



**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IV - Therapiehinweis**

Omalizumab

Vom 17. Dezember 2015

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	2
1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekostenermittlung	3
4. Verfahrensablauf	4
5. Beschluss	6
6. Anhang	12
6.1 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V	12
6.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	13
B. Bewertungsverfahren	18
1. Bewertungsgrundlagen	18
2. Bewertungsentscheidung	20
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	23
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	25
1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren	25
1.2 Mündlichen Anhörung Einladung	44
2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	46
2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	46
2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung	46
2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	46
3. Auswertung der Stellungnahmen	47
3.1 Auswertung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen	47
4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	61

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 92 Abs. 2 SGB V soll der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V Hinweise aufnehmen, die dem Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel ermöglichen. Die Hinweise sind zu einzelnen Indikationsgebieten aufzunehmen, so dass sich für Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zu den Therapiekosten und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt; § 73 Abs. 8 Satz 3 bis 6 SGB V gilt entsprechend. Nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V können in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen gegeben werden; § 92 Abs. 2 Sätze 3 und 4 sowie § 92 Abs. 1 Satz 1 dritter Halbsatz gelten entsprechend. Die Therapiehinweise können Empfehlungen zu den Anteilen einzelner Wirkstoffe an den Verordnungen im Indikationsgebiet vorsehen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Im Februar 2014 wurde die Zulassung für das Omalizumab-haltige Arzneimittel Xolair® um die Zusatztherapie für die Behandlung der chronischen spontanen Urtikaria bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) mit unzureichendem Ansprechen auf eine Behandlung mit H₁-Antihistaminika erweitert.^{1,2}

Der Unterausschuss Arzneimittel ist zu der Entscheidung gelangt, das neue Anwendungsgebiet nicht in den bestehenden Therapiehinweis zu Omalizumab aufzunehmen, da für dieses Anwendungsgebiet keine Notwendigkeit für Hinweise zur therapie- und preisgerechten Auswahl von Arzneimitteln besteht. Mit vorliegendem Beschlussentwurf wird der Therapiehinweis um die Angabe ergänzt, dass die Indikation chronische spontane Urtikaria nicht umfasst ist.

Zur Aktualisierung des im Therapiehinweis dargestellten Anwendungsgebietes Asthma bronchiale hat sich der Unterausschuss Arzneimittel einen Überblick über den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse verschafft und die danach erforderlichen Änderungen des Therapiehinweises vorgenommen. Im Wesentlichen sind die aktuelle Fachinformation von Xolair®³ und eine mittels systematischer Literaturrecherche identifizierte Studie⁴ in die Aktualisierung eingeflossen.

Im Übrigen wurden im Zuge der Anpassung des Therapiehinweises auch sprachliche Klarstellungen vorgenommen.

¹ Xolair® - Procedural steps taken and scientific information after the authorization. 3. Oktober 2014. Verfügbar unter <http://www.ema.europa.eu/ema/>, letzter Zugriff am 26. Februar 2015

² Assessment report Xolair®. Procedure no. EMA/H/C/000606/II/0048, 23. Januar 2013. Verfügbar unter <http://www.ema.europa.eu/ema/>, letzter Zugriff am 26. Februar 2015

³ Fachinformation Xolair®. Stand Dezember 2014

⁴ Rubin AS, Souza-Machado A, Andradre-Lima M. et al. Effect of omalizumab as add-on therapy on asthma-related quality of life in severe allergic asthma: a Brazilian study (QUALITX). J Asthma 2012; 49: 288–93

Aus der pädiatrischen Studie CIGE025B1301, die gemäß Artikel 46 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 bei der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) eingereicht wurde und die durch das CHMP bewertete wurde⁵, ergeben sich keine weiteren Änderungen des Therapiehinweises.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat mit Beschluss vom 8. April 2015 das Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung des Therapiehinweises Omalizumab eingeleitet.

Nach Durchführung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurde gemäß § 91 Abs. 9 SGB V eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Aus der Auswertung des Stellungnahmeverfahrens haben sich folgende Änderungen zum Stellungnahmeentwurf zur Aktualisierung des Therapiehinweises zu Omalizumab ergeben.

- Im Abschnitt „Kosten“ wird in den Erläuterungstexten zu den Kostentabellen das Packungsgrößenkennzeichen für Xolair® 150 mg 10 Fertigspritzen von N2 in N3 geändert und damit korrigiert.
- Im Abschnitt „Wirksamkeit“ wird in Absatz 13 (neu) der Einschub „, wie zum Beispiel Theophylline,“ gestrichen. Hintergrund dieser Streichung ist die abnehmende Bedeutung von Theophyllin in der Versorgung von Asthmatikern, die sich in sinkenden Verordnungszahlen widerspiegelt.
- Im Abschnitt „Wirksamkeit“ werden ergänzend Ausführungen zur Studie Bousquet 2011⁶ eingefügt. Auf diese Studie wurde im Stellungnahmeverfahren u.a. hingewiesen und der G-BA sah es als sachgerecht an, aus Anlass der Auswertung der Stellungnahmen und der erneuten Auseinandersetzung mit dieser Studie diese im Therapiehinweis abzubilden. Auf die Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise bleibt dies ohne Einfluss.
- Im Abschnitt „Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen“ wird ein Änderungsbefehl korrigiert in damit in Bezug auf die vorgesehene Streichung des Satzes mit einem Hinweis zur Saccharose-Zufuhr geändert.

Außerdem wird im Abschnitt „Kosten“ das Datum zum Stand der Großen Deutschen Spezialtätentaxe (Lauer-Taxe) aktualisiert und von 15. Februar 2015 geändert in 1. Oktober 2015. Die aus der Lauer-Taxe zum Stand 1. Oktober 2015 entnommenen Angaben zu den Kosten haben sich gegenüber denen zum Stand 15. Februar 2015 nicht geändert.

Ergänzend wird im Abschnitt „Wirksamkeit“ im ersten Absatz zu „Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahren“ (Abschnitt 8 (neu)) im ersten Satz die Bezeichnung der Studie (Lanier 2009) ergänzt. Die Angabe dient der Klarstellung und ist keine wesentliche Änderung, die die Stellungnehmer betrifft, deshalb kann von der Durchführung eines erneuten Stellungnahmeverfahrens abgesehen werden.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

⁵ CHMP assessment report for paediatric use studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006, 25 September 2014. Verfügbar unter <http://www.ema.europa.eu/ema/>, letzter Zugriff am 26. Februar 2015

⁶ Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. Allergy. 2011; 66: 671-8

4. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie den Vertretern/Vertreterinnen der Patientenorganisationen zusammensetzt. Diese Arbeitsgruppe hat in ihren Sitzungen am 19. Mai 2014, 17. November 2014 und 16. Februar 2015 über die Aktualisierung des Therapiehinweises zu Omalizumab in Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie beraten.

Der Beschlusssentwurf zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde in der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 8. April 2015 konsentiert. Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 8. April 2015 nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

In der Sitzung des Unterausschusses am 7. Juli 2015 wurde über die eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen zur Aktualisierung des Therapiehinweises zu Omalizumab informiert und die mündliche Anhörung terminiert.

In der Arbeitsgruppensitzung am 13. Juli 2015 wurde über die Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen beraten.

Die mündliche Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. August 2015 durchgeführt.

In den Arbeitsgruppensitzungen am 14. September 2015 und 12. Oktober 2015 wurde über die Auswertung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen beraten.

Nach Beratung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen hat der Unterausschuss Arzneimittel die Beschlussvorlage in der Sitzung am 10. November 2015 konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Dezember 2015 beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
UA Arzneimittel	8. April 2014	Beauftragung zur Erstellung eines Entwurfs zur Aktualisierung des Therapiehinweises zu Omalizumab
AG Nutzenbewertung	19. Mai 2014	Beratung über die Aktualisierung des Therapiehinweises zu Omalizumab
AG Nutzenbewertung	17. November 2014	Beratung über die Aktualisierung des Therapiehinweises zu Omalizumab
AG Nutzenbewertung	16. Februar 2015	Beratung über die Aktualisierung des Therapiehinweises zu Omalizumab
UA Arzneimittel	8. April 2015	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage und Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie
UA Arzneimittel	7. Juli 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen; Terminierung der mündlichen Anhörung

AG Nutzenbewertung	13. Juli 2015	Beratung über die schriftlichen Stellungnahmen
UA Arzneimittel	11. August 2015	Mündliche Anhörung
AG Nutzenbewertung	14. September 2015 12. Oktober 2015	Beratung über die schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen
UA Arzneimittel	10. November 2015	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Aktualisierung des Therapiehinweises zu Omalizumab
Plenum	17. Dezember 2015	Beschlussfassung

Berlin, den 17. Dezember 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Anlage IV: Therapiehinweis Omalizumab

Vom 17. Dezember 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Dezember 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Januar 2016 (BAnz AT 23.02.2016 B 4), wie folgt zu ändern:

- I. Der Therapiehinweis zu Omalizumab in Anlage IV der AM-RL wird wie folgt geändert:
 1. In der Überschrift werden nach der Angabe „(Xolair®)“ die Wörter „bei Asthma bronchiale“ eingefügt.
 2. Der Abschnitt „Zugelassene Anwendungsgebiete“ wird wie folgt geändert:
 - a. Absatz 1 wird in Ziffer 2. „Kindern (6 bis < 12 Jahre)“ wie folgt geändert:
 - aa. Dem Wortlaut im zweiten Spiegelstrich wird das Wort „und“ angefügt.
 - bb. Im dritten Spiegelstrich werden die Wörter „als auch“ gestrichen.
 - b. Nach Absatz 1 wird folgender Absatz 2 eingefügt:

„Omalizumab (150 mg Injektionslösung) ist zugelassen als Zusatztherapie für die Behandlung der chronischen spontanen Urtikaria bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) mit unzureichendem Ansprechen auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika.¹“
 - c. Der Erläuterungstext zu Fußnote „¹“ wird wie folgt gefasst:

„Dieses Indikationsgebiet ist nicht Gegenstand dieses Therapiehinweises.“
 - d. Der bisherige Absatz 2 wird zu Absatz 3.
 - e. Nach Absatz 3 (neu) wird folgender Absatz 4 angefügt:

„Ein im Juni 2000 gestellter Antrag auf Zulassung für die Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis ist aufgrund der negativen Bewertung durch die europäische Zulassungsbehörde vom Hersteller zurückgezogen worden. In diesem Anwendungsgebiet ist ein Off-Label-Use grundsätzlich durch die Rechtsprechung des Bundessozialgerichts ausgeschlossen.“

