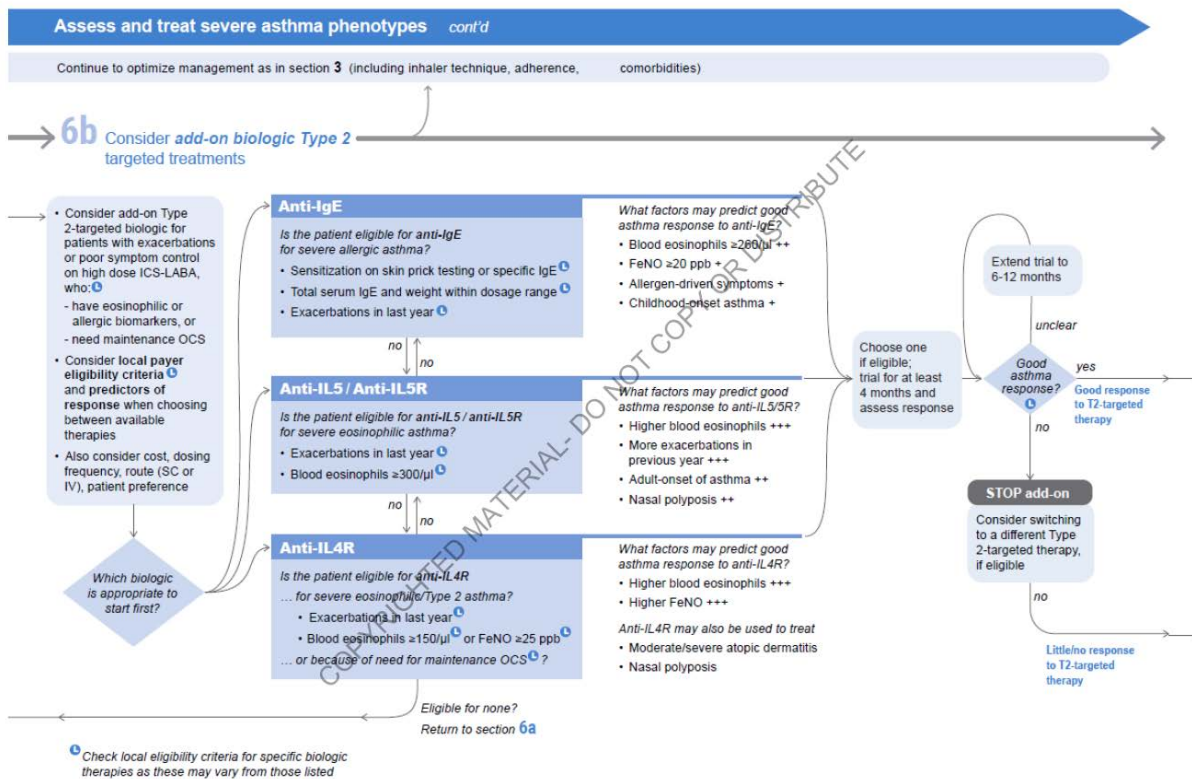
Box 3-16A. Decision tree – investigate and manage adult and adolescent patients with difficult-to-treat asthma



Box 3-16B. Decision tree – assess and treat severe asthma phenotypes

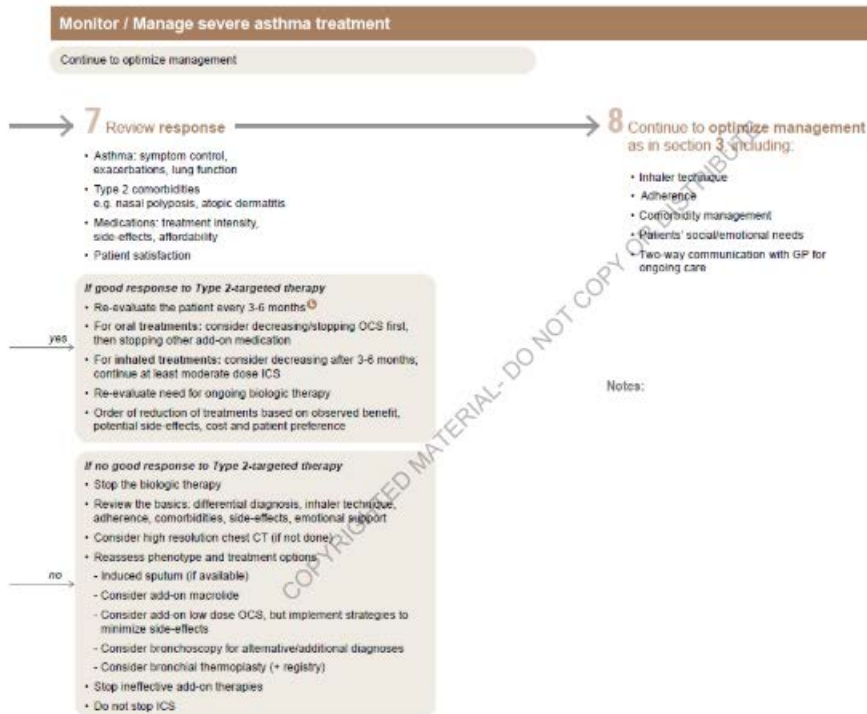


Box 3-16C. Decision tree – consider add-on biologic Type 2 targeted treatments





Box 3-16D. Decision tree – monitor and manage severe asthma treatment



Referenzen:

122. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, Pedersen SE. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:836-44.
130. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, Craig TJ, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:410-8.
138. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, Adcock IM, et al. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
158. O'Byrne PM, Naya IP, Kallen A, Postma DS, Barnes PJ. Increasing doses of inhaled corticosteroids compared to adding long-acting inhaled beta2-agonists in achieving asthma control. *Chest* 2008;134:1192-9.
205. FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis. FDA, 2020. (Accessed 04 March 2020, 2020, at <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-sideeffects-asthma-and-allergy-drug>.)
208. Rivington RN, Boulet LP, Cote J, Kreisman H, Small DI, Alexander M, Day A, et al. Efficacy of Uniphyl, salbutamol, and their combination in asthmatic patients on high-dose inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:325-32.
223. Bateman ED, Harrison TW, Quirce S, Reddel HK, Buhl R, Humbert M, Jenkins CR, et al. Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. *Respir Res* 2011;12:38.
225. Virchow JC, Backer V, Kuna P, Prieto L, Nolte H, Villesen HH, Ljorring C, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: A randomized clinical trial. *Jama* 2016;315:1715-25.
226. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, Pastorello EA, Trebas-Pietras E, Andres LP, Malcus I, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:56875.e7.
228. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust* 2003;178:223-5.
235. Rodrigo GJ, Neffen H. Efficacy and safety of tiotropium in school-age children with moderate-to-severe symptomatic asthma: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:573-8.

236. Kew KM, Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;Cd011721.
237. Sobieraj DM, Baker WL, Nguyen E, Weeda ER, Coleman CI, White CM, Lazarus SC, et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting muscarinic antagonists with asthma control in patients with uncontrolled, persistent asthma: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;319:1473-84.
238. Malo JL, Cartier A, Ghezzi H, Trudeau C, Morris J, Jennings B. Comparison of four-times-a-day and twice-a-day dosing regimens in subjects requiring 1200 micrograms or less of budesonide to control mild to moderate asthma. *Respir Med* 1995;89:537-43.
239. Toogood JH, Baskerville JC, Jennings B, Lefcoe NM, Johansson SA. Influence of dosing frequency and schedule on the response of chronic asthmatics to the aerosol steroid, budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 1982;70:288-98.
240. Lofdahl CG, Reiss TF, Leff JA, Israel E, Noonan MJ, Finn AF, Seidenberg BC, et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ* 1999;319:87-90.
241. Price DB, Hernandez D, Magyar P, Fiterman J, Beeh KM, James IG, Konstantopoulos S, et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003;58:211-6.
242. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, Perpina M, Sanchis J, Sobradillo V, Valencia A, et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003;58:204-10.
243. Virchow JC, Prasse A, Naya I, Summerton L, Harris A. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:578-85.
244. Tamaoki J, Kondo M, Sakai N, Nakata J, Takemura H, Nagai A, Takizawa T, et al. Leukotriene antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high-dose inhaled corticosteroid. The Tokyo Joshi-Idai Asthma Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1235-40.
245. Travers J, Marsh S, Williams M, Weatherall M, Caldwell B, Shirtcliffe P, Aldington S, et al. External validity of randomised controlled trials in asthma: to whom do the results of the trials apply? *Thorax* 2007;62:219-23.
246. Brown T, Jones T, Gove K, Barber C, Elliott S, Chauhan A, Howarth P. Randomised controlled trials in severe asthma: selection by phenotype or stereotype. *Eur Respir J* 2018;52.
247. Broersen LH, Pereira AM, Jorgensen JO, Dekkers OM. Adrenal insufficiency in corticosteroids use: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2171-80.
248. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, Jenkins C, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;390:659-68.
249. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, Verleden G, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013;68:322-9.
250. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD003559.
251. Rodrigo GJ, Neffen H. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:551-6.
252. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, Marshall RP, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973-84.
253. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, Ortega H, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:651-9.
254. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, Murphy K, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, doubleblind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:355-66.
255. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, Barker P, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017;376:2448-58.
256. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD010834.
257. Gupta A, Ikeda M, Geng B, Azmi J, Price RG, Bradford ES, Yancey SW, et al. Long-term safety and pharmacodynamics of mepolizumab in children with severe asthma with an eosinophilic phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:1336-42.e7.
258. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, Busse WW, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *The New England journal of medicine* 2018;378:2486-96.
259. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, Pirozzi G, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a longacting b2agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *The Lancet* 2016;388:31-44.

260. Zayed Y, Kheiri B, Banifadel M, Hicks M, Aburahma A, Hamid K, Bachuwa G, et al. Dupilumab safety and efficacy in uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Asthma* 2018;1-10.
261. Chupp G, Laviolette M, Cohn L, McEvoy C, Bansal S, Shifren A, Khatri S, et al. Long-term outcomes of bronchial thermoplasty in subjects with severe asthma: a comparison of 3-year follow-up results from two prospective multicentre studies. *Eur Respir J* 2017;50.
262. Walsh LJ, Wong CA, Osborne J, Cooper S, Lewis SA, Pringle M, Hubbard R, et al. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Thorax* 2001;56:279-84.
263. Lefebvre P, Duh MS, Lafeuille M-H, Gozalo L, Desai U, Robitaille M-N, Albers F, et al. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1488-95.
264. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res* 2010;62:1515-26.