3. Der Abschnitt „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ wird wie folgt geändert:
- a. Dem Wortlaut wird folgender Absatz 1 vorangestellt:
„Der Therapiehinweis bezieht sich ausschließlich auf die Indikation Asthma bronchiale.“
 - b. Die bisherigen Absätze 1 bis 13 werden zu den Absätzen 2 bis 14.
 - c. In Absatz 4 (neu) wird die Angabe „oder 300 mg alle vier Wochen, eine Überschreitung ist unwirtschaftlich“ ersetzt durch die Angabe „oder 600 mg alle vier Wochen, eine Überschreitung ist unzumutbar“.
 - d. Absatz 11 (neu) wird wie folgt gefasst:
„Die Verordnung von Omalizumab ist nur unter den zuvor genannten Voraussetzungen wirtschaftlich.“
 - e. Absatz 12 (neu) wird wie folgt geändert:
 - aa. Satz 1 wird wie folgt gefasst:
„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.“
 - bb. Satz 4 wird wie folgt gefasst:
„Bei der Therapieentscheidung ist auch die mangelnde Konsistenz der Ergebnisse zu berücksichtigen (siehe Abschnitt Wirksamkeit, Jugendliche und Erwachsene).“
 - f. Absatz 13 (neu) wird wie folgt geändert:
 - aa. In Satz 1 wird das Wort „Nur“ gestrichen und nach dem Wort „Hauptstudie“ die Angabe „(Lanier 2009)“ eingefügt.
 - bb. In Satz 2 wird nach dem Wort „erreicht“ die Angabe „;“ ersetzt durch die Angabe „;“ und dem Wortlaut die Angabe „(siehe Abschnitt Wirksamkeit, Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahren)“ angefügt.
 - g. Absatz 14 (neu) wird gestrichen.
4. Der Abschnitt „Kosten“ wird wie folgt geändert:
- a. Absatz 2 wird gestrichen.
 - b. Der bisherige Absatz 3 wird zu Absatz 2.
 - c. In Absatz 2 (neu) wird die Angabe „rund 6.200 € und 50.200 €“ ersetzt durch die Angabe „rund 3.400 € und 50.300 €“.
 - d. Die Tabelle „Injektion alle 4 Wochen (13 Injektionen pro Jahr)“ wird wie folgt geändert:
 - aa. Die Tabelle wird wie folgt gefasst:

„IgE Basiswert	Körpergewicht	Kosten pro Behandlung*	Jahrestherapie-Kosten*
≥ 30 - 100 I.E./ml	≥ 20 - 0 kg	263,67 €	3.427,71 €
	> 40 - 90 kg	484,00 €	6.292,00 €
	> 90 - 150 kg	968,00 €	12.584,00 €
> 100 - 200 I.E./ml	≥ 20 - 40 kg	484,00 €	6.292,00 €
	> 40 - 90 kg	968,00 €	12.584,00 €
	> 90 - 125 kg	1.452,00 €	18.876,00 €
	> 125 - 150 kg	1.936,00 €	25.168,00 €
> 200 - 300 I.E./ml	≥ 20 - 30 kg	484,00 €	6.292,00 €
	> 30 - 40 kg	747,67 €	9.719,71 €
	> 40 - 60 kg	968,00 €	12.584,00 €
	> 60 - 90 kg	1.452,00 €	18.876,00 €
	> 90 - 125 kg	1.936,00 €	25.168,00 €
> 300 - 400 I.E./ml	≥ 20 - 30 kg	747,67 €	9.719,71 €
	> 30 - 40 kg	968,00 €	12.584,00 €
	> 40 - 70 kg	1.452,00 €	18.876,00 €
	> 70 - 90 kg	1.936,00 €	25.168,00 €
> 400 - 500 I.E./ml	≥ 20 - 25 kg	747,67 €	9.719,71 €
	> 25 - 30 kg	968,00 €	12.584,00 €
	> 30 - 50 kg	1.452,00 €	18.876,00 €
	> 50 - 70 kg	1.936,00 €	25.168,00 €
> 500 - 600 I.E./ml	≥ 20 - 30 kg	968,00 €	12.584,00 €
	> 30 - 40 kg	1.452,00 €	18.876,00 €
	> 40 - 60 kg	1.936,00 €	25.168,00 €
> 600 - 700 I.E./ml	≥ 20 - 25 kg	968,00 €	12.584,00 €
	> 30 - 40 kg	1.452,00 €	18.876,00 €
	> 40 - 50 kg	1.936,00 €	25.168,00 €

bb. Der Erläuterungstext zur Fußnote „*“ wird wie folgt gefasst:

„* Berechnungsgrundlage Xolair® 150 mg N3 10 Fertigspritzen, Xolair® 75 mg N1 1 Fertigspritze; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden nicht berücksichtigt.
Stand Lauer-Taxe 1. Oktober 2015“

e. Die Tabelle „Injektion alle 2 Wochen (26 Injektionen pro Jahr)“ wird wie folgt geändert:

aa. Die Tabelle wird wie folgt gefasst:

„IgE Basiswert	Körpergewicht	Kosten pro Behandlung*	Jahrestherapie-Kosten*
> 200 - 300 I.E./ml	> 125 - 150 kg	1.231,67 €	32.023,42 €
> 300 - 400 I.E./ml	> 90 - 125 kg	1.452,00 €	37.752,00 €
	> 125 - 150 kg	1.715,67 €	44.607,42 €
> 400 - 500 I.E./ml	> 70 - 90 kg	1.231,67 €	32.023,42 €
	> 90 - 125 kg	1.715,67 €	44.607,42 €
	> 125 - 150 kg	1.936,00 €	50.336,00 €
> 500 - 600 I.E./ml	> 60 - 70 kg	1.231,67 €	32.023,42 €
	> 70 - 90 kg	1.452,00 €	37.752,00 €
	> 90 - 125 kg	1.936,00 €	50.336,00 €
> 600 - 700 I.E./ml	> 25 - 30 kg	747,67 €	19.439,42 €
	> 50 - 60 kg	1.231,67 €	32.023,42 €
	> 60 - 80 kg	1.452,00 €	37.752,00 €
	> 80 - 90 kg	1.715,67 €	44.607,42 €
> 700 - 800 I.E./ml	≥ 20 - 30 kg	747,67 €	19.439,42 €
	> 30 - 40 kg	968,00 €	25.168,00 €
	> 40 - 50 kg	1.231,67 €	32.023,42 €
	> 50 - 70 kg	1.452,00 €	37.752,00 €
	> 70 - 80 kg	1.715,67 €	44.607,42 €
	> 80 - 90 kg	1.936,00 €	50.336,00 €
> 800 - 900 I.E./ml	≥ 20 - 30 kg	747,67 €	19.439,42 €
	> 30 - 40 kg	968,00 €	25.168,00 €
	> 40 - 50 kg	1.231,67 €	32.023,42 €
	> 50 - 60 kg	1.452,00 €	37.752,00 €
	> 60 - 70 kg	1.715,67 €	44.607,42 €
	> 70 - 80 kg	1.936,00 €	50.336,00 €
> 900 - 1000 I.E./ml	≥ 20 - 25 kg	747,67 €	19.439,42 €
	> 25 - 30 kg	968,00 €	25.168,00 €
	> 30 - 40 kg	1.231,67 €	32.023,42 €
	> 40 - 50 kg	1.452,00 €	37.752,00 €
	> 50 - 60 kg	1.715,67 €	44.607,42 €
	> 60 - 70 kg	1.936,00 €	50.336,00 €
> 1000 - 1100 I.E./ml	≥ 20 - 25 kg	747,67 €	19.439,42 €
	> 25 - 30 kg	968,00 €	25.168,00 €
	> 30 - 40 kg	1.231,67 €	32.023,42 €
	> 40 - 50 kg	1.452,00 €	37.752,00 €
	> 50 - 60 kg	1.936,00 €	50.336,00 €
> 1100 - 1200 I.E./ml	≥ 20 - 30 kg	968,00 €	25.168,00 €
	> 30 - 40 kg	1.452,00 €	37.752,00 €
	> 40 - 50 kg	1.715,67 €	44.607,42 €
	> 50 - 60 kg	1.936,00 €	50.336,00 €
> 1200 - 1300 I.E./ml	≥ 20 - 25 kg	968,00 €	25.168,00 €
	> 25 - 30 kg	1.231,67 €	32.023,42 €
	> 30 - 40 kg	1.452,00 €	37.752,00 €
	> 40 - 50 kg	1.715,67 €	44.607,42 €
> 1300 - 1500 I.E./ml	≥ 20 - 25 kg	968,00 €	25.168,00 €
	> 25 - 30 kg	1.231,67 €	32.023,42 €
	> 30 - 40 kg	1.715,67 €	44.607,42 €
	> 40 - 50 kg	1.936,00 €	50.336,00 €

bb. Der Erläuterungstext zur Fußnote „*“ wird wie folgt gefasst:

„* Berechnungsgrundlage Xolair® 150 mg N3 10 Fertigspritzen, Xolair® 75 mg N1 1 Fertigspritze; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden nicht berücksichtigt.
Stand Lauer-Taxe 1. Oktober 2015“

5. Der Abschnitt „Wirksamkeit“ wird wie folgt geändert:

- a. In Absatz 1 Satz 1 wird das Wort „nur“ gestrichen und nach dem Wort „Studie“ die Angabe „(Humbert 2005)“ eingefügt.
 - b. Absatz 2 wird wie folgt geändert:
 - aa. In Satz 4 werden die Wörter „, die in methodischer Hinsicht kritisch zu sehen ist,“ gestrichen.
 - bb. Dem Satz 4 wird folgender Satz 5 angefügt:
 „Nicht geplante Post-hoc-Adjustierungen werden vom G-BA in methodischer Hinsicht kritisch gesehen.“
 - c. Nach der Tabelle zu Absatz 5 werden folgende Absätze 6 bis 8 eingefügt:
 „Eine offene Studie untersuchte, inwieweit das Ansprechen nach 16-wöchiger Behandlung ein Vorhersagewert für eine anhaltende Response nach einer Behandlung über 32 Wochen ist. Dies war in 83 % der Fälle zutreffend. Sekundäre Endpunkte wie schwere Exazerbationen oder Hospitalisierung und Notfallaufnahme wegen Exazerbationen zeigen eine statistische Überlegenheit von Omalizumab add-on zu OAT (optimized asthma therapy) im Vergleich zu OAT alleine (Bousquet 2011).

 Es gibt eine weitere placebokontrollierte Studie zu Omalizumab in einem add-on Design bei Patienten über 12 Jahren, die der Zulassung entspricht und in der patientenrelevante Endpunkte als primäre Outcome-Parameter gewählt wurden (Rubin 2012). Die Studie wurde vom pharmazeutischen Unternehmer unterstützt.