---

## **SIGN, 2019 [27].**

*Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) in Kooperation mit British Thoracic Society*  
British guideline on the management of asthma

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

The guideline considers asthma management in all patients with a diagnosis of asthma, although there is less evidence available for people at either age extreme.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; A systematic review of the literature was carried out using an explicit search strategy devised by a SIGN Evidence and Information Scientist. Databases searched include Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO and the Cochrane Library. Internet searches were carried out on various websites including the US National Guidelines Clearinghouse. The main searches were supplemented by material identified by individual members of the development group. Each of the selected papers was evaluated by two members of the group using standard SIGN methodological checklists before conclusions were considered as evidence.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; The evidence base for this guideline was synthesised in accordance with SIGN methodology.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Update: Between 2004 and 2012 sections within the guideline were updated annually. Subsequently, updating moved to a biennial basis, beginning with the 2014 update. This edition of the guideline was issued in 2019. All updates were published on the BTS and SIGN websites. A list of the key questions addressed in this update is given in Annex 1. Any updates to the guideline in the period between scheduled updates will be noted on the SIGN and BTS websites.

#### Recherche/Suchzeitraum:

Section 7 Pharmacological management

The 2019 revision updated searches for inhaled steroids, long-acting  $\beta_2$  agonists, theophyllines, leukotriene receptor antagonists, frequency and dose of inhaled steroids, monoclonal antibodies, sublingual immunotherapy and bronchial thermoplasty. The Cochrane Library, Medline and Embase were searched from 2012–2018. SIGN systematic review and RCT filters were applied.

### Loe/GoE:

#### Key to evidence statements and recommendations

##### Levels of evidence

1 <sup>++</sup>		High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 <sup>+</sup>		Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 <sup>-</sup>		Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2 <sup>++</sup>		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 <sup>+</sup>		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 <sup>-</sup>		Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3		Non-analytic studies, eg case reports, case series
4		Expert opinion

##### Grades of recommendation

Note: The grade of recommendation relates to the strength of the supporting evidence on which the evidence is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.

<b>A</b>		At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1 <sup>++</sup> , and directly applicable to the target population; <i>or</i> A body of evidence consisting principally of studies rated as 1 <sup>+</sup> , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
<b>B</b>		A body of evidence including studies rated as 2 <sup>++</sup> , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 1 <sup>++</sup> or 1 <sup>+</sup>
<b>C</b>		A body of evidence including studies rated as 2 <sup>+</sup> , directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2 <sup>++</sup>
<b>D</b>		Evidence level 3 or 4; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2 <sup>+</sup>

##### Good-practice points

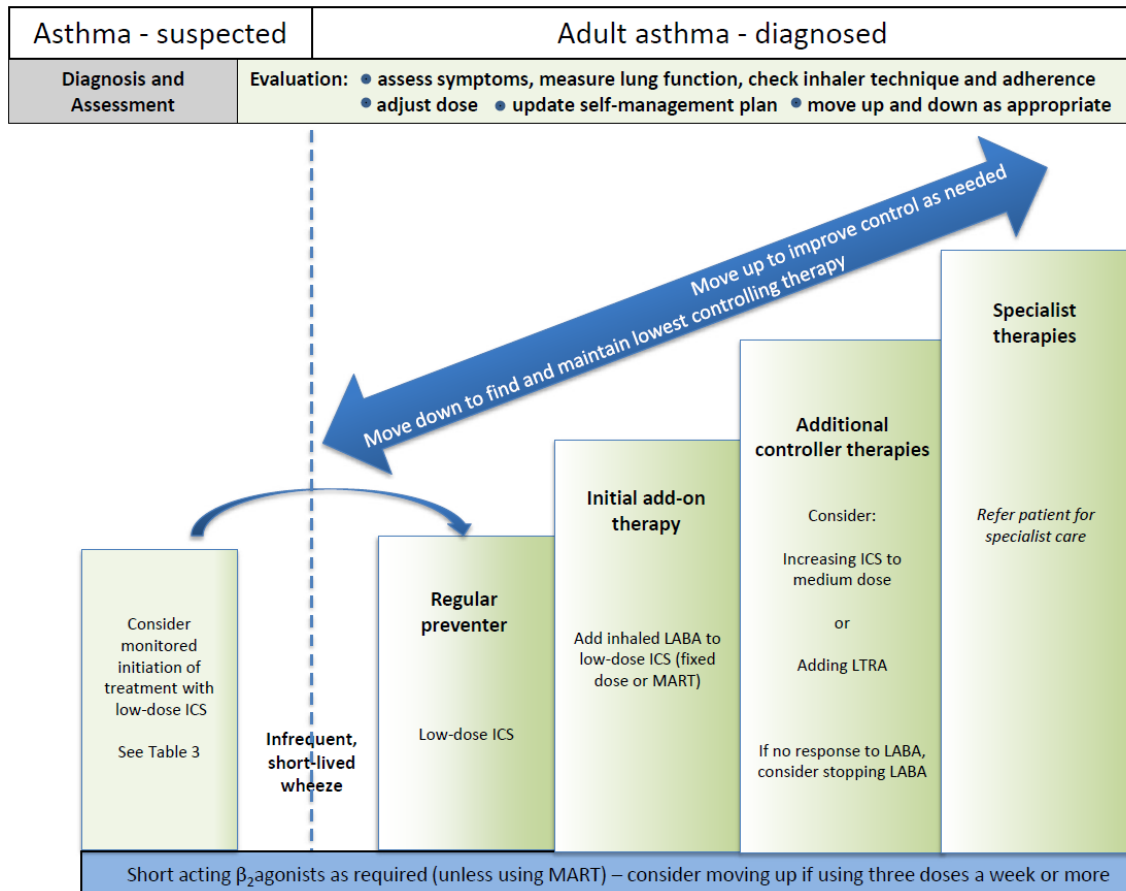
<input checked="" type="checkbox"/>		Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group.
-------------------------------------	--	--

## Empfehlungen

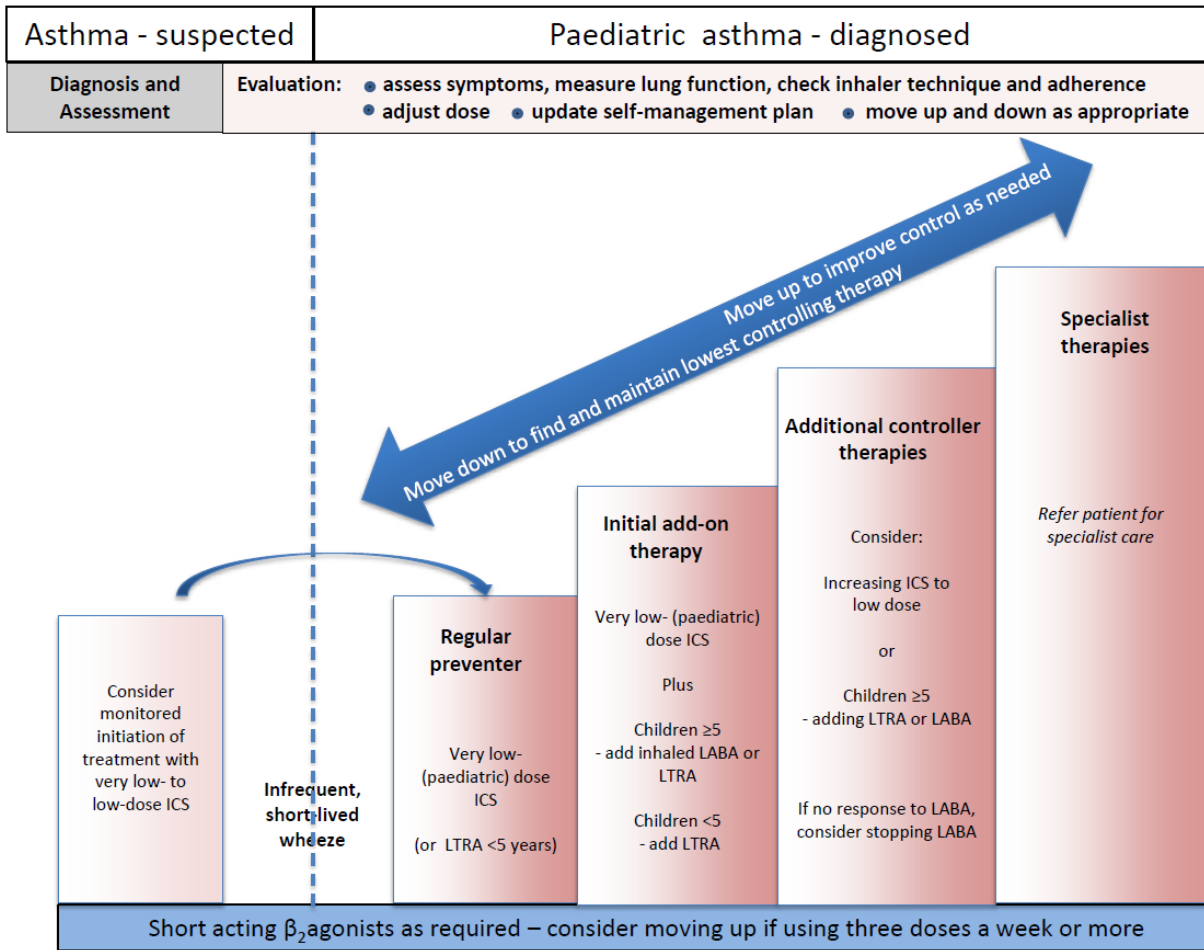
Recommendations in sections 7 and 8 have been graded and the supporting evidence assessed for adults and adolescents over 12 years old, children aged 5–12 years, and children aged under 5 years. The evidence is less clear in children under two and the threshold for seeking an expert opinion should be lowest in these children.

<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>1 Adults and adolescents aged over 12</b>
			<b>2 Children aged 5–12 years</b>
			<b>3 Children under 5 years</b>
			<b>Recommendation does not apply to this age group.</b>

## Summary of management in adults



## Summary of management in children



### 2.5 Pharmacological management

- ✓ Before initiating a new drug therapy practitioners should check adherence with existing therapies, check inhaler technique, and eliminate trigger factors.
- |   |   |   |  |
|---|---|---|--|
| A | A | A | Inhaled corticosteroids are the recommended preventer drug for adults and children for achieving overall treatment goals.  |
| A |   |   | The first choice as add-on therapy to inhaled corticosteroids in adults is an inhaled long-acting $\beta_2$ agonist, which should be considered before increasing the dose of inhaled corticosteroids.   |
| D | D |   | If asthma control remains suboptimal after the addition of an inhaled long-acting $\beta_2$ agonist then: <ul style="list-style-type: none"> <li>• increase the dose of inhaled corticosteroids from low dose to medium dose in adults or from very low dose to low dose in children (5-12 years), if not already on these doses.</li> <li>• consider adding a leukotriene receptor antagonist.</li> </ul> |

## 7.4 Additional controller therapies

If control remains poor on low-dose (adults) or very low-dose (children aged five and over) ICS plus a LABA, recheck the diagnosis, assess adherence to existing medication and check inhaler technique before increasing therapy. If more intense treatment is appropriate, then the following options can be considered.