 Rubin untersuchte bei einer kleineren Patientenpopulation die Lebensqualität mit schwerem allergischem Asthma unter Omalizumab (als primären Endpunkt) und fand nach 20 Wochen signifikant bessere Werte unter Omalizumab (n = 72) im Vergleich zu Placebo (n = 36): Asthma Quality of Life (AQLQ)-Score-Veränderung Gruppenunterschied 1,4 (+1,3 vs. -0,1), p < 0,001, keine Angabe des 95 % CI. Diese Studie wurde nicht verblindet durchgeführt, was in Hinblick auf eine mögliche Verzerrung der Bewertung des primären Endpunktes kritisch zu sehen ist. Eine Registrierung der Studie findet sich in der Publikation nicht.“
 - d. Die bisherigen Absätze 6 bis 11 werden zu den Absätzen 9 bis 14.
 - e. In Absatz 9 Satz 1 (neu) wird nach dem Wort „Studie“ die Angabe „(Lanier 2009)“ eingefügt.
 - f. Absatz 10 Satz 5 (neu) wird wie folgt gefasst:
 „Die sekundären Endpunkte – die Rate der nächtlichen Asthmasymptomatik, der Gebrauch von Beta-Agonisten, Lungenfunktionsparameter (FEV₁) und die Lebensqualität gemessen mit PAQLQ (Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire) – unterschieden sich nicht signifikant von Placebo.“
 - g. Absatz 11 (neu) wird wie folgt geändert:
 - aa. Die Sätze 1 bis 4 werden gestrichen.
 - bb. Im verbleibenden Wortlaut werden die Wörter „Daten bei der FDA“ ersetzt durch die Wörter „Daten der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA“.
 - h. In Absatz 12 (neu) wird die Angabe „mc/d“ ersetzt durch die Angabe „µg/d“.
 - i. In Absatz 14 (neu) werden die Wörter „, wie zum Beispiel Theophylline,“ gestrichen.
6. Der Abschnitt „Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen“ wird wie folgt geändert:
- a. Absatz 3 wird wie folgt geändert:
 - aa. In Satz 1 werden nach dem Wort „Nebenwirkungen“ die Wörter „bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren“ eingefügt.
 - bb. Dem Satz 1 wird folgender Satz 2 angefügt:

„In klinischen Studien mit Kindern im Alter von 6 bis < 12 Jahren waren die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen, die vermutlich mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehen, Kopfschmerzen, Fieber und Schmerzen im Oberbauch. Die Schwere der meisten Reaktionen war leicht bis mittelschwer.“

- b. Absatz 4 wird gestrichen.
 - c. Die bisherigen Absätze 5 bis 17 werden zu den Absätzen 4 bis 16.
 - d. Absatz 4 (neu) wird wie folgt geändert:
 - aa. Dem Wortlaut wird folgender Satz 1 vorangestellt:

„Unter Omalizumab können anaphylaktische Reaktionen vom Typ I bis hin zum anaphylaktischen Schock, auch noch nach längerer Behandlungsdauer und auch in zeitlichen Abstand zur Injektion, auftreten.“
 - bb. In Satz 2 (neu) werden nach dem Wort „sein“ die Wörter „und die Patienten entsprechend informiert werden“ eingefügt.
 - e. In Absatz 5 Satz 1 (neu) werden die Wörter „Selten wurden bei“ ersetzt durch das Wort „Bei“ und nach dem Wort „wurden,“ das Wort „wurden“ eingefügt.
 - f. Absatz 10 (neu) wird wie folgt gefasst:

„Die Sicherheit und Wirksamkeit von Omalizumab bei Kindern unter 6 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.“
 - g. In Absatz 11 (neu) wird Satz 3 gestrichen.
 - h. Absatz 13 (neu) wird wie folgt gefasst:

„In kontrollierten klinischen Studien und bei Interimsanalysen einer Beobachtungsstudie wurde ein numerisches Ungleichgewicht von arteriellen thromboembolischen Ereignissen (ATE) beobachtet. ATE beinhalteten Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Herzinfarkt, instabile Angina Pectoris und kardiovaskulären Tod (einschließlich Tod unbekannter Ursache). In einer neuen gepoolten Analyse betrug das Verhältnis der Häufigkeiten von Omalizumab im Vergleich zu Placebo 1,13 mit einem breiten Konfidenzintervall von 0,24 - 5,71.“
- I. Die Änderungen der Richtlinie treten am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den 17. Dezember 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

REFERAT 213
BEARBEITET VON Adina Wiebe
HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin
TEL +49 (0)30 18 441-4242
FAX +49 (0)30 18 441-3788
E-MAIL 213@bmg.bund.de
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

Berlin, 15. Februar 2016

AZ 213 – 21432 - 01

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 SGB V vom 17. Dezember 2015
hier: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IV: Therapiehinweis Omalizumab**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o.a. Beschluss vom 17. Dezember 2015 über eine
Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

6.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

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

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Freitag, 4. März 2016
BAnz AT 04.03.2016 B2
Seite 1 von 5

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) –
Anlage IV: Therapiehinweis Omalizumab**

Vom 17. Dezember 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Dezember 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Januar 2016 (BAnz AT 23.02.2016 B4), wie folgt zu ändern:

I.

Der Therapiehinweis zu Omalizumab in Anlage IV der AM-RL wird wie folgt geändert:

1. In der Überschrift werden nach der Angabe „(Xolair®)“ die Wörter „bei Asthma bronchiale“ eingefügt.
2. Der Abschnitt „Zugelassene Anwendungsgebiete“ wird wie folgt geändert:
 - a) In Absatz 1 wird Nummer 2 „Kindern (6 bis < 12 Jahre)“ wie folgt geändert:
 - aa) Dem Wortlaut im zweiten Spiegelstrich wird das Wort „und“ angefügt.
 - bb) Im dritten Spiegelstrich werden die Wörter „als auch“ gestrichen.
 - b) Nach Absatz 1 wird folgender Absatz 2 eingefügt:

„Omalizumab (150 mg Injektionslösung) ist zugelassen als Zusatztherapie für die Behandlung der chronischen spontanen Urtikaria bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) mit unzureichendem Ansprechen auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika.¹“
 - c) Der Erläuterungstext zu Fußnote „¹“ wird wie folgt gefasst:

„Dieses Indikationsgebiet ist nicht Gegenstand dieses Therapiehinweises.“
 - d) Der bisherige Absatz 2 wird zu Absatz 3.
 - e) Nach Absatz 3 (neu) wird folgender Absatz 4 angefügt:

„Ein im Juni 2000 gestellter Antrag auf Zulassung für die Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis ist aufgrund der negativen Bewertung durch die europäische Zulassungsbehörde vom Hersteller zurückgezogen worden. In diesem Anwendungsgebiet ist ein Off-Label-Use grundsätzlich durch die Rechtsprechung des Bundessozialgerichts ausgeschlossen.“
3. Der Abschnitt „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ wird wie folgt geändert:
 - a) Dem Wortlaut wird folgender Absatz 1 vorangestellt:

„Der Therapiehinweis bezieht sich ausschließlich auf die Indikation Asthma bronchiale.“
 - b) Die bisherigen Absätze 1 bis 13 werden zu den Absätzen 2 bis 14.
 - c) In Absatz 4 (neu) wird die Angabe „oder 300 mg alle vier Wochen, eine Überschreitung ist unwirtschaftlich“ ersetzt durch die Angabe „oder 600 mg alle vier Wochen, eine Überschreitung ist unzumutbar“.
 - d) Absatz 11 (neu) wird wie folgt gefasst:

„Die Verordnung von Omalizumab ist nur unter den zuvor genannten Voraussetzungen wirtschaftlich.“



e) Absatz 12 (neu) wird wie folgt geändert:

aa) Satz 1 wird wie folgt gefasst:

„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.“

bb) Satz 4 wird wie folgt gefasst:

„Bei der Therapieentscheidung ist auch die mangelnde Konsistenz der Ergebnisse zu berücksichtigen (siehe Abschnitt Wirksamkeit, Jugendliche und Erwachsene).“

f) Absatz 13 (neu) wird wie folgt geändert:

aa) In Satz 1 wird das Wort „Nur“ gestrichen und nach dem Wort „Hauptstudie“ die Angabe „(Lanier 2009)“ eingefügt.

bb) In Satz 2 wird nach dem Wort „erreicht“ die Angabe „.“ ersetzt durch die Angabe „.“ und dem Wortlaut die Angabe „(siehe Abschnitt Wirksamkeit, Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahren)“ angefügt.

g) Absatz 14 (neu) wird gestrichen.

4. Der Abschnitt „Kosten“ wird wie folgt geändert:

a) Absatz 2 wird gestrichen.

b) Der bisherige Absatz 3 wird zu Absatz 2.

c) In Absatz 2 (neu) wird die Angabe „rund 6 200 € und 50 200 €“ ersetzt durch die Angabe „rund 3 400 € und 50 300 €“.

d) Die Tabelle „Injektion alle vier Wochen (13 Injektionen pro Jahr)“ wird wie folgt geändert:

aa) Die Tabelle wird wie folgt gefasst:

JgE Basiswert	Körpergewicht	Kosten pro Behandlung*	Jahrestherapie-Kosten*
≥ 30 – 100 I.E./ml	≥ 20 – 0 kg	263,67 €	3 427,71 €
	> 40 – 90 kg	484,00 €	6 292,00 €
	> 90 – 150 kg	968,00 €	12 584,00 €
> 100 – 200 I.E./ml	≥ 20 – 40 kg	484,00 €	6 292,00 €
	> 40 – 90 kg	968,00 €	12 584,00 €
	> 90 – 125 kg	1 452,00 €	18 876,00 €
	> 125 – 150 kg	1 936,00 €	25 168,00 €
> 200 – 300 I.E./ml	≥ 20 – 30 kg	484,00 €	6 292,00 €
	> 30 – 40 kg	747,67 €	9 719,71 €
	> 40 – 60 kg	968,00 €	12 584,00 €
	> 60 – 90 kg	1 452,00 €	18 876,00 €
	> 90 – 125 kg	1 936,00 €	25 168,00 €
> 300 – 400 I.E./ml	≥ 20 – 30 kg	747,67 €	9 719,71 €
	> 30 – 40 kg	968,00 €	12 584,00 €
	> 40 – 70 kg	1 452,00 €	18 876,00 €
	> 70 – 90 kg	1 936,00 €	25 168,00 €
> 400 – 500 I.E./ml	≥ 20 – 25 kg	747,67 €	9 719,71 €
	> 25 – 30 kg	968,00 €	12 584,00 €
	> 30 – 50 kg	1 452,00 €	18 876,00 €
	> 50 – 70 kg	1 936,00 €	25 168,00 €
> 500 – 600 I.E./ml	≥ 20 – 30 kg	968,00 €	12 584,00 €
	> 30 – 40 kg	1 452,00 €	18 876,00 €
	> 40 – 60 kg	1 936,00 €	25 168,00 €
> 600 – 700 I.E./ml	≥ 20 – 25 kg	968,00 €	12 584,00 €
	> 30 – 40 kg	1 452,00 €	18 876,00 €
	> 40 – 50 kg	1 936,00 €	25 168,00 €

bb) Der Erläuterungstext zur Fußnote „*“ wird wie folgt gefasst:

* Berechnungsgrundlage Xolair® 150 mg N3 10 Fertigspritzen, Xolair® 75 mg N1 1 Fertigspritze; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden nicht berücksichtigt.