### 7.4.1 Increased dose of inhaled corticosteroids

If there is an improvement when LABA is added, but control remains suboptimal, continue with the LABA and increase the dose of ICS to medium (adults) or low dose (children 5–12 years). If there is no improvement when a LABA is added, consider stopping the LABA before increasing the dose of ICS.<sup>475</sup>

>12 years	5–12 years	<5 years
4	4	

### 7.4.2 Leukotriene receptor antagonists

Evidence to support the use of LTRA as an add-on therapy to ICS plus LABA is lacking and evidence for their use is largely based on extrapolation from trials of LTRA as add-on therapy to ICS alone. The addition of LTRA to ICS may provide improvement in lung function, a decrease in asthma attacks, and an improvement in symptoms in adults and children over five years of age, although reported benefits differ between studies and evidence is limited in children.<sup>454, 478, 479</sup>

>12 years	5–12 years	<5 years
1++	1++	

A systematic review of studies comparing the addition of LTRA to ICS with the addition of LABA to ICS showed that the addition of LABA to ICS was more effective at reducing asthma attacks (the primary outcome) and improving secondary outcomes including SABA use, symptoms and quality of life in adults, although differences were generally small. There was insufficient evidence on which to base conclusions regarding which add-on therapy is more effective in children.<sup>472</sup>

1++	1++	
-----	-----	--

In adults, the addition of LTRA to ICS is superior to ICS alone and has a similar effect on asthma control to high-dose ICS. High-dose ICS, however, appears superior to ICS-LTRA for some pulmonary function indices, although further studies to investigate this are required.<sup>480</sup>

1+		
----	--	--

In adults, if there is no improvement following addition of a LABA, consider stopping the LABA and initiating a trial of LTRA.



**If asthma control remains suboptimal after the addition of an inhaled long-acting  $\beta_2$  agonist then:**

- increase the dose of inhaled corticosteroids from low dose to medium dose in adults or from very low dose to low dose in children (5–12 years), if not already on these doses.
- or
- consider adding a leukotriene receptor antagonist.

## 7.5 Specialist therapies

In a small proportion of patients asthma is not adequately controlled on the recommended initial or additional controller therapies (*see sections 7.3 and 7.4*). There are very few clinical trials in this specific patient group to guide management. For this reason, these patients should be referred for specialist care.

- ✓ All patients whose asthma is not adequately controlled on recommended initial or additional controller therapies should be referred for specialist care.

### 7.5.1 Tiotropium bromide

	>12 years	5-12 years	<5 years
A review of RCTs in adults taking tiotropium bromide, a long-acting muscarinic antagonist (LAMA), in addition to ICS plus LABA compared with ICS plus LABA, reported fewer asthma exacerbations (although results were inconclusive), improved lung function and some benefits relating to asthma control in those taking tiotropium, but no improvement in quality of life. Evidence relating to serious adverse effects was inconclusive but fewer non-serious adverse events were reported in those taking tiotropium. In two of the three trials included in the review patients were taking high-dose ICS. <sup>481</sup> The addition of tiotropium to high-dose ICS plus LABA may confer some additional benefit although results are currently inconclusive. Further research is needed to confirm possible benefits or harms of tiotropium in combination with different doses of ICS/LABA. <sup>481</sup>	1++		
There is insufficient evidence to suggest that addition of tiotropium to ICS in patients inadequately controlled on ICS alone has any benefit over addition of LABA to ICS. <sup>482</sup> The addition of LABA to ICS remains the first choice for add-on treatment in adults. In adults with asthma who do not respond to ICS plus LABA, the addition of tiotropium to ICS is a possible, although 'off-label' alternative. <sup>483, 484</sup>	1++ 1+		
A review comparing the addition of tiotropium to ICS with increased dose of ICS in adults found only one study suitable for inclusion and insufficient evidence to determine if adding tiotropium to ICS ('off-label' use) is safer or more effective than increasing the dose of ICS. <sup>485</sup>	1+		

### 7.5.2 Other approaches

	>12 years	5-12 years	<5 years
Theophyllines may improve lung function and symptoms, but are associated with an increase in adverse events. <sup>463</sup>	1+	1-	
Addition of short-acting anticholinergics is generally of no value. <sup>464, 486</sup> Addition of nedocromil to ICS is of marginal benefit. <sup>457, 465</sup>	1+		

- ✓ If control remains inadequate after stopping a LABA and increasing the dose of inhaled corticosteroid, consider sequential trials of add-on therapy, ie leukotriene receptor antagonists or theophyllines.



The following recommendations are largely based on extrapolation from trials of add-on therapy to ICS alone (see sections 7.3 and 7.4).

<b>D</b>	<b>D</b>	<p><b>If asthma control remains inadequate on medium-dose (adults) or low-dose (children) of inhaled corticosteroid plus a long-acting <math>\beta_2</math> agonist or a leukotriene receptor antagonist, the following interventions can be considered:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>increase the inhaled corticosteroids to high dose (adults)/ medium dose (children 5–12 years)* or</b></li> <li>• <b>add a leukotriene receptor antagonist (if not already trialled) or</b></li> <li>• <b>add tiotropium (adults) or</b></li> <li>• <b>add a theophylline.</b></li> </ul>
----------	----------	---

\*at high doses of inhaled corticosteroid via a pMDI, a spacer should be used.

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

- ✓ If a trial of an add-on treatment is ineffective, stop the drug (or in the case of increased dose of inhaled corticosteroid, reduce to the original dose).
- ✓ Although there are no controlled trials, children (all ages) who are under specialist care may benefit from a trial of higher doses ICS (greater than 800 micrograms/day) before moving to use of oral steroids.

### 7.5.3 Continuous or frequent use of oral steroids

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

Some patients with very severe asthma not controlled with high-dose ICS, and who have also been tried on or are still taking LABA, LTRA, tiotropium (adults only) or theophyllines, may require regular long-term steroid tablets. These patients should already be under the care of a specialist asthma service.

- ✓ For the small number of patients not controlled on high-dose therapies, use daily steroid tablets in the lowest dose providing adequate control.
- ✓ Patients requiring frequent or continuous use of oral corticosteroids should be under the care of a specialist asthma service.

#### 7.5.4 Monoclonal antibody

##### *Anti-IgE monoclonal antibody*

Omalizumab given by subcutaneous injection can reduce the steroid burden for the patient without increasing the risk of adverse events.<sup>489-491</sup> Three systematic reviews reported reductions in asthma exacerbations in patients with moderate or severe allergic asthma receiving omalizumab compared with placebo in addition to oral corticosteroids or ICS.<sup>489-491</sup> These studies all reported that more patients on omalizumab compared with placebo withdrew steroids.

>12 years	5-12 years	<5 years
1++ 2++	1++ 2++	

Omalizumab is given as a subcutaneous injection every two or four weeks depending on the patient's IgE level and weight. Local skin reactions may occur. Anaphylaxis, presenting as bronchospasm, hypotension, syncope, urticaria, and/or angioedema of the throat or tongue have been reported after administration of omalizumab occurring as early as the first dose, and as late as one year. Due to concerns about anaphylaxis, the first three doses of omalizumab should only be administered to patients in a healthcare setting under direct medical supervision.

Guidance on when to consider treatment can be found in NICE technology appraisal guidance TA278.<sup>489</sup>

##### *Anti-IL-5 monoclonal antibody*

A systematic review of anti-interleukin-5 (IL-5) monoclonal antibody therapies including trials of mepolizumab (four trials; two intravenous, one subcutaneous, one mixed), reslizumab (four trials intravenous) and benralizumab (five trials subcutaneous), and 6,000 patients aged 12 years and over, most of whom had severe eosinophilic asthma, reported reduced asthma exacerbation rates and emergency department/unscheduled care visits with mepolizumab and benralizumab, and reduced asthma exacerbation rates with reslizumab compared with placebo. No serious excess adverse events were reported although significantly more patients receiving benralizumab than placebo discontinued treatment due to adverse events and this requires further investigation.<sup>492</sup> The review did not look at the potential steroid-sparing effect of anti-IL5 therapies. Use of intravenous mepolizumab is not currently licensed.

>12 years	5-12 years	<5 years
1++		

An RCT of 135 patients with severe eosinophilic asthma receiving 100 mg of mepolizumab subcutaneously or placebo every four weeks, reported a significant glucocorticoid-sparing effect with mepolizumab (28% v 11%, respectively), improved secondary outcomes including fewer exacerbations and improved ACQ-5 scores, and a similar safety profile.<sup>493</sup>

1++		
-----	--	--

No studies were found that directly compared omalizumab with mepolizumab. A systematic review and meta-analysis, however, concluded that mepolizumab was of equivalent benefit compared to omalizumab in patients eligible for both treatments.<sup>494</sup> A network meta-analysis comparing omalizumab with mepolizumab showed similar adverse event rates for omalizumab and intravenous mepolizumab (not a licensed route of administration) and a reduction in adverse events compared with placebo and/or baseline therapy (mean annualised asthma exacerbation rate 1.22 v 2.29 omalizumab; 1.28 v 2.56 mepolizumab).<sup>495</sup>

>12 years	5-12 years	<5 years
1+		

Head-to-head trials comparing omalizumab with mepolizumab and other IL-5 therapies and of different IL-5 therapies are needed to confirm the relative clinical and cost effectiveness of each approach.

Guidance on use of mepolizumab, reslizumab and benralizumab differs in England/ Wales and Scotland and the relevant NICE or SMC advice should, therefore, be checked prior to considering these treatment approaches.

B	B		<b>Omalizumab given by subcutaneous injection may be considered in eligible patients with a high oral corticosteroid burden.</b>
A			<b>Mepolizumab (subcutaneous), reslizumab (intravenous) and benralizumab (subcutaneous) may be considered in eligible patients with a high oral corticosteroid burden.</b>
✓			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients being considered for monoclonal antibody treatment should be assessed to confirm the diagnosis of asthma, that uncontrolled asthma is the cause of their ongoing symptoms, and that they are adherent with current treatment.</li> <li>• An asthma specialist with expertise in monoclonal antibody treatment should assess patients prior to undergoing treatment, and treatment should take place in a specialist centre with the appropriate resources and training, including access to an intensive care unit.</li> <li>• Patients undergoing monoclonal antibody treatment should have their details entered onto the UK Severe Asthma Registry.</li> </ul>

Referenzen:

454. Ducharme FM. Inhaled glucocorticoids versus leukotriene receptor antagonists as single agent asthma treatment: systematic review of current evidence. *BMJ* 2003;326(7390):621.
457. Edwards AM, Stevens MT. The clinical efficacy of inhaled nedocromil sodium (Tilade) in the treatment of asthma. *Eur Respir J* 1993;6(1):35-41.
464. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.11c: add-on drugs for inhaled steroids- anticholinergics. 2002. Available from <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/table4.11c.html>: [Accessed. 11 Jul 2014].
465. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.11a: add on drugs for inhaled steroids -chromones. 2002. Available from <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/table4.11a.html>: [Accessed. 11 Jul 2014].
472. Chauhan Bhupendrasinh F, Ducharme Francine M. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014(1).
475. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.22: combined therapy of inhaled steroids and long acting B2 agonists. 2002. Available from <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/table4.22.html>: [Accessed. 10 Jul 2014].
478. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.8c: children with poor asthma control on ICS - is addition of leukotriene receptor antagonists helpful? 2002. Available from <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/table4.8c.html>: [Accessed. 11 Jul 2014].
479. Joos S, Miksch A, Szecsenyi J, Wieseler B, Grouven U, Kaiser T, et al. Montelukast as add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of mild to moderate asthma: a systematic review. *Thorax* 2008;63(5):453-62.
480. Cao Y, Wang J, Bunjhoo H, Xie M, Xu Y, Fang H. Comparison of leukotriene receptor antagonists in addition to inhaled corticosteroid and inhaled corticosteroid alone in the treatment of adolescents and adults with bronchial asthma: a meta-analysis (Provisional abstract). *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology* 2012(2):130-8.
481. Kew KM, Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016(1):CD011721.