Stand Lauer-Steuer 1. Oktober 2015*



e) Die Tabelle „Injektion alle zwei Wochen (26 Injektionen pro Jahr)“ wird wie folgt geändert:

aa) Die Tabelle wird wie folgt gefasst:

JgE Basiswert	Körpergewicht	Kosten pro Behandlung*	Jahrestherapie-Kosten*
> 200 – 300 I.E./ml	> 125 – 150 kg	1 231,67 €	32 023,42 €
> 300 – 400 I.E./ml	> 90 – 125 kg	1 452,00 €	37 752,00 €
	> 125 – 150 kg	1 715,67 €	44 607,42 €
> 400 – 500 I.E./ml	> 70 – 90 kg	1 231,67 €	32 023,42 €
	> 90 – 125 kg	1 715,67 €	44 607,42 €
	> 125 – 150 kg	1 936,00 €	50 336,00 €
> 500 – 600 I.E./ml	> 60 – 70 kg	1 231,67 €	32 023,42 €
	> 70 – 90 kg	1 452,00 €	37 752,00 €
	> 90 – 125 kg	1 936,00 €	50 336,00 €
> 600 – 700 I.E./ml	> 25 – 30 kg	747,67 €	19 439,42 €
	> 30 – 40 kg	1 231,67 €	32 023,42 €
	> 40 – 50 kg	1 452,00 €	37 752,00 €
	> 50 – 60 kg	1 715,67 €	44 607,42 €
> 700 – 800 I.E./ml	≥ 20 – 30 kg	747,67 €	19 439,42 €
	> 30 – 40 kg	968,00 €	25 168,00 €
	> 40 – 50 kg	1 231,67 €	32 023,42 €
	> 50 – 70 kg	1 452,00 €	37 752,00 €
	> 70 – 80 kg	1 715,67 €	44 607,42 €
	> 80 – 90 kg	1 936,00 €	50 336,00 €
> 800 – 900 I.E./ml	≥ 20 – 30 kg	747,67 €	19 439,42 €
	> 30 – 40 kg	968,00 €	25 168,00 €
	> 40 – 50 kg	1 231,67 €	32 023,42 €
	> 50 – 60 kg	1 452,00 €	37 752,00 €
	> 60 – 70 kg	1 715,67 €	44 607,42 €
	> 70 – 80 kg	1 936,00 €	50 336,00 €
> 900 – 1 000 I.E./ml	≥ 20 – 25 kg	747,67 €	19 439,42 €
	> 25 – 30 kg	968,00 €	25 168,00 €
	> 30 – 40 kg	1 231,67 €	32 023,42 €
	> 40 – 50 kg	1 452,00 €	37 752,00 €
	> 50 – 60 kg	1 715,67 €	44 607,42 €
	> 60 – 70 kg	1 936,00 €	50 336,00 €
> 1 000 – 1 100 I.E./ml	≥ 20 – 25 kg	747,67 €	19 439,42 €
	> 25 – 30 kg	968,00 €	25 168,00 €
	> 30 – 40 kg	1 231,67 €	32 023,42 €
	> 40 – 50 kg	1 452,00 €	37 752,00 €
	> 50 – 60 kg	1 936,00 €	50 336,00 €
> 1 100 – 1 200 I.E./ml	≥ 20 – 30 kg	968,00 €	25 168,00 €
	> 30 – 40 kg	1 452,00 €	37 752,00 €
	> 40 – 50 kg	1 715,67 €	44 607,42 €
	> 50 – 60 kg	1 936,00 €	50 336,00 €
> 1 200 – 1 300 I.E./ml	≥ 20 – 25 kg	968,00 €	25 168,00 €
	> 25 – 30 kg	1 231,67 €	32 023,42 €
	> 30 – 40 kg	1 452,00 €	37 752,00 €
	> 40 – 50 kg	1 715,67 €	44 607,42 €
> 1 300 – 1 500 I.E./ml	≥ 20 – 25 kg	968,00 €	25 168,00 €
	> 25 – 30 kg	1 231,67 €	32 023,42 €
	> 30 – 40 kg	1 715,67 €	44 607,42 €
	> 40 – 50 kg	1 936,00 €	50 336,00 €

bb) Der Erläuterungstext zur Fußnote „**“ wird wie folgt gefasst:

„* Berechnungsgrundlage Xolair® 150 mg N3 10 Fertigspritzen, Xolair® 75 mg N1 1 Fertigspritze; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden nicht berücksichtigt.

Stand Lauer-Steuer 1. Oktober 2015“

5. Der Abschnitt „Wirksamkeit“ wird wie folgt geändert:

a) In Absatz 1 Satz 1 wird das Wort „nur“ gestrichen und nach dem Wort „Studie“ die Angabe „(Humbert 2005)“ eingefügt.



- b) Absatz 2 wird wie folgt geändert:
- aa) In Satz 4 werden die Wörter „, die in methodischer Hinsicht kritisch zu sehen ist,“ gestrichen.
 - bb) Dem Satz 4 wird folgender Satz 5 angefügt:
„Nicht geplante Post-hoc-Adjustierungen werden vom G-BA in methodischer Hinsicht kritisch gesehen.“
- c) Nach der Tabelle zu Absatz 5 werden folgende Absätze 6 bis 8 eingefügt:
- „Eine offene Studie untersuchte, inwieweit das Ansprechen nach 16-wöchiger Behandlung ein Vorhersagewert für eine anhaltende Response nach einer Behandlung über 32 Wochen ist. Dies war in 83 % der Fälle zutreffend. Sekundäre Endpunkte wie schwere Exazerbationen oder Hospitalisierung und Notfallaufnahme wegen Exazerbationen zeigen eine statistische Überlegenheit von Omalizumab add-on zu OAT (optimized asthma therapy) im Vergleich zu OAT alleine (Bousquet 2011).
- Es gibt eine weitere placebokontrollierte Studie zu Omalizumab in einem add-on Design bei Patienten über 12 Jahren, die der Zulassung entspricht und in der patientenrelevante Endpunkte als primäre Outcome-Parameter gewählt wurden (Rubin 2012). Die Studie wurde vom pharmazeutischen Unternehmer unterstützt.
- Rubin untersuchte bei einer kleineren Patientenpopulation die Lebensqualität mit schwerem allergischem Asthma unter Omalizumab (als primären Endpunkt) und fand nach 20 Wochen signifikant bessere Werte unter Omalizumab (n = 72) im Vergleich zu Placebo (n = 36): Asthma Quality of Life (AQLQ)-Score-Veränderung Gruppenunterschied 1,4 (+1,3 vs. -0,1), p < 0,001, keine Angabe des 95 % CI. Diese Studie wurde nicht verblindet durchgeführt, was in Hinblick auf eine mögliche Verzerrung der Bewertung des primären Endpunktes kritisch zu sehen ist. Eine Registrierung der Studie findet sich in der Publikation nicht.“
- d) Die bisherigen Absätze 6 bis 11 werden zu den Absätzen 9 bis 14.
- e) In Absatz 9 Satz 1 (neu) wird nach dem Wort „Studie“ die Angabe „(Lanier 2009)“ eingefügt.
- f) Absatz 10 Satz 5 (neu) wird wie folgt gefasst:
- „Die sekundären Endpunkte – die Rate der nächtlichen Asthmasymptomatik, der Gebrauch von Beta-Agonisten, Lungenfunktionsparameter (FEV1) und die Lebensqualität gemessen mit PAQLQ (Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire) – unterschieden sich nicht signifikant von Placebo.“
- g) Absatz 11 (neu) wird wie folgt geändert:
- aa) Die Sätze 1 bis 4 werden gestrichen.
 - bb) Im verbleibenden Wortlaut werden die Wörter „Daten bei der FDA“ ersetzt durch die Wörter „Daten der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA“.
- h) In Absatz 12 (neu) wird die Angabe „mc/d“ ersetzt durch die Angabe „µg/d“.
- i) In Absatz 14 (neu) werden die Wörter „, wie zum Beispiel Theophylline,“ gestrichen.
6. Der Abschnitt „Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen“ wird wie folgt geändert:
- a) Absatz 3 wird wie folgt geändert:
- aa) In Satz 1 werden nach dem Wort „Nebenwirkungen“ die Wörter „bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren“ eingefügt.
 - bb) Dem Satz 1 wird folgender Satz 2 angefügt:
„In klinischen Studien mit Kindern im Alter von 6 bis < 12 Jahren waren die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen, die vermutlich mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehen, Kopfschmerzen, Fieber und Schmerzen im Oberbauch. Die Schwere der meisten Reaktionen war leicht bis mittelschwer.“
- b) Absatz 4 wird gestrichen.
- c) Die bisherigen Absätze 5 bis 17 werden zu den Absätzen 4 bis 16.
- d) Absatz 4 (neu) wird wie folgt geändert:
- aa) Dem Wortlaut wird folgender Satz 1 vorangestellt:
„Unter Omalizumab können anaphylaktische Reaktionen vom Typ I bis hin zum anaphylaktischen Schock, auch noch nach längerer Behandlungsdauer und auch in zeitlichem Abstand zur Injektion, auftreten.“
 - bb) In Satz 2 (neu) werden nach dem Wort „sein“ die Wörter „und die Patienten entsprechend informiert werden“ eingefügt.
- e) In Absatz 5 Satz 1 (neu) werden die Wörter „Selten wurden bei“ ersetzt durch das Wort „Bei“ und nach dem Wort „wurden,“ das Wort „wurden“ eingefügt.
- f) Absatz 10 (neu) wird wie folgt gefasst:
- „Die Sicherheit und Wirksamkeit von Omalizumab bei Kindern unter sechs Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.“
- g) In Absatz 11 (neu) wird Satz 3 gestrichen.



h) Absatz 13 (neu) wird wie folgt gefasst:

„In kontrollierten klinischen Studien und bei Interimsanalysen einer Beobachtungsstudie wurde ein numerisches Ungleichgewicht von arteriellen thromboembolischen Ereignissen (ATE) beobachtet. ATE beinhalteten Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Herzinfarkt, instabile Angina Pectoris und kardiovaskulären Tod (einschließlich Tod unbekannter Ursache). In einer neuen gepoolten Analyse betrug das Verhältnis der Häufigkeiten von Omalizumab im Vergleich zu Placebo 1,13 mit einem breiten Konfidenzintervall von 0,24 – 5,71.“

II.

Die Änderungen der Richtlinie treten am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den 17. Dezember 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

Der Therapiehinweis Omalizumab vom 20. Dezember 2007 (in Kraft getreten am 16. April 2008 [BAnz. Nr. 57 (S. 1341) vom 15.04.2008]), zuletzt aktualisiert am 11. November 2010 (in Kraft getreten am 23. Februar 2011 [BAnz. Nr. 29 (S. 723) vom 22.02.2011]), wird aufgrund der Zulassung eines neuen Anwendungsgebietes aktualisiert. Aufbauend auf dem Therapiehinweis zu Omalizumab erfolgt eine Überarbeitung der Evidenz mittels systematischer Literaturrecherche.

Ergänzend werden im Zuge der Aktualisierung fehlerhafte Angaben im Therapiehinweis Omalizumab bereinigt und Textpassagen redaktionell angepasst.