482. Kew KM, Evans DJ, Allison DE, Boyter AC. Longacting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus addition of longacting beta2-agonists (LABA) for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(6):CD011438.
483. Anderson DE, Kew KM, Boyter AC. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus the same dose of ICS alone for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(8):CD011397.
484. Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P, Pivovarova A, Engel M, Fabbri LM. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(2):315-22.
485. Evans DJ, Kew KM, Anderson DE, Boyter AC. Longacting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus higher dose ICS for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(7):CD011437.
486. Westby M, Benson M, Gibson P. Anticholinergic agents for chronic asthma in adults (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 2004
489. Norman G, Faria R, Paton F, Llewellyn A, Fox D, Palmer S, et al. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2013;17(52):1-342.
490. Normansell R, Walker S, Milan Stephen J, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014: Issue 1.
491. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest* 2011;139(1):28-35.
492. Farne Hugo A, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan Stephen J. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017: Issue 9.
493. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *New England Journal of Medicine* 2014;371(13): 1189-97.
494. Bermejo I, Stevenson M, Cooper K, Harnan S, Hamilton J, Clowes M, et al. Mepolizumab for Treating Severe Eosinophilic Asthma: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics* 2018;36(2):131-44.
495. Nachev Z, Krishnan A, Mashtare T, Zhuang T, Mador MJ. Omalizumab versus Mepolizumab as add-on therapy in asthma patients not well controlled on at least an inhaled corticosteroid: A network metaanalysis. *J Asthma* 2018;55(1):89-100.

---

## **Holguin F et al., 2020 [21].**

Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: 23 clinicians and researchers with experience in severe asthma and two severe asthma patient representatives; 3 methodologists;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz:
- Evidence profiles and Evidence to Decision tables (supplementary material) developed with the GRADEpro Guideline Development Tool
- iterative consensus process conducted face-to-face and also via teleconference and e-mail, and finally a vote by all members of the Task Force who had no relevant conflicts
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase and Cochrane Central Register of Controlled Trials, beginning in 2008 and ending with a final update on September 27, 2018

LoE

Evidence was appraised using the GRADE

GoR

- A strong recommendation was made for or against an intervention when the panel was certain that the desirable consequences outweighed the undesirable consequences (or the converse for a recommendation against). A strong recommendation is one that most well-informed patients would follow.
- A conditional recommendation was made for or against an intervention when the panel was uncertain that the desirable consequences of the intervention outweighed the undesirable consequences (or the converse for a recommendation against). Reasons for uncertainty included low or very low quality of evidence, the desirable and undesirable consequences being finely balanced, the population in reviewed studies not uniformly meeting ERS/ATS severe asthma criteria, or the underlying values and preferences playing an important role. A conditional recommendation indicates that well-informed patients may make different choices regarding whether to have or not have the intervention.
- keine Angabe des GoR.

Sonstige methodische Hinweise

/

**Empfehlungen**

Severe asthma was defined as:

When a diagnosis of asthma is confirmed and comorbidities addressed, severe asthma is defined as “asthma that requires treatment with high dose inhaled corticosteroids [...] plus a second controller (and/or systemic corticosteroids) to prevent it from becoming ‘uncontrolled’ or which remains ‘uncontrolled’ despite this therapy”.



TABLE 2 European Respiratory Society (ERS)/American Thoracic Society (ATS) Severe Asthma Task Force recommendations for the management of severe asthma

Question	Recommendation	Strength	Quality of evidence
1	We suggest an anti-IL-5 strategy as add-on therapy for adult patients with severe uncontrolled asthma with an eosinophilic phenotype and for those with severe corticosteroid-dependent asthma	Conditional	Low
2	We suggest that a blood eosinophil cut-point $\geq 150 \mu\text{L}^{-1}$ can be used to guide anti-IL-5 initiation in adult patients with severe asthma and a history of prior asthma exacerbations	Conditional	Low
3	We suggest using a blood eosinophil cut-off $\geq 260 \mu\text{L}^{-1}$ to identify adolescents (>12 years) and adults with severe allergic asthma more likely to benefit from anti-IgE treatment	Conditional	Low
	We suggest using a $F_{\text{ENO}}$ cut-off $\geq 19.5$ ppb to identify adolescents (>12 years) and adults with severe allergic asthma more likely to benefit from anti-IgE treatment	Conditional	Low
4	For children, adolescents and adults with severe asthma uncontrolled despite GINA step 4–5 or NAEPP step 5 therapies, we recommend the addition of tiotropium	Strong	Moderate
5	We suggest a trial of macrolide treatment to reduce asthma exacerbations in adult asthma subjects on GINA/NAEPP step 5 therapy that remain persistently symptomatic or uncontrolled	Conditional	Low
	We suggest against the use of chronic macrolide treatment in children and adolescents with severe uncontrolled asthma	Conditional	Low
6	We suggest dupilumab as add-on therapy for adult patients with severe eosinophilic asthma and for those with severe corticosteroid-dependent asthma regardless of eosinophil levels	Conditional	Low

IL: interleukin; R: receptor;  $F_{\text{ENO}}$ : exhaled nitric oxide fraction; GINA: Global Initiative for Asthma; NAEPP: National Asthma Education and Prevention Program.

### Begründungen zu den Empfehlungen:

#### Recommendation 1:

An anti-IL-5 strategy reduces exacerbations in patients with severe eosinophilic asthma. Mepolizumab and benralizumab are effective in reducing OCS dose in corticosteroid-dependent asthma. The effects on asthma control, quality of life and FEV1 are modest for all drugs and did not meet the MCID threshold.

#### Recommendation 2:

Although the data suggest that subjects with higher levels of blood eosinophil counts benefit more from anti-IL-5 strategies, the evidence we reviewed does not show that a specific level of blood eosinophils  $\geq 150 \mu\text{L}^{-1}$  for mepolizumab,  $\geq 300 \mu\text{L}^{-1}$  for benralizumab and  $\geq 400 \mu\text{L}^{-1}$  for reslizumab is an absolute response threshold, as clinical benefit can still be observed in some patients below these values. Based on currently available evidence (which is very limited), sputum eosinophils may not add to the prediction of response greater than blood eosinophil level.

#### Recommendation 3:

Blood eosinophil counts and FENO levels may be useful in choosing patients most likely to achieve a more positive effect on exacerbations and lung function when treated with omalizumab compared with placebo. There were no differences in adverse effects based on the high and low biomarker subgroups, suggesting that the high blood eosinophil and high FENO patients achieve clinical benefit without additional adverse effects, whereas low biomarker patients are at risk of adverse effects while potentially having less clinical benefit.

Other excluded studies also make important observations regarding the use of blood eosinophils to select patients most likely to respond to omalizumab. Of particular note is the study by CASALE et al. [35], who reported an analysis that pooled the results of two

randomised controlled trials. The studies by BUSSE et al. [36] and SOLER et al. [37] were both phase 3, double-blind placebo-controlled trials, comprising a total of 1071 participants comparing omalizumab with placebo in participants with moderate to severe asthma. The pooled analysis published in 2018 investigated the annualised exacerbation rates in the omalizumab group versus placebo according to the subgroups of blood eosinophils: high ( $\geq 300 \mu\text{L}^{-1}$ ) and low ( $< 300 \mu\text{L}^{-1}$ ) [35]. The results support the recommendations of the Task Force. There was a more pronounced reduction in exacerbations rates in the omalizumab versus placebo group for the high biomarker subgroup, i.e. for those with an eosinophil count  $\geq 300 \mu\text{L}^{-1}$  there was a 67% reduction in exacerbations compared with a 45% reduction in the  $< 300 \mu\text{L}^{-1}$  group.

In contrast to the previous studies, one publication found that omalizumab's effectiveness did not vary across biomarker levels. This retrospective study of 872 patients with severe allergic asthma showed that omalizumab reduced exacerbations by 58.4% (95% CI 52.7–63.4%) in the high biomarker (eosinophil count  $\geq 300 \mu\text{L}^{-1}$ ) group versus 58.1% (95% CI 52.7–63.4%) in the low biomarker group (eosinophil count  $< 300 \mu\text{L}^{-1}$ ) [38].

#### Recommendation 4:

The addition of tiotropium improves FEV1 and provides beneficial effects on symptom control in children, adolescents and adults with severe asthma not controlled with GINA step 4–5 and NAEPP step 5 combination therapies. There were too few severe exacerbations requiring OCS to draw definitive conclusions as to benefit. Based on the estimated beneficial effects observed for tiotropium, the Task Force judged that these benefits outweigh the adverse effects, burdens and costs associated with this treatment for the management of severe asthma.

In the combined age groups, tiotropium was effective in preventing the composite outcome for asthma worsening inclusive of symptom control and exacerbations. However, the effect of treatment was not significant in adolescents and children, likely due to the smaller sample sizes and shorter study duration of these trials. There is insufficient evidence for the beneficial effects of tiotropium on severe exacerbations in children and adolescents with severe asthma, which should be investigated in longer-term trial cohorts of sufficient size. There are additional LAMAs (umeclidinium and glycopyrronium) currently available which could be alternative long-term bronchodilator therapies for severe asthma. Treatments with umeclidinium and glycopyrronium have beneficial effects on lung function and symptom control in individuals with mild to moderate, persistent asthma [43–45], but have not been evaluated as an adjunct therapy for severe asthma.

Future studies should also focus on the identification of severe asthma subgroups preferentially responsive to LAMAs that might benefit from the step-wise addition of muscarinic antagonists compared with alternative step-up options such as LABAs or increased ICS dosing. Subgroup analyses of trial cohorts with mild to moderate persistent asthma subjects have suggested that subgroups with fixed or baseline airflow obstruction might preferentially respond to LAMAs [45, 46]. Three randomised controlled trials only included subjects with FEV1  $< 80\%$  predicted. KERSTJENS et al. [47] showed beneficial effects in both those with screening FEV1  $< 60\%$  or 60–80% predicted. Two trials in children and adolescents enrolled asthma patients with FEV1 60–90% predicted [42, 48]. Hence, it is not clear whether

individuals, particularly adults, with severe asthma and higher lung function on combination therapy with high-dose ICS and a LABA will benefit from the addition of a LAMA.

A responder analysis of a severe asthma trial cohort showed equally beneficial effects when comparing subgroups based on baseline lung function, age, sex, ethnicity, body mass index and racial groups. Differential inter-racial effects are difficult to ascertain since minority racial groups (African-Americans and Asians) and Hispanic ethnic groups represented the vast minority of subjects in these trials [47]. Future trials in increasingly ethnically diverse severe asthma cohorts should provide insight into the beneficial effects of LAMAs in these groups, which experience a substantial proportion of asthma-related morbidity. Studies to evaluate responder subgroups based on genetic variation (pharmacogenetic studies) should also be performed using DNA samples from prior and future clinical trials.

#### Recommendation 5:

Relative to placebo, chronic macrolide therapy reduces the risk of having an asthma exacerbation. However, there is no conclusive evidence that treatment shows any effect in reducing severe exacerbations or hospitalisations. The effects of macrolides on asthma have been limited to participants with uncontrolled or persistently symptomatic disease that may or may not be exacerbation prone; therefore, it is unknown whether this therapy will improve outcomes among those meeting ERS/ATS criteria for severe asthma. The emergence of antimicrobial resistance associated with prolonged antibiotic use such as macrolide therapy is a critical public health issue. Potential benefits in severe asthma need to be carefully considered against this background risk from both the perspective of an individual patient and the wider community.

#### Recommendation 6:

Dupilumab add-on therapy substantially decreases exacerbations in moderate to severe uncontrolled asthma [58–60]. It is effective in reducing OCS dose in patients with severe OCS-dependent asthma. Dupilumab therapy is also associated with improvements in lung function, asthma control and quality of life. More robust improvements were observed in patients with higher eosinophil levels.

#### Referenzen:

35 Casale TB, Chipps BE, Rosen K, et al. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. *Allergy* 2018; 73: 490–497.

36 Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 184–190.

37 Soler M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001; 18: 254–261.

38 Humbert M, Taille C, Mala L, et al. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J* 2018; 51: 1702523.

42 Hamelmann E, Bernstein JA, Vandewalker M, et al. A randomised controlled trial of tiotropium in adolescents with severe symptomatic asthma. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601100.



- 43 Kerwin E, Wachtel A, Sher L, et al. Efficacy, safety, and dose response of glycopyrronium administered by metered dose inhaler using co-suspension delivery technology in subjects with intermittent or mild-to-moderate persistent asthma: a randomized controlled trial. *Respir Med* 2018; 139: 39–47.
- 44 Lee LA, Briggs A, Edwards LD, et al. A randomized, three-period crossover study of umeclidinium as monotherapy in adult patients with asthma. *Respir Med* 2015; 109: 63–73.
- 45 Lee LA, Yang S, Kerwin E, et al. The effect of fluticasone furoate/umeclidinium in adult patients with asthma: a randomized, dose-ranging study. *Respir Med* 2015; 109: 54–62.
- 46 Peters SP, Bleecker ER, Kunselman SJ, et al. Predictors of response to tiotropium versus salmeterol in asthmatic adults. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1068–1074.
- 47 Kerstjens HA, Moroni-Zentgraf P, Tashkin DP, et al. Tiotropium improves lung function, exacerbation rate, and asthma control, independent of baseline characteristics including age, degree of airway obstruction, and allergic status. *Respir Med* 2016; 117: 198–206.
- 48 Szeffler SJ, Murphy K, Harper T 3rd, et al. A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 1277–1287.
- 58 Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting  $\beta$ 2 agonist: a randomized double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 2016; 388: 31–44.
- 59 Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2486–2496.
- 60 Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2475–2485.

#### 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 3 of 12, March 2021)  
am 18.03.2021**

#	Suchfrage
1	[mh Asthma]
2	asthma*:ti
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Mar 2016 to present, in Cochrane Reviews

**Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 18.03.2021**

#	Suchfrage
1	„asthma/therapy“[mh]
2	asthma*[ti]
3	(#2) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
4	#1 OR #3
5	(#4) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR

#	Suchfrage
	(clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]))) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
6	(#5) AND ("2016/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

#### Leitlinien in Medline (PubMed) am 18.03.2021

#	Suchfrage
1	asthma[majr]
2	asthma*[ti]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
5	(#4) AND ("2016/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

## Referenzen

1. **Agache I, Beltran J, Akdis C, Akdis M, Canelo-Aybar C, Canonica GW, et al.** Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. a systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy* 2020;75(5):1023-1042.
2. **Agache I, Rocha C, Beltran J, Song Y, Posso M, Solà I, et al.** Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab and omalizumab) for severe allergic asthma: a systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy* 2020;75(5):1043-1057.
3. **Agache I, Song Y, Rocha C, Beltran J, Posso M, Steiner C, et al.** Efficacy and safety of treatment with dupilumab for severe asthma: a systematic review of the EAACI guidelines-Recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy* 2020;75(5):1058-1068.
4. **Bourdin A, Husereau D, Molinari N, Golam S, Siddiqui MK, Lindner L, et al.** Matching-adjusted indirect comparison of benralizumab versus interleukin-5 inhibitors for the treatment of severe asthma: a systematic review. *Eur Respir J* 2018;52(5):1801393.
5. **Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma; Langfassung, 4. Auflage [online]. AWMF-Registernummer nvl-002. 09.2020. Berlin (GER): Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ); 2020. [Zugriff: 23.03.2021]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/asthma/asthma-4aufl-vers1-lang.pdf>.
6. **Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma; Leitlinienreport, 4. Auflage [online]. AWMF-Registernummer nvl-002. 09.2020. Berlin (GER): Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ); 2020. [Zugriff: 23.03.2021]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/asthma/asthma-4aufl-vers1-llr.pdf>.
7. **Busse W, Chupp G, Nagase H, Albers FC, Doyle S, Shen Q, et al.** Anti-IL-5 treatments in patients with severe asthma by blood eosinophil thresholds: Indirect treatment comparison. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143(1):190-200.
8. **Casale TB, Pacou M, Mesana L, Farge G, Sun SX, Castro M.** Reslizumab compared with benralizumab in patients with eosinophilic asthma: a systematic literature review and network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(1):122-130.
9. **Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ.** Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2017(9):Cd010834. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010834.pub3>.
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Anlage IV: Therapiehinweis Omalizumab, vom 17. Dezember 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 23.03.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2418/2015-12-17\\_AM-RL-IV\\_TH\\_Omalizumab\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2418/2015-12-17_AM-RL-IV_TH_Omalizumab_BAnz.pdf).
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB

- Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat (Asthma); vom 04.02.2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 01.06.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4694/2021-02-04\\_AM-RL-XII\\_Indacaterol-Glycopyrronium-Mometason\\_D-571\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4694/2021-02-04_AM-RL-XII_Indacaterol-Glycopyrronium-Mometason_D-571_BAnz.pdf).
12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL), zuletzt geändert am 17. Dezember 2020, in Kraft getreten am 01. Januar 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 23.03.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2416/DMP-A-RL\\_2020-11-20\\_iK-2021-02-25.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2416/DMP-A-RL_2020-11-20_iK-2021-02-25.pdf).
  13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung; Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von Arzneimitteln, letzte Änderung in Kraft getreten am: 27.06.2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 23.03.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-601/AM-RL-IV-Therapiehinweise\\_2020-06-27.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-601/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2020-06-27.pdf).
  14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. August 2018 - Benralizumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 23.03.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-347/2018-08-02\\_Geltende-Fassung\\_Benralizumab\\_D-341.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-347/2018-08-02_Geltende-Fassung_Benralizumab_D-341.pdf).
  15. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 6. Juli 2017 / 6. Dezember 2018 - Reslizumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 23.03.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-274/2018-12-06\\_Geltende-Fassung\\_Reslizumab\\_D-271.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-274/2018-12-06_Geltende-Fassung_Reslizumab_D-271.pdf).
  16. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Februar 2020 - Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Asthma bronchiale) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 23.03.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-487/2020-02-20\\_Geltende-Fassung\\_Dupilumab\\_nAWG\\_D-482.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-487/2020-02-20_Geltende-Fassung_Dupilumab_nAWG_D-482.pdf).
  17. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Juli 2016 / 06. Dezember 2018 - Mepolizumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 23.03.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-216/2018-12-06\\_Geltende-Fassung\\_Mepolizumab\\_D-211.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-216/2018-12-06_Geltende-Fassung_Mepolizumab_D-211.pdf).
  18. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. März 2019 - Mepolizumab (neues Anwendungsgebiet: Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Kindern und Jugendlichen im Alter von  $\geq 6$  bis  $<$

- 18 Jahren) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 01.06.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-397/2019-03-22\\_Geltende-Fassung\\_Mepolizumab\\_nAWG\\_D-390.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-397/2019-03-22_Geltende-Fassung_Mepolizumab_nAWG_D-390.pdf).
19. **Global Initiative for Asthma (GINA)**. Global strategy for asthma management and prevention (2020 update) [online]. Fontana (USA): GINA; 2020. [Zugriff: 23.03.2021]. URL: <https://ginasthma.org/gina-reports/>.
  20. **Henriksen DP, Bodtger U, Sidenius K, Maltbaek N, Pedersen L, Madsen H, et al.** Efficacy, adverse events, and inter-drug comparison of mepolizumab and reslizumab anti-IL-5 treatments of severe asthma - a systematic review and meta-analysis. *Eur Clin Respir J* 2018;5(1):1536097.
  21. **Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, et al.** Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 2020;55(1):1900588.
  22. **Meng JF, Li H, Luo MJ, Li HB.** Efficacy of tiotropium in treating patients with moderate-to-severe asthma: A meta-analysis and systematic review based on 14 randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(33):e16637.
  23. **Murphy KR, Chipps BE.** Tiotropium in children and adolescents with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;124(3):267-276.e263.
  24. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Chronic asthma: management [online]. 03.2021. London (GBR): NICE; 2017. [Zugriff: 23.03.2021]. (NICE guideline; Band 80). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80/evidence/full-guidelines-november-2017-7079863933?tab=evidence>.
  25. **Ramonell RP, Iftikhar IH.** Effect of Anti-IL5, Anti-IL5R, Anti-IL13 therapy on asthma exacerbations: a network meta-analysis. *Lung* 2020;198(1):95-103.
  26. **Rogliani P, Ritondo BL, Calzetta L.** Triple therapy in uncontrolled asthma: a network meta-analysis of Phase III studies. *Eur Respir J* 2021.
  27. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), British Thoracic Society.** British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline [online]. 07.2019. Edinburgh (GBR): SIGN; 2019. [Zugriff: 23.03.2021]. (SIGN publication; Band 158). URL: <https://www.sign.ac.uk/media/1773/sign158-updated.pdf>.
  28. **Sobieraj DM, Baker WL, Nguyen E, Weeda ER, Coleman CI, White CM, et al.** Association of inhaled corticosteroids and long-acting muscarinic antagonists with asthma control in patients with uncontrolled, persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;319(14):1473-1484.
  29. **Sobieraj DM, Baker WL, Weeda ER, Nguyen E, Coleman CI, White CM, et al.** Intermittent inhaled corticosteroids and long-acting muscarinic antagonists for asthma [online]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018. [Zugriff: 23.03.2021]. (AHRQ Comparative Effectiveness Reviews; Band 194). URL: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/cer-194-final-corticosteroids-asthma.pdf>.
  30. **Yan K, Balijepalli C, Sharma R, Barakat S, Sun SX, Falcao S, et al.** Reslizumab and mepolizumab for moderate-to-severe poorly controlled asthma: an indirect comparison meta-analysis. *Immunotherapy* 2019;11(17):1491-1505.