1. Bewertungsgrundlagen

Zur Erfassung von relevanten Studien zur Bewertung des Nutzens wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

Literaturrecherche

Datenbanken: EMBASE, MEDLINE®

Anbieter: DIMDI

Datum: 17. Juni 2014

Zeitraum: ab 2007

Strategie:

- 1 omalizumab.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, px, rx, ui] (4712)
- 2 allergic asthma/ (19804)
- 3 Asthma/ (272673)
- 4 2 or 3 (286835)
- 5 1 and 4 (3149)
- 6 randomized controlled trial.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, px, rx, an, ui] (788851)
- 7 5 and 6 (241)
- 8 7 not review?.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, px, rx, an, ui] (165)
- 9 limit 8 to yr="2007 - Current" (110)
- 10 remove duplicates from 9 (80)

Datenbanken: EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials

Anbieter: DIMDI

Datum: 17. Juni 2014

Zeitraum: ab 2007

Strategie:

- 1 omalizumab.mp. [mp=title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword] (293)
- 2 allergic asthma/ (0)
- 3 Asthma/ (8328)
- 4 2 or 3 (8328)
- 5 1 and 4 (61)
- 6 limit 5 to yr="2007 - Current" (39)

Die Auswahl der Literatur erfolgte nach den im Folgenden dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Ein- und Ausschlusskriterien sollen gewährleisten, dass insbesondere Unterlagen nach 4. Kapitel § 7 Abs. 2 VerfO, die patientenrelevanten Endpunkte widerspiegeln und von hoher methodischer Qualität sind, in die Bewertung einbezogen werden.

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Indikation	Schweres allergisches Asthma bronchiale (gemäß Zulassung), Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren	Andere Erkrankungen als schweres allergisches Asthma bronchiale
Studiendesign	Randomisierte, kontrollierte, klinische Studien <ul style="list-style-type: none"> ➤ mit aktiver Kontrollgruppe ➤ auch Placebo zusätzlich zu Antiasthmatica als Kontrollgruppe möglich („Add-On Design“) 	nicht-randomisierte kontrollierte klinische Studien Dosisfindungs-Studien In vitro-Studien Tierexperimentelle Studien Reviews Übersichtsarbeiten Metaanalysen Kongressberichte Pharmakoökonomische Analysen und Studien keine vollständige Publikation
Interventionsgruppe	Omalizumab in der zugelassenen Dosierung und gemäß Zulassung in Kombination mit hoch dosierten inhalativen Kortikoiden und einem langwirksamen Beta ₂ -Agonisten; FEV ₁ < 80 % (bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren)	Kein Omalizumab in der Interventionsgruppe bzw. nicht zugelassene Dosierung
Kontrollgruppe	In Deutschland zugelassene Antiasthmatica als Monotherapie oder Kombinationstherapie; Placebo zusätzlich zu zugelassenen Antiasthmatica	Intervention in Deutschland nicht zugelassen
Endpunkte	Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ➤ Asthmasymptomatik ➤ Exazerbation ➤ Krankenhausaufnahme / Notfallbehandlung ➤ Rescuemedikation Unerwünschte Ereignisse (wenn primärer und sekundärer Endpunkt) Lebensqualität Mortalität	andere
Sprache	englisch, deutsch	andere

Die systematische Literaturrecherche dient der Erfassung relevanter Studien, die nach der letzten Aktualisierung des Therapiehinweises Omalizumab, in Kraft getreten am 23. Februar 2011, veröffentlicht wurden. Der Unterausschuss hat die so gefundenen Unterlagen hinsichtlich ihrer Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität geprüft. Es wurde eine relevante Studie, Rubin 2012⁷, identifiziert, die den oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien entspricht.

Gemäß 4. Kapitel § 7 Abs. 1 VerfO erfolgt die Bewertung des therapeutischen Nutzens auch auf Basis der arzneimittelgesetzlichen Zulassung, der Fachinformationen sowie Publikationen von Zulassungsbehörden. Die nachfolgend beschriebenen Änderungen des Therapiehinweises Omalizumab basieren neben der o. g. Studie auf der aktuellen Fachinformation des in Deutschland verfügbaren Omalizumab-haltigen Arzneimittels Xolair®⁸.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde u.a. auf die Studie Bousquet 2011⁹ hingewiesen und der G-BA hat sich im Rahmen der Auswertung der Stellungnahme erneut mit dieser Studie befasst. Vor dem Hintergrund der Stellungnahme werden Ausführungen hierzu der Vollständigkeit halber im Therapiehinweis ergänzt..

2. Bewertungsentscheidung

Der Unterausschuss hat die Unterlagen gemäß 4. Kapitel § 7 Abs. 1 VerfO bewertet und in dem Therapiehinweis zu Omalizumab umgesetzt. In den jeweiligen Abschnitten werden die im Folgenden beschriebenen Änderungen vorgenommen:

Überschrift

In der Überschrift des Therapiehinweises wird durch die Ergänzung „bei Asthma bronchiale“ klargestellt, dass der Therapiehinweis nur die Indikation Asthma bronchiale und nicht die Indikation chronische spontane Urtikaria umfasst.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die Aufzählung unter „2. Kindern (6 bis < 12 Jahre)“ wird redaktionell angepasst.

Zudem wird eine Textpassage zu dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet „chronische spontane Urtikaria“ ergänzt.

Der Absatz zu dem zurückgezogenen Antrag auf Zulassung zur Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis nach einer negativen Bewertung der EMA und die sich daraus ergebenden Folgen für den Off-Label-Use in diesem Anwendungsgebiet, der in der aktuellen Version des Therapiehinweises unter „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ aufgeführt ist, wird in den Abschnitt „Zugelassene Anwendungsgebiete“ verschoben, da dieser Absatz die (nicht) zugelassenen Anwendungsgebiete betrifft und somit zutreffender in diesem Abschnitt verortet ist.

⁷ Rubin AS, Souza-Machado A, Andradre-Lima M. et al. Effect of omalizumab as add-on therapy on asthma-related quality of life in severe allergic asthma: a Brazilian study (QUALITX). J Asthma 2012; 49: 288–93

⁸ Fachinformation Xolair®. Stand Dezember 2014

⁹ Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. Allergy. 2011; 66: 671-8

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Zu Beginn des Abschnittes wird der Hinweis ergänzt, dass sich der Therapiehinweis ausschließlich auf die Indikation Asthma bronchiale bezieht.

Die Angaben zu den empfohlenen Maximaldosen werden an die aktuelle Fachinformation angepasst und die empfohlene Maximaldosis bei vierwöchiger Gabe in 600 mg geändert.

Die Absätze, in denen die Zweckmäßigkeit beschrieben wird, werden redaktionell angepasst. Außerdem werden Quellenangaben zu den Publikationen der Hauptzulassungsstudien (Humbert 2005 und Lanier 2009) sowie Hinweise auf die ausführlichen Darlegungen zur Zweckmäßigkeit im Abschnitt „Wirksamkeit“ ergänzt. Die Aussage, dass der generelle Nutzen des Arzneimittels wegen inkonsistenter Ergebnisse hinterfragt werden muss, wird mit einer Empfehlung dahingehend konkretisiert, dass die mangelnde Konsistenz der Studienergebnisse bei der Therapieentscheidung zu berücksichtigen ist.

In der aktuellen Fachinformation wurde der Hinweis auf die Beobachtung einer erhöhten Inzidenz von Malignomen gestrichen. Der entsprechende Absatz wird daher auch im Therapiehinweis gestrichen.

Kosten

Xolair® ist aktuell in Ampullen mit jeweils 75 und 150 mg verfügbar. Insofern wird die Aussage, dass nur Ampullen mit 150 mg in Deutschland verfügbar sind, gestrichen.

Im Zuge der Aktualisierung des Therapiehinweises werden auch die Angaben zu den Therapiekosten dem aktuellen Stand und den verfügbaren Packungsgrößen entsprechend abgebildet.

Im Erläuterungstext zu der tabellarischen Darstellung der Therapiekosten wird der Hinweis ergänzt, dass bei der Darstellung der Kosten gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen nicht berücksichtigt wurden.

Wirksamkeit

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene

Bei der systematischen Literaturrecherche wurde eine weitere placebokontrollierte Studie, in der Omalizumab gemäß Zulassung bei Patienten über 12 Jahren in der Add-On Therapie bei Asthma bronchiale getestet wurde (Rubin 2012), identifiziert. Vor diesem Hintergrund trifft die Aussage, dass die Wirksamkeit und Verträglichkeit in nur einer doppelblinden placebokontrollierten Studie geprüft wurde nicht zu und in dem entsprechenden Satz wird das Wort „nur“ gestrichen. Außerdem wird die Quellenangabe zur Zulassungsstudie (Humbert 2005) ergänzt.

Die Ausführungen zur nicht geplanten Post-hoc-Adjustierung werden dahingehend klargestellt, dass Post-hoc-Adjustierungen allgemein in methodischer Hinsicht kritisch bewertet werden müssen.

Die Ergebnisse und Charakteristika der Studie Rubin 2012 werden in den Ausführungen zur Wirksamkeit ergänzend aufgenommen.

Vor dem Hintergrund der eingegangenen Stellungnahmen hat sich der G-BA noch einmal mit der Studie Bousquet 2011 auseinandergesetzt. Im Therapiehinweis werden Ausführungen zur Studie Bousquet 2011 ergänzt.

Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahren

Im Abschnitt zur Wirksamkeit bei Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren wird im ersten Satz die Bezeichnung der Studie „(Lanier 2009)“ ergänzt und wird der zweite Absatz zur Verbesserung der Lesbarkeit redaktionell angepasst.

Die amerikanische Zulassungsbehörde (*Food and Drug Administration, FDA*) hatte die Zulassung von Omalizumab bei Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren vor dem Hintergrund des Risikos von Anaphylaxien und Malignomen abgelehnt. Da der Hinweis auf ein möglicherweise erhöhtes Malignomrisiko in der aktuellen Fachinformation nicht mehr aufgeführt wird und auf das Risiko für Anaphylaxien an anderer Stelle im Therapiehinweis eingegangen wird, wird die entsprechende Textpassage, in der auf die Ablehnung der FDA eingegangen wird, gestrichen und der folgende Satz redaktionell an diese Streichung angepasst.

In dem Absatz zu der durch die EMA im Rahmen der Zulassung bei Kindern durchgeführten Subgruppenanalyse wird in der Angabe „ ≥ 500 mcg/d“ das Präfix „mc“ durch das im Internationalen Einheitensystem definierte Präfix „ μ “ ersetzt.

Im letzten Absatz wird der Einschub „, wie zum Beispiel Theophylline,“ gestrichen. Hintergrund dieser Streichung ist die abnehmende Bedeutung von Theophyllin in der Versorgung von Asthmatikern, die sich in sinkenden Verordnungszahlen widerspiegelt.

Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen

In der Aufzählung der häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Omalizumab werden die häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Kindern von 6 bis 12 Jahren ergänzt.

In die aktuelle Fachinformation von Xolair® wurde ein Hinweis auf das Auftreten anaphylaktischer Reaktionen vom Typ I bis hin zum anaphylaktischen Schock aufgenommen. Bislang wurde im Therapiehinweis bei der Darstellung des Risikos für anaphylaktische Reaktionen Bezug auf eine Veröffentlichung der FDA genommen. Diese Textpassage wird nun gestrichen und die entsprechende Passage aus der aktuellen Fachinformation zitiert.

Der Absatz zum Auftreten der Serumkrankheit wird an den Text der aktuellen Fachinformation angepasst.

In der Fachinformation wurde die Aussage zur Anwendung von Xolair® bei Kindern unter 6 Jahren geändert und die entsprechende Textpassage wird an den Wortlaut der Fachinformation angepasst.