## Anhang

### Studiencharakteristika in Rogliani et al. 2021 [26]

Study and year and reference	Trial number identifier	Study characteristics	Study duration (months)	Number of analyzed patients	Triple FDC therapy (doses and regimen of administration)	Comparator (doses and regimen of administration)	Inhaler device (brand)	Patients characteristics	Age (years)	Male (%)
Lee et al., 2020, CAPTAIN [27]	NCT02924688	Phase IIIA, multicentre, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group	12.0	2436	FFV/UMEC (100/25/31.25 µg q.d.), FFV/UMEC (100/25/62.5 µg q.d.), FFV/UMEC (200/25/31.25 µg q.d.), FFV/UMEC (200/25/62.5 µg q.d.)	FFV/I (100/25 µg q.d.), FFV/I (200/25 µg q.d.)	FFV/UMEC; DPI (Ellipta) <sup>®</sup> ; FFV/I; DPI (Ellipta) <sup>®</sup>	Inadequately controlled asthma (pre-bronchodilator FEV <sub>1</sub> ≥30% and <85% predicted; airway reversibility at screening defined as an increase in FEV <sub>1</sub> ≥12% and ≥200 mL after four inhalations of albuterol or salbutamol; ICS stable use >250 µg per day for 26 weeks prior to pre-screening)	53.2	38.0
Kerstjens et al., 2020, IRIDIUM [28]	NCT02571777	Phase III, multicentre, randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, parallel-group	12.0	3092	MF/IND/IGLY (80/150/50 µg q.d.), MF/IND/IGLY (160/150/50 µg q.d.)	MF/IND (80/150 µg q.d.), MF/IND (160/150 µg q.d.), FP/SAL (500/50 µg b.i.d.)	MF/IND/IGLY; DPI (Breechale) <sup>®</sup> ; MF/IND; DPI (Breechale) <sup>®</sup> ; FP/SAL; DPI (Diskus) <sup>®</sup>	Symptomatic asthma (pre-bronchodilator FEV <sub>1</sub> <80% predicted; ≥1 asthma exacerbation requiring medical care from a physician, ER visit, hospitalization, and systemic corticosteroid treatment in the year prior to screening; airway reversibility defined as an increase in FEV <sub>1</sub> ≥12% and ≥200 mL after inhalation of albuterol or salbutamol; use of ICS/LABA medium- or high-dose for ≥3 months and at stable dose for ≥1 month prior to screening)	52.2	38.0
Gessner et al., 2020, ARGON [29]	NCT03158311	Phase IIIB, multicentre, non-randomized, non-inferiority, partially-blinded, open-label, active-controlled, parallel-group	5.5	1426	MF/IND/IGLY (80/150/50 µg q.d.), MF/IND/IGLY (160/150/50 µg q.d.)	FP/SAL (500/50 µg b.i.d.) + TIO (5 µg q.d.)	MF/IND/IGLY; DPI (Breechale) <sup>®</sup> ; FP/SAL; DPI (Accuhaler) <sup>®</sup> ; TIO; soft mist inhaler (Respimat) <sup>®</sup>	Symptomatic asthma (pre-bronchodilator FEV <sub>1</sub> <85% predicted; ≥1 severe asthma exacerbation requiring medical care from a physician, ER visit or hospitalization and systemic corticosteroid treatment for at least 3 days in the year prior to study entry; airway reversibility defined as an increase in FEV <sub>1</sub> ≥12% and ≥200 mL or historical evidence within the past 5 years of reversibility or positive bronchial provocation test; use of ICS/LABA stable medium- or high-dose prior to screening)	52.5	38.7
Virchow et al., 2019, TRIMARAN [30]	NCT02676076	Phase III, multicentre, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group	12.0	1150	BDP/FOR/IGLY (200/12/20 µg b.i.d.)	BDP/FOR (200/12 µg b.i.d.)	BDP/FOR/IGLY; pMDI (NA); BDP/FOR; pMDI (NA)	Uncontrolled asthma (pre-bronchodilator FEV <sub>1</sub> <80% predicted; ≥1 asthma exacerbation requiring an ER visit or hospitalization or systemic corticosteroid treatment in the year prior to study entry; airway reversibility defined as an increase in FEV <sub>1</sub> ≥12% and ≥200 mL at 10–15 min after inhalation of salbutamol 400 µg; use of ICS/LABA medium-dose for ≥1 month prior to study entry)	52.6	38.5

Virchow et al. 2019 TRIGGER [30]	NCT02676089	Phase III, multicentre, randomized, double-blind (BDP/FOR + TIO group was open- label), active- controlled, parallel- group	12.0	1431	BDP/FOR/GLY (400/12/20 µg b.i.d.)	BDP/FOR (400/12 µg b.i.d.) + TIO (5 µg q.d.)	BDP/FOR/IGL Y; pMDI (NA); BDP/FOR; pMDI (NA); TIO: soft mist inhaler (Respimat <sup>®</sup> )	Uncontrolled asthma (pre-bronchodilator FEV <sub>1</sub> <80% predicted; ≥1 asthma exacerbation requiring an ER visit or hospitalization or systemic corticosteroid treatment in the year prior to study entry; airway reversibility defined as an increase in FEV <sub>1</sub> ≥12% and ≥200 mL at 10–15 min after inhalation of salbutamol 400 µg; use of ICS/LABA high-dose for ≥1 month prior to study entry)	52.9	38.7
--	-------------	---	------	------	--------------------------------------	--	---	---	------	------

ACQ: asthma control questionnaire; AQLQ: asthma quality of life questionnaire; BDP: beclomethasone dipropionate; b.i.d.: *bis in die*, twice-daily; DPI: dry powder inhaler; ER: emergency room;  
FDC: fixed-dose combination; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in the 1<sup>st</sup> second; FF: fluticasone furoate; FOR: formoterol fumarate; GLY: glycopyrronium; ICS: inhaled  
corticosteroid; IND: indacaterol; LABA: long-acting β<sub>2</sub>-adrenoceptor agonist; q.d.: *quaque die*, once daily; MF: mometasone furoate; NA: not available; pMDI: pressurized metered dose inhaler;  
RCT: randomized controlled trial; SAL: salmeterol; TIO: tiotropium bromide; UMEC: umecidinium bromide; VI: vilanterol.



Agache I et al., 2020 [1].

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

**TABLE 3** Summary of findings for Benralizumab compared to standard of care for eosinophilic asthma

Outcomes	No. of participants (studies) Follow-up (range)	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with standard of care	Risk difference with benralizumab
<b>Exacerbations</b> Assessed with annualized asthma exacerbation rate	1373 (3 RCTs) <sup>39-41</sup> 28 to 56 weeks	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>3,a,b</sup>	Incidence rate ratio 0.53 (0.39 to 0.72) <sup>c,d</sup>	1500 exacerbations per 1000 patients per year	705 fewer exacerbations per 1,000 patients per year (915 fewer to 420 fewer)
<b>Asthma Control</b> Assessed with ACQ-6 score between-group difference at the end of the study	1373 (3 RCTs) <sup>39-41</sup> 28 to 56 weeks	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>3,a,b,e,f</sup>	–		mean difference –0.26 (–0.46 to –0.07 fewer) <sup>g,h</sup>
<b>Quality of life</b> Assessed with Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 years and older	1333 (3 RCTs) <sup>39-41</sup> 28 to 52 weeks	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>3,a,b,k</sup>	–		mean difference +0.23 (+0.11 to +0.36) <sup>f</sup>
<b>Any drug-related adverse event (AE)</b> Assessed with number of events	478 (1 RCT) <sup>40</sup> 56 wk	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>3,b,i</sup>	Risk ratio 1.41 (0.87 to 2.27)	105 per 1,000	43 more per 1,000 (14 fewer to 133 more)
<b>Any serious adverse event (SAE) unrelated to asthma exacerbation</b> Assessed with number of events	148 (1 RCT) <sup>41</sup> 28 wk	⊕⊕○○ LOW <sup>3,b,i</sup>	Risk ratio 0.56 (0.22 to 1.44)	147 per 1,000	65 fewer per 1,000 (114 fewer to 65 more)
<b>Decrease in OCS use</b> Assessed with reduction in daily OCS dose of ≥50%	148 (1 RCT) <sup>41</sup> 28 wk	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>3,b</sup>	Risk ratio 1.76 (1.26 to 2.47)	373 per 1,000	284 more per 1,000 (97 more to 549 more)
<b>Lung function</b> Assessed with prebronchodilator FEV1 (mL) between-group difference at the end of the study	1370 (3 RCTs) <sup>39-41</sup> 28 to 56 wk	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>3</sup> <sub>5,b,i</sub>	–		mean difference +140 mL (+90 to +190) <sup>f</sup>
<b>Rescue medication use</b> Assessed with puffs/day	0 studies	–	Not estimable		

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

### GRADE Working Group grades of evidence

**High certainty:** High confidence that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

**Moderate certainty:** Moderate confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

**Low certainty:** Limited confidence in the effect estimate: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

**Very low certainty:** Little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

### Explanations

- Statistically significant ( $I^2 = 65\%$ ) but probably unimportant heterogeneity.
- All included studies were funded by industry, and all showed positive results. No industry-independent observational or randomized studies were identified to contrast results. Therefore, the quality of the evidence was downgraded for potential publication bias.<sup>70</sup>
- The pooled data were assessed at 28 wk<sup>41</sup> and at 48–52 wk.<sup>71</sup> Goldman 2017 included patients aged 12–17 y old.
- In the current systematic review, 2 studies reporting the effect on exacerbation leading to emergency room visits or hospitalizations were also included. The pooled risk ratio was 0.24 (95% CI 0.03–1.72; see full-text report).
- Statistically significant ( $I^2 = 61\%$ ) but probably unimportant heterogeneity.
- The minimal important difference (MID) for ACQ-6 is 0.5 points.<sup>25</sup>
- In the current systematic review 3, studies reporting the effect on total asthma control score change were also included. The pooled mean difference was –0.19 [95% CI –0.31 to –0.08], see full-text report.
- Quality of the evidence was downgraded because FEV1 is considered a surrogate outcome for asthma control, with a variable correlation with asthma symptoms.<sup>72</sup>
- The panel agreed that minimal important difference for FEV1 is 0.20 L.
- Statistically significant ( $I^2 = 55\%$ ) but probably unimportant heterogeneity.
- For AQLQ(S)+12 the MID is 0.5.<sup>27</sup>
- The effect may both be harmful or beneficial. Small sample size and number of events.

**TABLE 4** Summary of findings of Dupilumab compared to standard of care for eosinophilic asthma

Outcomes	No. of participants (studies) Follow-up (range)	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with standard of care	Risk difference with dupilumab
<b>Exacerbations</b> Assessed with annualized asthma exacerbation rate	1712 [3 RCTs] <sup>42-44</sup> 24 to 52 wk	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>4,2,3,5</sup>	<b>Incidence rate ratio 0.44</b> (0.32 to 0.59)	1570 exacerbations per 1000 patients per year	<b>894 fewer exacerbations per 1000 patients per year</b> (1086 fewer to 655 fewer) <sup>f</sup>
<b>Asthma control</b> assessed with: Asthma Control Questionnaire -5 Scale from: 1 to 5	507 [1 RCT] <sup>42</sup> 24 wk	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>4,8,9,10</sup>	–		mean difference –0.48 (–0.88 lower to –0.09)
<b>Quality of life</b> Assessed with asthma Quality of Life Questionnaire Scale from: 1 to 7	958 [2 RCTs] <sup>43,44</sup> 24 to 52 wk	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>4,9,10,11</sup>	–		mean difference + 0.42 (+0.25 to +0.59)
<b>Treatment-related adverse events (AE)</b> Assessed with number of events	264 [1 RCT] <sup>42</sup> 24 wk	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>4,10,11</sup>	<b>Risk ratio 1.00</b> (0.88 to 1.13)	794 per 1,000	<b>0 fewer per 1,000</b> (95 fewer to 103 more)
<b>Treatment-related serious adverse events (SAE)</b> Assessed with number of events	264 [1 RCT] <sup>42</sup> 24 wk	⊕⊕○○ LOW <sup>4,10,11</sup>	<b>Risk ratio 1.46</b> (0.60 to 3.54)	59 per 1,000	<b>27 more per 1,000</b> (24 fewer to 149 more)
<b>Decrease in OCS dose</b> Assessed with percentage of reduction compared to baseline	150 [1 RCT] <sup>42</sup> 24 wk	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>4,2,3</sup>	–		mean difference –29.4% (–43.23 to –15.57)
<b>Lung function</b> Assessed with FEV1 in mL	1030 [3 RCTs] <sup>42-44</sup> 24 to 52 wk	⊕⊕○○ LOW <sup>2,7,8,10,11</sup>	–		mean difference + 180 mL (+110 to +250)
<b>Fraction of exhaled nitric oxide</b> Assessed with mean % change (ppb) from baseline	150 [1 RCT] <sup>42</sup> 24 wk	⊕⊕○○ LOW <sup>4,10-12,11,13</sup>	–		mean difference –40.11% (–78.68 to –1.55)
<b>Rescue medication use</b> Assessed with puffs/day	143 [1 RCT] <sup>42</sup> 24 to 52 wk	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>4,7,10,11</sup>	–		mean difference –0.56 puff/day (–2.28 to +1.16)

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

**GRADE Working Group grades of evidence**

**High certainty:** High confidence that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

**Moderate certainty:** Moderate confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

**Low certainty:** Limited confidence in the effect estimate: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

**Very low certainty:** Little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

**Explanations**

a. All included studies had a high risk of selective reporting bias.<sup>42-44</sup> However, the evidence quality was not downgraded because most of the outcomes of interest for our analysis were reported.

b. All included studies were funded by industry and the same company (Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals), and all showed positive results. No industry-independent observational or randomized trials were identified to contrast the results. Therefore, the quality of the evidence was downgraded for potential publication bias.<sup>70</sup>

c. Two studies (Rabe 2018, Wenzel 2016) assessed exacerbations at 24 wk and Castro 2018 at 52 wk.

d. The quality of the evidence was downgraded because FEV1 is considered a surrogate outcome of asthma control, with a variable correlation with asthma symptoms.<sup>72</sup>

e. The panel agreed that minimal important difference (MID) for FEV1 is 0.20 L and considered the effect as imprecise.

f. The panel agreed that minimal important difference (MID) for FEV1 is 0.20 L and thus the effect was considered as imprecise.

g. Downgraded because the effect of dupilumab is beneficial but the lower side of the CI is less than the MID(0.5 points).<sup>37</sup>

h. Downgraded because the effect of dupilumab is beneficial but the lower side of the CI is less than the MID(0.5 points).<sup>37</sup>

**TABLE 4** (Continued)

- i. Downgraded because FeNO is not consistently considered a good surrogate of eosinophilic inflammation.<sup>73,74</sup>  
 j. From one visit to the next, a change greater than 20% for basal values over 50 ppb or more than 10 ppb for basal values lower than 50 ppb may indicate significant response.<sup>38</sup>  
 k. Downgraded because the effect may both be beneficial and harmful.  
 l. The MID for rescue medication use is a reduction by 0.81 puffs/d.<sup>25</sup>  
 m. The effect may both be harmful or beneficial. Small number of events.

**TABLE 5** Summary of findings of mepolizumab compared to standard of care for eosinophilic asthma

Outcomes	No. of participants (studies) Follow-up (range)	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with standard of care	Risk difference with mepolizumab
<b>Exacerbations</b> Exacerbation rate ratio Assessed with the annualized rates of asthma exacerbations	1071 (3 RCTs) <sup>45-47</sup> 24 to 32 wk	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>4,5,a,b,c</sup>	Incidence rate ratio <b>0.49</b> (0.38 to 0.66)	1700 exacerbations per 1000 patients per year	<b>870 fewer exacerbations per 1000 patients per year</b> (592 fewer to 1079 fewer)
<b>Exacerbations leading to hospitalization</b> Assessed with the annualized rate of asthma exacerbations leading to hospitalization	(2 RCTs) <sup>45,47</sup> 24 to 32 wk	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>4,5</sup>	Incidence rate ratio <b>0.30</b> (0.13 to 0.71)	100 exacerbations per 1000 patients per year	<b>70 fewer exacerbations per 1000 patients per year</b> (29 fewer to 87 fewer)
<b>Asthma control</b> Assessed with: ACQ-5 score between-group difference at the end of the study Scale from: 0 to 6 <sup>74</sup>	912 (3 RCTs) <sup>45,47</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>4,5,a,c,l</sup>	–		mean difference <b>–0.43</b> (–0.56 to –0.31)
<b>Quality of life</b> Assessed with St. George's Respiratory Questionnaire between-group difference at the end of the study	1045 (3 RCTs) <sup>45-47</sup> 24 to 32 wk <sup>10,k</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>4,5,a,c,l</sup>	–		mean difference <b>–7.14</b> (–9.07 to –5.21)
<b>Treatment-related adverse events (AE)</b> Assessed with number of events	1071 (3 RCTs) <sup>45-47</sup>	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>4,5,l</sup>	Risk ratio <b>1.35</b> (1.01 to 1.80)	796 per 1,000	<b>279 more per 1,000</b> (8 more to 637 more)
<b>Treatment-related serious adverse events (SAE)</b> Assessed with number of events	385 (1 RCT) <sup>47</sup>	⊕○○○ VERY LOW <sup>4,5,c,m,n</sup>	Risk ratio <b>0.98</b> (0.06 to 15.63)	5 per 1,000	<b>0 fewer per 1,000</b> (–5 fewer to 77 more)
<b>Lung function</b> assessed with prebronchodilator FEV1 (mL) between-group difference at the end of the study	1043 (3 RCTs) <sup>45-47</sup> 24 to 32 wk <sup>6,n</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>4,5,7,a,c,f</sup>	–		mean difference <b>+ 110.9 mL</b> (+58.91 to +162.89)
<b>Lung function</b> assessed with AM peak expiratory flow (PEF)	936 (2 RCTs) <sup>77</sup> 24 wk <sup>6,k</sup>	⊕⊕○○ LOW <sup>4,5,c,h,j</sup>	–		mean difference <b>+ 22.46</b> (+13.98 to +30.94)
<b>Rescue medication use</b> assessed with puffs/day	(1 RCT) <sup>45</sup> 21 to 24 wks <sup>9</sup>	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>4,5,l</sup>	–		mean difference <b>–0.1 puff/d</b> (–0.35 to +0.15)

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

**GRADE Working Group grades of evidence**

- High certainty:** High confidence that the true effect lies close to that of the estimate of the effect  
**Moderate certainty:** Moderate confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.  
**Low certainty:** Limited confidence in the effect estimate: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.  
**Very low certainty:** Little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

(Continues)