Der Hinweis auf die mit der Applikation von Xolair® zugeführte Menge Saccharose wird gestrichen, da in dem Arzneimittel aktuell keine Saccharose enthalten ist und der entsprechende Hinweis aus der Fachinformation gestrichen wurde.

Die Beschreibung eines numerischen Ungleichgewichtes an Krebsfällen unter Omalizumab verglichen mit Placebo wird gestrichen, da dieser Hinweis aus der Fachinformation gestrichen wurde.

Ein Hinweis auf einem numerischen Ungleichgewicht von arteriellen thromboembolischen Ereignissen wurde in die Fachinformation aufgenommen und wird entsprechend auch im Therapiehinweis ergänzt.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wird den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Ubierstraße 73	53173 Bonn
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht. (BAnz AT 06.05.2015 B4)



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Vom 8. April 2015

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 8. April 2015 beschlossen, folgende Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

1. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Anlage IV:
Therapiehinweis Omalizumab
2. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Anlage VII
– Regelungen zur Austauschbarkeit von Arzneimitteln (aut idem):
Bestimmung von Arzneimitteln, deren Ersetzung durch ein wirkstoffgleiches Arzneimittel ausgeschlossen ist (2. Tranche)

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene zu den beabsichtigten Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die entsprechenden Entwürfe zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie werden zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 4. Mai 2015 zugeleitet:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z), Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände (ABDA), Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI), Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA), Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH), Pro Generika e.V., Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI), Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V., Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V., Gesellschaft für Phytotherapie e.V.

Stellungnahmen zu diesen Entwürfen einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien bis zum

9. Juni 2015

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin

1. E-Mail zur Anlage IV: therapiehinweise@g-ba.de
2. E-Mail zur Anlage VII: aut-idem@g-ba.de

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten die Entwürfe sowie die Tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die Beschlüsse und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Berlin, den 8. April 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 92 Abs. 3a SGB V



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Moh/uh

Datum:
4. Mai 2015

**Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in
Anlage IV nach § 17, Abschnitt H zu Therapiehinweisen:
Änderung des Therapiehinweises Omalizumab gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 8. April 2015 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage IV einzuleiten. Anlage IV zum Abschnitt H der AM-RL soll geändert werden:

- **Therapiehinweis Omalizumab**

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Abs. 3a SGB V erhalten Sie bis zum

9. Juni 2015

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.



Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin
therapiehinweise@g-ba.de**

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

-

-

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.
Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

<i>Muster</i>	Nr.	Feldbezeichnung	Text
	1	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
		TI:	(Titel)
		SO:	(Quelle, d.h. Zeitschrift oder Internetadresse oder Ort: Verlag. Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [*Institution/Firma*]

Beispiel	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Zeitschriften- artikel</i>	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
<i>Zeitschriften- artikel</i>	2	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis; 35 (6 Suppl 2); S1-140 /2000/
<i>Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Internet- dokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
<i>HTA-Doku- ment</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC. 2000

Stellungnahmeverfahren zum Thema Therapiehinweis: Omalizumab

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Anlage IV: Therapiehinweis Omalizumab

Vom 8. April 2015

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 8. April 2015 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V), beschlossen:

- I. Der Therapiehinweis zu Omalizumab in Anlage IV der AM-RL wird wie folgt geändert:
 1. In der Überschrift werden nach der Angabe „(Xolair®)“ die Wörter „bei Asthma bronchiale“ eingefügt.
 2. Der Abschnitt „Zugelassene Anwendungsgebiete“ wird wie folgt geändert:
 - a. Absatz 1 wird in Ziffer 2. „Kindern (6 bis < 12 Jahre)“ wie folgt geändert:
 - aa. Dem Wortlaut im zweiten Spiegelstrich wird das Wort „und“ angefügt.
 - bb. Im dritten Spiegelstrich werden die Wörter „als auch“ gestrichen.
 - b. Nach Absatz 1 wird folgender Absatz 2 eingefügt:

„Omalizumab (150 mg Injektionslösung) ist zugelassen als Zusatztherapie für die Behandlung der chronischen spontanen Urtikaria bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) mit unzureichendem Ansprechen auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika.¹“
 - c. Der Erläuterungstext zu Fußnote „¹“ wird wie folgt gefasst:

„Dieses Indikationsgebiet ist nicht Gegenstand dieses Therapiehinweises.“
 - d. Der bisherige Absatz 2 wird zu Absatz 3.
 - e. Nach Absatz 3 wird folgender Absatz 4 angefügt:

„Ein im Juni 2000 gestellter Antrag auf Zulassung für die Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis ist aufgrund der negativen Bewertung durch die europäische Zulassungsbehörde vom Hersteller zurückgezogen worden. In diesem Anwendungsgebiet ist ein Off-Label-Use grundsätzlich durch die Rechtsprechung des Bundessozialgerichts ausgeschlossen.“
 3. Der Abschnitt „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ wird wie folgt geändert:
 - a. Dem Wortlaut wird folgender Absatz 1 vorangestellt:

„Der Therapiehinweis bezieht sich ausschließlich auf die Indikation Asthma bronchiale.“

- b. Die bisherigen Absätze 1 bis 13 werden zu den Absätzen 2 bis 14.
 - c. In Absatz 4 wird die Angabe „oder 300 mg alle vier Wochen, eine Überschreitung ist unwirtschaftlich“ ersetzt durch die Angabe „oder 600 mg alle vier Wochen, eine Überschreitung ist unzumutbar“.
 - d. Absatz 11 wird wie folgt gefasst:
„Die Verordnung von Omalizumab ist nur unter den zuvor genannten Voraussetzungen wirtschaftlich.“
 - e. Absatz 12 wird wie folgt geändert:
 - aa. Satz 1 wird wie folgt gefasst:
„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.“
 - bb. Satz 4 wird wie folgt gefasst:
„Bei der Therapieentscheidung ist auch die mangelnde Konsistenz der Ergebnisse zu berücksichtigen (siehe Abschnitt Wirksamkeit, Jugendliche und Erwachsene).“
 - f. Absatz 13 wird wie folgt geändert:
 - aa. In Satz 1 wird das Wort „Nur“ gestrichen und hinter dem Wort „Hauptstudie“ die Angabe „(Lanier 2009)“ eingefügt.
 - bb. In Satz 2 wird nach dem Wort „erreicht“ die Angabe „“ ersetzt durch die Angabe „“ und dem Wortlaut die Angabe „(siehe Abschnitt Wirksamkeit, Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahren)“ angefügt.
 - g. Absatz 14 wird gestrichen.
4. Der Abschnitt „Kosten“ wird wie folgt geändert:
- a. Absatz 2 wird gestrichen.
 - b. Der bisherige Absatz 3 wird zu Absatz 2.
 - c. In Absatz 2 wird die Angabe „rund 6.200 € und 50.200 €“ ersetzt durch die Angabe „rund 3.400 € und 50.300 €“.
 - d. Die Tabelle „Injektion alle 4 Wochen (13 Injektionen pro Jahr)“ wird wie folgt geändert:
 - aa. Die Tabelle wird wie folgt gefasst:

„IgE Basiswert	Körpergewicht	Kosten pro Behandlung*	Jahrestherapie-Kosten*
≥ 30 - 100 I.E./ml	≥ 20 - 0 kg	263,67 €	3.427,71 €
	> 40 - 90 kg	484,00 €	6.292,00 €
	> 90 - 150 kg	968,00 €	12.584,00 €
> 100 - 200 I.E./ml	≥ 20 - 40 kg	484,00 €	6.292,00 €
	> 40 - 90 kg	968,00 €	12.584,00 €
	> 90 - 125 kg	1.452,00 €	18.876,00 €
	> 125 - 150 kg	1.936,00 €	25.168,00 €

> 200 - 300 I.E./ml	≥ 20 - 30 kg	484,00 €	6.292,00 €
	> 30 - 40 kg	747,67 €	9.719,71 €
	> 40 - 60 kg	968,00 €	12.584,00 €
	> 60 - 90 kg	1.452,00 €	18.876,00 €
	> 90 - 125 kg	1.936,00 €	25.168,00 €
> 300 - 400 I.E./ml	≥ 20 - 30 kg	747,67 €	9.719,71 €
	> 30 - 40 kg	968,00 €	12.584,00 €
	> 40 - 70 kg	1.452,00 €	18.876,00 €
	> 70 - 90 kg	1.936,00 €	25.168,00 €
> 400 - 500 I.E./ml	≥ 20 - 25 kg	747,67 €	9.719,71 €
	> 25 - 30 kg	968,00 €	12.584,00 €
	> 30 - 50 kg	1.452,00 €	18.876,00 €
	> 50 - 70 kg	1.936,00 €	25.168,00 €
> 500 - 600 I.E./ml	≥ 20 - 30 kg	968,00 €	12.584,00 €
	> 30 - 40 kg	1.452,00 €	18.876,00 €
	> 40 - 60 kg	1.936,00 €	25.168,00 €
> 600 - 700 I.E./ml	≥ 20 - 25 kg	968,00 €	12.584,00 €
	> 30 - 40 kg	1.452,00 €	18.876,00 €
	> 40 - 50 kg	1.936,00 €	25.168,00 €

bb. Der Erläuterungstext zur Fußnote „*“ wird wie folgt gefasst:

„* Berechnungsgrundlage Xolair® 150 mg N2 10 Fertigspritzen, Xolair® 75 mg N1 1 Fertigspritze; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden nicht berücksichtigt.
Stand Lauer-Taxe 15. Februar 2015“

e. Die Tabelle „Injektion alle 2 Wochen (26 Injektionen pro Jahr)“ wird wie folgt geändert:

aa. Die Tabelle wird wie folgt gefasst:

„IgE Basiswert	Körpergewicht	Kosten pro Behandlung*	Jahrestherapie-Kosten*
> 200 - 300 I.E./ml	> 125 - 150 kg	1.231,67 €	32.023,42 €
> 300 - 400 I.E./ml	> 90 - 125 kg	1.452,00 €	37.752,00 €
	> 125 - 150 kg	1.715,67 €	44.607,42 €
> 400 - 500 I.E./ml	> 70 - 90 kg	1.231,67 €	32.023,42 €
	> 90 - 125 kg	1.715,67 €	44.607,42 €
	> 125 - 150 kg	1.936,00 €	50.336,00 €
> 500 - 600 I.E./ml	> 60 - 70 kg	1.231,67 €	32.023,42 €
	> 70 - 90 kg	1.452,00 €	37.752,00 €
	> 90 - 125 kg	1.936,00 €	50.336,00 €
> 600 - 700 I.E./ml	> 25 - 30 kg	747,67 €	19.439,42 €
	> 50 - 60 kg	1.231,67 €	32.023,42 €
	> 60 - 80 kg	1.452,00 €	37.752,00 €
	> 80 - 90 kg	1.715,67 €	44.607,42 €
> 700 - 800 I.E./ml	≥ 20 - 30 kg	747,67 €	19.439,42 €
	> 30 - 40 kg	968,00 €	25.168,00 €
	> 40 - 50 kg	1.231,67 €	32.023,42 €
	> 50 - 70 kg	1.452,00 €	37.752,00 €
	> 70 - 80 kg	1.715,67 €	44.607,42 €
	> 80 - 90 kg	1.936,00 €	50.336,00 €