**TABLE 5** (Continued)

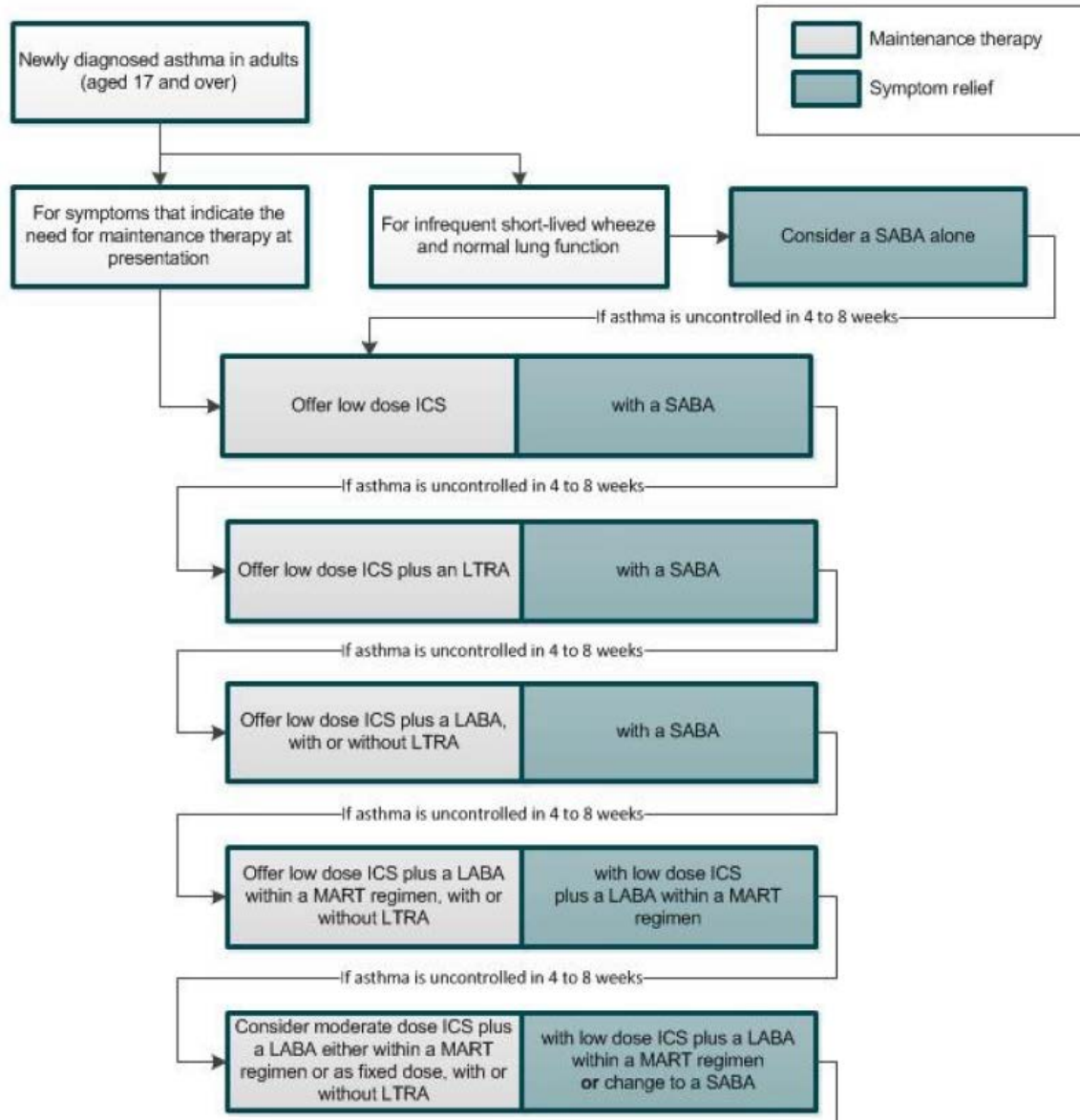
**Explanations**

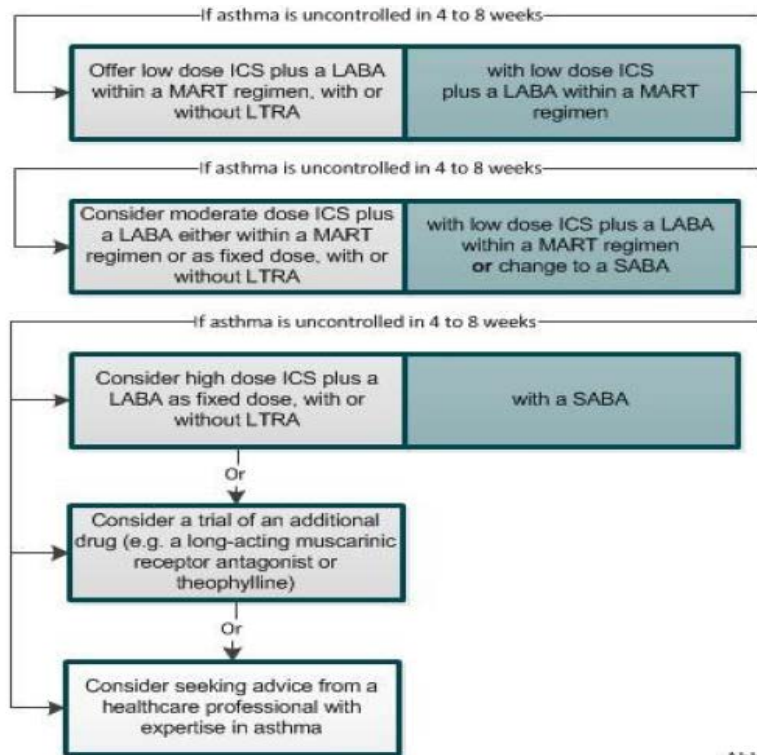
- a. Two of three studies had a high risk of attrition bias.<sup>45,47</sup> Modified intention-to-treat analysis was conducted (ie patients were analysed as treated, not as randomized).
- b. Probable unimportant heterogeneity
- c. Included studies were all funded by industry, and all showed positive results. We identified two industry-independent observational trials that showed similar effects with our meta-analysis.<sup>76,77</sup>
- d. Mean rates of exacerbation requiring hospitalization across studies were very low (ie from 0.02 to 0.10 exacerbations requiring hospitalization per person-year), both in the placebo and intervention arms
- e. The panel agreed that minimal important difference (MID) for FEV1 is 0.20 L.
- f. Downgraded because FEV1 is considered a surrogate outcome of asthma control of symptoms, with a variable correlation with asthma symptoms.<sup>72</sup>
- g. The MID of PEF is 18.8 L/min.<sup>35</sup>
- h. Potential attrition bias because PEF baseline values reported in the primary publication<sup>47</sup> differed from values reported in post hoc analysis publication.<sup>77</sup>
- i. Downgraded because the lower CI boundary crosses the MID threshold
- j. 0.5 points is the minimal important difference for the Asthma Control Questionnaire (ACQ-5 score).<sup>37</sup>
- k. >-4.0 was considered the threshold for the MID for quality of life measured with the St. George's Respiratory Questionnaire.<sup>36</sup>
- l. The St. George's Respiratory Questionnaire SGRQ is not a disease-specific questionnaire for asthma.
- m. Findings from only 1 RCT available. Downgraded due to publication bias
- n. Very few numbers of events per arm
- o. The minimal important difference for rescue medication use is -0.81 puffs/d.<sup>35</sup>

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2017 [24].

Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management.

**Algorithm C: Pharmacological treatment of chronic asthma in adults aged 17 and over**





Abbreviations:  
 ICS, inhaled corticosteroid  
 LABA, long-acting beta agonist  
 LTRA, leukotriene receptor antagonist  
 MART, maintenance and reliever therapy  
 SABA, short-acting beta agonist

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6  
2021-B-288**

**Kontaktdaten**

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de);  
Stand: 14.09.2021

**Indikation gemäß Beratungsantrag**

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerem Asthma bzw. Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

**Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Behandlungsstandard in dieser Situation ist nach Überprüfung von Adhärenz, Inhalationstechnik und ggf. Optimierung der bestehenden Therapie die Erweiterung der inhalativen Therapie durch eine dritte Substanzgruppe unter Beachtung von Kontraindikationen; meist fehlt ein langwirksamer Muscarin-Antagonist (LAMA), zugelassen für die angefragten Altersgruppen ist Tiotropiumbromid. Falls sich hierdurch keine relevante Besserung erreichen lässt, ist der Einsatz von Biologika zu prüfen. In Abhängigkeit vom Phänotyp des Asthmas stehen Anti-IgE-Antikörper, IL-5-Antagonisten sowie ein IL-4-Antagonist zur Verfügung. Der Therapieeffekt ist nach einem Zeitraum von vier Monaten zu überprüfen, die bestehende Dauertherapie sollte wegen des verzögerten Wirkbeginns der Substanzen überlappend weitergeführt und dann schrittweise reduziert werden (1;2).

In der Versorgungspraxis lässt sich einerseits immer noch eine zu hohe Rate der Dauertherapie mit oralen Kortikosteroiden (OCS) beobachten, die bei gegebener Indikation häufig durch den Einsatz von Biologika vermeidbar ist oder reduziert werden kann; andererseits werden zunehmend Biologika schon auf Stufe 4 der Asthmathherapie (NVL), d. h. vor Ausschöpfung der inhalativen Therapie eingesetzt. Zu berücksichtigen ist hierbei, dass > 80 % der Patienten mit schwerem Asthma in den Zulassungsstudien ausgeschlossen waren (3).

**Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma (das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist)“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Bei schwerem Asthma mit dokumentiertem Versagen der optimierten inhalativen Therapie bestehen folgende zugelassene Optionen, die möglichst zielgerichtet entsprechend dem vorherrschenden Phänotyp eingesetzt werden sollten:

1. Bei eosinophilem Asthma mit nachgewiesener Bluteosinophilie: Ein Interleukin-5-Antagonist. Es stehen die beiden Anti-IL-5-Antikörper Mepolizumab und Reslizumab\* sowie der Anti-IL-5-Rezeptor-Antikörper Benralizumab\* zur Verfügung. Es besteht eine Assoziation zwischen Höhe der Bluteosinophilie, der Exazerbationsfrequenz und der Effektivität dieser Therapie. [\*Zulassung nur für Erwachsene]
2. Bei nachgewiesener, anamnestic relevanter Allergie gegen perenniale, inhalative Allergene: Anti-IgE-Antikörper (Omalizumab). Zulassung und Dosierung dieser Substanz sind an die Höhe der Gesamt-IgE-Spiegel im Blut gebunden.
3. Der Interleukin-4-Rezeptor-Antikörper Dupilumab ist bei schwerem Asthma vom „Th2-Phänotyp“ zugelassen. Ein spezifischer Biomarker für die Wahl dieser Substanz existiert bislang nicht, Kriterien für den Einsatz überschneiden sich weitgehend mit den unter 1. und 2. genannten Substanzen.

**Kontaktdaten**

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin ([www.akdae.de](http://www.akdae.de));  
Stand: 14.09.2021

**Indikation gemäß Beratungsantrag**

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerem Asthma bzw. Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

**Begründung/Kommentar:**

Die Ausschöpfung von Dosierungen und Kombinationen der inhalativen Asthmatherapie vor Einsatz der Biologika ist wegen der langjährigen Erfahrung im Umgang mit dieser Therapie empfehlenswert, die höhere Effektivität einer inhalativen Dreierkombination aus ICS/langwirksamen  $\beta$ -Adrenozeptor-Agonisten (LABA)/LAMA wurde in Phase-III-Studien belegt (4;5). Zu berücksichtigen ist, dass hochdosierte ICS einem Prednison-Äquivalent von 2–5 mg/d p.o. entsprechen können (6). Mittlerweile sind mehrere Dreierkombinationen für die Asthmatherapie bei Erwachsenen zugelassen; bei ihrem Einsatz ist darauf zu achten, dass die enthaltene ICS-Dosis ausreichend hoch ist (1). Systemische Glukokortikoide (OCS) in der Dauertherapie sollten wegen der damit verbundenen schweren Nebenwirkungen (anders als bei akuten Exacerbationen) nur noch in begründeten Ausnahmefällen eingesetzt werden. Es besteht ein dringender Bedarf an *Head-to-head*-Studien zwischen den Biologika, da sich die Kriterien für ihren Einsatz weitgehend überlappen: So weisen Patienten mit allergischem Asthma und erhöhtem IgE häufig auch eine Bluteosinophilie auf; das gilt ebenfalls für die Therapie mit IL-5- vs. IL-4-Antagonisten. Häufig fällt die Entscheidung nach „sekundären“ Kriterien wie Applikationsweg, Dosisintervall und lokaler Verträglichkeit der Substanzen.

**Literatur:**

1. Global Initiative for Asthma (GINA): Global strategy for asthma management and prevention: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf> (letzter Zugriff: 28. Mai 2021). Updated 2021.
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Konsultationsfassung: <https://www.leitlinien.de/nvl/asthma>; <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/asthma/asthma-4aufl-konsultation.pdf> (letzter Zugriff: 28. Mai 2021). AWMF-Register Nr. nvl-002, 4. Auflage, Langfassung 2020.
3. Brown T, Jones T, Gove K et al.: Randomised controlled trials in severe asthma: selection by phenotype or stereotype. *Eur Respir J* 2018; 52: 1801444.
4. Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P et al.: Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet* 2019; 394: 1737-1749.
5. Lee LA, Bailes Z, Barnes N et al.: Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 69-84.
6. Majers I, Kearns N, Harper J et al.: Oral steroid-sparing effect of high-dose inhaled corticosteroids in asthma. *Eur Respir J* 2020; 55.: 1901147.