> 800 - 900 I.E./ml	≥ 20 - 30 kg	747,67 €	19.439,42 €
	> 30 - 40 kg	968,00 €	25.168,00 €
	> 40 - 50 kg	1.231,67 €	32.023,42 €
	> 50 - 60 kg	1.452,00 €	37.752,00 €
	> 60 - 70 kg	1.715,67 €	44.607,42 €
	> 70 - 80 kg	1.936,00 €	50.336,00 €
> 900 - 1000 I.E./ml	≥ 20 - 25 kg	747,67 €	19.439,42 €
	> 25 - 30 kg	968,00 €	25.168,00 €
	> 30 - 40 kg	1.231,67 €	32.023,42 €
	> 40 - 50 kg	1.452,00 €	37.752,00 €
	> 50 - 60 kg	1.715,67 €	44.607,42 €
	> 60 - 70 kg	1.936,00 €	50.336,00 €
> 1000 - 1100 I.E./ml	≥ 20 - 25 kg	747,67 €	19.439,42 €
	> 25 - 30 kg	968,00 €	25.168,00 €
	> 30 - 40 kg	1.231,67 €	32.023,42 €
	> 40 - 50 kg	1.452,00 €	37.752,00 €
	> 50 - 60 kg	1.936,00 €	50.336,00 €
	> 60 - 70 kg	1.936,00 €	50.336,00 €
> 1100 - 1200 I.E./ml	≥ 20 - 30 kg	968,00 €	25.168,00 €
	> 30 - 40 kg	1.452,00 €	37.752,00 €
	> 40 - 50 kg	1.715,67 €	44.607,42 €
	> 50 - 60 kg	1.936,00 €	50.336,00 €
	> 60 - 70 kg	1.936,00 €	50.336,00 €
> 1200 - 1300 I.E./ml	≥ 20 - 25 kg	968,00 €	25.168,00 €
	> 25 - 30 kg	1.231,67 €	32.023,42 €
	> 30 - 40 kg	1.452,00 €	37.752,00 €
	> 40 - 50 kg	1.715,67 €	44.607,42 €
	> 50 - 60 kg	1.936,00 €	50.336,00 €
> 1300 - 1500 I.E./ml	≥ 20 - 25 kg	968,00 €	25.168,00 €
	> 25 - 30 kg	1.231,67 €	32.023,42 €
	> 30 - 40 kg	1.715,67 €	44.607,42 €
	> 40 - 50 kg	1.936,00 €	50.336,00 €
	> 50 - 60 kg	1.936,00 €	50.336,00 €

bb. Der Erläuterungstext zur Fußnote „**“ wird wie folgt gefasst:

„* Berechnungsgrundlage Xolair® 150 mg N2 10 Fertigspritzen, Xolair® 75 mg N1 1 Fertigspritze; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden nicht berücksichtigt. Stand Lauer-Taxe 15. Februar 2015“

5. Der Abschnitt „Wirksamkeit“ wird wie folgt geändert:

a. In Absatz 1 Satz 1 wird das Wort „nur“ gestrichen und nach dem Wort „Studie“ die Angabe „(Humbert 2005)“ eingefügt.

b. Absatz 2 wird wie folgt geändert:

aa. In Satz 4 werden die Wörter „, die in methodischer Hinsicht kritisch zu sehen ist,“ gestrichen.

bb. Dem Satz 4 wird folgender Satz 5 angefügt:

„Nicht geplante Post-hoc-Adjustierungen werden vom G-BA in methodischer Hinsicht kritisch gesehen.“

c. Nach der Tabelle zu Absatz 5 werden folgende Absätze 6 und 7 eingefügt

„Es gibt eine weitere placebokontrollierte Studie zu Omalizumab in einem Add-on Design bei Patienten über 12 Jahren, die der Zulassung entspricht und in der patientenrelevante Endpunkte als primäre Outcome-Parameter gewählt wurden (Rubin 2012). Die Studie wurde vom pharmazeutischen Unternehmer unterstützt.

Rubin untersuchte bei einer kleineren Patientenpopulation die Lebensqualität mit schwerem allergischem Asthma unter Omalizumab (als primären Endpunkt) und fand nach 20 Wochen signifikant bessere Werte unter Omalizumab (n = 72) im Vergleich zu Placebo (n = 36): Asthma Quality of Life (AQLQ)-Score-Veränderung

- Gruppenunterschied 1,4 (+1,3 vs. -0,1), $p < 0.001$, keine Angabe des 95 % CI. Diese Studie wurde nicht verblindet durchgeführt, was in Hinblick auf eine mögliche Verzerrung der Bewertung des primären Endpunktes kritisch zu sehen ist. Eine Registrierung der Studie findet sich in der Publikation nicht.“
- d. Die bisherigen Absätze 6 bis 11 werden zu den Absätzen 8 bis 13.
 - e. Absatz 9 Satz 5 wird wie folgt gefasst:

„Die sekundären Endpunkte – die Rate der nächtlichen Asthmasymptomatik, der Gebrauch von Beta-Agonisten, Lungenfunktionsparameter (FEV_1) und die Lebensqualität gemessen mit PAQLQ (Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire – unterschieden sich nicht signifikant von Placebo.“
 - f. Absatz 10 wird wie folgt geändert:
 - aa. Die Sätze 1 bis 4 werden gestrichen.
 - bb. In Satz 5 werden die Wörter „Daten bei der FDA“ ersetzt durch die Wörter „Daten der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA“.
 - g. In Absatz 11 wird die Angabe „mc/d“ ersetzt durch die Angabe „µg/d“.
 - h. In Absatz 13 wird das Wort „Theophylline“ ersetzt durch das Wort „Theophyllin“
6. Der Abschnitt „Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen“ wird wie folgt geändert:
- a. Absatz 3 wird wie folgt geändert:
 - aa. In Satz 1 werden nach dem Wort „Nebenwirkungen“ die Wörter „bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren“ eingefügt.
 - bb. Dem Satz 1 wird folgender Satz 2 angefügt:

„In klinischen Studien mit Kindern im Alter von 6 bis < 12 Jahren waren die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen, die vermutlich mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehen, Kopfschmerzen, Fieber und Schmerzen im Oberbauch. Die Schwere der meisten Reaktionen war leicht bis mittelschwer.“
 - b. Absatz 4 wird gestrichen.
 - c. Die bisherigen Absätze 5 bis 17 werden zu den Absätzen 4 bis 16.
 - d. Absatz 4 wird wie folgt geändert:
 - aa. Dem Wortlaut wird folgender Satz 1 vorangestellt:

„Unter Omalizumab können anaphylaktische Reaktionen vom Typ I bis hin zum anaphylaktischen Schock, auch noch nach längerer Behandlungsdauer und auch in zeitlichen Abstand zur Injektion, auftreten.“
 - bb. In Satz 2 werden nach dem Wort „sein“ die Wörter „und die Patienten entsprechend informiert werden“ eingefügt.
 - e. In Absatz 5 Satz 1 werden die Wörter „Selten wurden bei“ ersetzt durch das Wort „Bei“ und nach dem Wort „wurden,“ das Wort „wurden“ eingefügt.
 - f. Absatz 10 wird wie folgt gefasst:

„Die Sicherheit und Wirksamkeit von Omalizumab bei Kindern unter 6 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.“
 - g. In Absatz 11 wird Satz 2 gestrichen.
 - h. Absatz 13 wird wie folgt gefasst:

„In kontrollierten klinischen Studien und bei Interimsanalysen einer Beobachtungsstudie wurde ein numerisches Ungleichgewicht von arteriellen

thromboembolischen Ereignissen (ATE) beobachtet. ATE beinhalteten Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Herzinfarkt, instabile Angina Pectoris und kardiovaskulären Tod (einschließlich Tod unbekannter Ursache). In einer neuen gepoolten Analyse betrug das Verhältnis der Häufigkeiten von Omalizumab im Vergleich zu Placebo 1,13 mit einem breiten Konfidenzintervall von 0,24 - 5,71.“

II. Die Änderungen der Richtlinie treten am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den 8. April 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Anlage IV: Therapiehinweis Omalizumab

Vom 8. April 2015

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Verfahrensablauf	3
4. Bewertungsverfahren	5
4.1 Bewertungsgrundlage	5
4.2 Bewertungsentscheidung	7

1. Rechtsgrundlage

Nach § 92 Abs. 2 SGB V soll der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V Hinweise aufnehmen, die dem Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel ermöglichen. Die Hinweise sind zu einzelnen Indikationsgebieten aufzunehmen, so dass sich für Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zu den Therapiekosten und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt; § 73 Abs. 8 Satz 3 bis 6 SGB V gilt entsprechend. Nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V können in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen gegeben werden; § 92 Abs. 2 Sätze 3 und 4 sowie § 92 Abs. 1 Satz 1 dritter Halbsatz gelten entsprechend. Die Therapiehinweise können Empfehlungen zu den Anteilen einzelner Wirkstoffe an den Verordnungen im Indikationsgebiet vorsehen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Im Februar 2014 wurde die Zulassung für das Omalizumab-haltige Arzneimittel Xolair® um die Zusatztherapie für die Behandlung der chronischen spontanen Urtikaria bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) mit unzureichendem Ansprechen auf eine Behandlung mit H₁- Antihistaminika erweitert.^{1,2}

Der Unterausschuss Arzneimittel ist zu der Entscheidung gelangt, das neue Anwendungsgebiet nicht in den bestehenden Therapiehinweis zu Omalizumab aufzunehmen, da für dieses Anwendungsgebiet keine Notwendigkeit für Hinweise zur therapie- und preisgerechten Auswahl von Arzneimitteln besteht. Mit vorliegendem Beschlussentwurf wird der Therapiehinweis um die Angabe ergänzt, dass die Indikation chronische spontane Urtikaria nicht umfasst ist.

Zur Aktualisierung des im Therapiehinweis dargestellten Anwendungsgebietes Asthma bronchiale hat sich der Unterausschuss Arzneimittel einen Überblick über den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse verschafft und die danach erforderlichen Änderungen des Therapiehinweises vorgenommen. Im Wesentlichen sind die aktuelle Fachinformation von Xolair®³ und eine mittels systematischer Literaturrecherche identifizierte Studie⁴ in die Aktualisierung eingeflossen.

Im Übrigen wurden im Zuge der Anpassung des Therapiehinweises auch sprachliche Klarstellungen vorgenommen.

Aus der pädiatrischen Studie CIGE025B1301, die gemäß Artikel 46 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 bei der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) eingereicht wurde und die durch das CHMP bewertete wurde⁵, ergeben sich keine weiteren Änderungen des Therapiehinweises.

¹ Xolair® - Procedural steps taken and scientific information after the authorization. 3. Oktober 2014. Verfügbar unter <http://www.ema.europa.eu/ema/>, letzter Zugriff am 26. Februar 2015

² Assessment report Xolair®. Procedure no. EMA/H/C/000606/II/0048, 23. Januar 2013. Verfügbar unter <http://www.ema.europa.eu/ema/>, letzter Zugriff am 26. Februar 2015

³ Fachinformation Xolair®. Stand Dezember 2014

⁴ Rubin AS, Souza-Machado A, Andradre-Lima M. et al. Effect of omalizumab as add-on therapy on asthma-related quality of life in severe allergic asthma: a Brazilian study (QUALITX). J Asthma 2012; 49: 288–93

⁵ CHMP assessment report for paediatric use studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006, 25 September 2014. Verfügbar unter <http://www.ema.europa.eu/ema/>, letzter Zugriff am 26. Februar 2015

3. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie den Vertretern/Vertreterinnen der Patientenorganisationen zusammensetzt. Diese Arbeitsgruppe hat in ihren Sitzungen am 19. Mai 2014, 17. November 2014 und 16. Februar 2015 über die Aktualisierung des Therapiehinweises zu Cilostazol in Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie beraten.

Der Beschlussentwurf zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde in der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 8. April 2015 konsentiert. Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 8. April 2015 nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
UA Arzneimittel	8. April 2014	Beauftragung zur Erstellung eines Entwurfs zur Aktualisierung des Therapiehinweises zu Omalizumab
AG Nutzenbewertung	19. Mai 2014	Beratung über die Aktualisierung des Therapiehinweises zu Omalizumab
AG Nutzenbewertung	17. November 2014	Beratung über die Aktualisierung des Therapiehinweises zu Omalizumab
AG Nutzenbewertung	16. Februar 2015	Beratung über die Aktualisierung des Therapiehinweises zu Omalizumab
UA Arzneimittel	8. April 2015	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage und Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerfO).

Als Frist zur Stellungnahme ist ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wird den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Ublerstraße 73	53173 Bonn
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 8. April 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

4. Bewertungsverfahren

Der Therapiehinweis Omalizumab vom 20. Dezember 2007 (in Kraft getreten am 16. April 2008 [BAnz. Nr. 57 (S. 1341) vom 15.04.2008]), zuletzt aktualisiert am 11. November 2010 (in Kraft getreten am 23. Februar 2011 [BAnz. Nr. 29 (S. 723) vom 22.02.2011]), wird aufgrund der Zulassung eines neuen Anwendungsgebietes aktualisiert. Aufbauend auf dem Therapiehinweis zu Omalizumab erfolgt eine Überarbeitung der Evidenz mittels systematischer Literaturrecherche.

Ergänzend werden im Zuge der Aktualisierung fehlerhafte Angaben im Therapiehinweis Omalizumab bereinigt und Textpassagen redaktionell angepasst.

4.1 Bewertungsgrundlage

Zur Erfassung von relevanten Studien zur Bewertung des Nutzens wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

Literaturrecherche

Datenbanken: EMBASE, MEDLINE®

Anbieter: DIMDI

Datum: 17. Juni 2014

Zeitraum: ab 2007

Strategie:

- 1 omalizumab.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, px, rx, ui] (4712)
- 2 allergic asthma/ (19804)
- 3 Asthma/ (272673)
- 4 2 or 3 (286835)
- 5 1 and 4 (3149)
- 6 randomized controlled trial.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, px, rx, an, ui] (788851)
- 7 5 and 6 (241)
- 8 7 not review?.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, px, rx, an, ui] (165)
- 9 limit 8 to yr="2007 - Current" (110)
- 10 remove duplicates from 9 (80)

Datenbanken: EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials

Anbieter: DIMDI

Datum: 17. Juni 2014

Zeitraum: ab 2007

Strategie:

- 1 omalizumab.mp. [mp=title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword] (293)
- 2 allergic asthma/ (0)
- 3 Asthma/ (8328)
- 4 2 or 3 (8328)
- 5 1 and 4 (61)
- 6 limit 5 to yr="2007 - Current" (39)

Die Auswahl der Literatur erfolgte nach den im Folgenden dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Ein- und Ausschlusskriterien sollen gewährleisten, dass insbesondere Unterlagen nach 4. Kapitel § 7 Abs. 2 VerfO, die patientenrelevanten Endpunkte widerspiegeln und von hoher methodischer Qualität sind, in die Bewertung einbezogen werden.

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Indikation	Schweres allergisches Asthma bronchiale (gemäß Zulassung), Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren	Andere Erkrankungen als schweres allergisches Asthma bronchiale
Studiendesign	Randomisierte, kontrollierte, klinische Studien <ul style="list-style-type: none"> ➤ mit aktiver Kontrollgruppe ➤ auch Placebo zusätzlich zu Antiasthmatica als Kontrollgruppe möglich („Add-On Design“) 	nicht-randomisierte kontrollierte klinische Studien Dosisfindungs-Studien In vitro-Studien Tierexperimentelle Studien Reviews Übersichtsarbeiten Metaanalysen Kongressberichte Pharmakoökonomische Analysen und Studien keine vollständige Publikation
Interventionsgruppe	Omalizumab in der zugelassenen Dosierung und gemäß Zulassung in Kombination mit hoch dosierten inhalativen Kortikoiden und einem langwirksamen Beta ₂ -Agonisten; FEV ₁ < 80 % (bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren)	Kein Omalizumab in der Interventionsgruppe bzw. nicht zugelassene Dosierung
Kontrollgruppe	In Deutschland zugelassene Antiasthmatica als Monotherapie oder Kombinationstherapie; Placebo zusätzlich zu zugelassenen Antiasthmatica	Intervention in Deutschland nicht zugelassen
Endpunkte	Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ➤ Asthmasymptomatik ➤ Exazerbation ➤ Krankenhausaufnahme / Notfallbehandlung ➤ Rescuemedikation Unerwünschte Ereignisse (wenn primärer und sekundärer Endpunkt) Lebensqualität Mortalität	andere
Sprache	englisch, deutsch	andere

Die systematische Literaturrecherche dient der Erfassung relevanter Studien, die nach der letzten Aktualisierung des Therapiehinweises Omalizumab, in Kraft getreten am 23. Februar 2011, veröffentlicht wurden. Der Unterausschuss hat die so gefundenen Unterlagen hinsichtlich ihrer Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität geprüft. Es wurde eine relevante Studie, Rubin 2012⁶, identifiziert, die den oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien entspricht.

Gemäß 4. Kapitel § 7 Abs. 1 VerfO erfolgt die Bewertung des therapeutischen Nutzens auch auf Basis der arzneimittelgesetzlichen Zulassung, der Fachinformationen sowie Publikationen von Zulassungsbehörden. Die nachfolgend beschriebenen Änderungen des Therapiehinweises Cilostazol basieren neben der o.g. Studie auf der aktuellen Fachinformation des in Deutschland verfügbaren Omalizumab-haltigen Arzneimittels Xolair®⁷.

4.2 Bewertungsentscheidung

Der Unterausschuss hat die Unterlagen gemäß 4. Kapitel § 7 Abs. 1 VerfO bewertet und in dem Therapiehinweis zu Cilostazol umgesetzt. In den jeweiligen Abschnitten werden die im Folgenden beschriebenen Änderungen vorgenommen:

Überschrift

In der Überschrift des Therapiehinweises wird durch die Ergänzung „bei Asthma bronchiale“ klargestellt, dass der Therapiehinweis nur die Indikation Asthma bronchiale und nicht die Indikation chronische spontane Urtikaria umfasst.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die Aufzählung unter „2. Kindern (6 bis < 12 Jahre)“ wird redaktionell angepasst.

Zudem wird eine Textpassage zu dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet „chronische spontane Urtikaria“ ergänzt.

Der Absatz zu dem zurückgezogenen Antrag auf Zulassung zur Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis nach einer negativen Bewertung der EMA und die sich daraus ergebenden Folgen für den Off-Label-Use in diesem Anwendungsgebiet, der in der aktuellen Version des Therapiehinweises unter „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ aufgeführt ist, wird in den Abschnitt „Zugelassene Anwendungsgebiete“ verschoben, da dieser Absatz die (nicht) zugelassenen Anwendungsgebiete betrifft und somit zutreffender in diesem Abschnitt verortet ist.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Zu Beginn des Abschnittes wird der Hinweis ergänzt, dass sich der Therapiehinweis ausschließlich auf die Indikation Asthma bronchiale bezieht.

Die Angaben zu den empfohlenen Maximaldosen werden an die aktuelle Fachinformation angepasst und die empfohlene Maximaldosis bei vierwöchiger Gabe in 600 mg geändert.

⁶ Rubin AS, Souza-Machado A, Andradre-Lima M. et al. Effect of omalizumab as add-on therapy on asthma-related quality of life in severe allergic asthma: a Brazilian study (QUALITX). J Asthma 2012; 49: 288–93

⁷ Fachinformation Xolair®. Stand Dezember 2014

Die Absätze, in denen die Zweckmäßigkeit beschrieben wird, werden redaktionell angepasst. Außerdem werden Quellenangaben zu den Publikationen der Hauptzulassungsstudien (Humbert 2005 und Lanier 2009) sowie Hinweise auf die ausführlichen Darlegungen zur Zweckmäßigkeit im Abschnitt „Wirksamkeit“ ergänzt. Die Aussage, dass der generelle Nutzen des Arzneimittels wegen inkonsistenter Ergebnisse hinterfragt werden muss, wird mit einer Empfehlung dahingehend konkretisiert, dass die mangelnde Konsistenz der Studienergebnisse bei der Therapieentscheidung zu berücksichtigen ist.

In der aktuellen Fachinformation wurde der Hinweis auf die Beobachtung einer erhöhten Inzidenz von Malignomen gestrichen. Der entsprechende Absatz wird daher auch im Therapiehinweis gestrichen.

Kosten

Xolair® ist aktuell in Ampullen mit jeweils 75 und 150 mg verfügbar. Insofern wird die Aussage, dass nur Ampullen mit 150 mg in Deutschland verfügbar sind, gestrichen.

Im Zuge der Aktualisierung des Therapiehinweises werden auch die Angaben zu den Therapiekosten dem aktuellen Stand entsprechend abgebildet.

Im Erläuterungstext zu der tabellarischen Darstellung der Therapiekosten wird der Hinweis ergänzt, dass bei der Darstellung der Kosten gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen nicht berücksichtigt wurden.

Wirksamkeit

Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene

Bei der systematischen Literaturrecherche wurde eine weitere placebokontrollierte Studie, in der Omalizumab gemäß Zulassung bei Patienten über 12 Jahren in der Add-On Therapie bei Asthma bronchiale getestet wurde (Rubin 2012), identifiziert. Vor diesem Hintergrund trifft die Aussage, dass die Wirksamkeit und Verträglichkeit in nur einer doppelblinden placebokontrollierten Studie geprüft wurde nicht zu und in dem entsprechenden Satz wird das Wort „nur“ gestrichen. Außerdem wird die Quellenangabe zur Zulassungsstudie (Humbert 2005) ergänzt.

Die Ausführungen zur nicht geplanten Post-hoc-Adjustierung werden dahingehend klargestellt, dass Post-hoc-Adjustierungen allgemein in methodischer Hinsicht kritisch bewertet werden müssen.

Die Ergebnisse und Charakteristika der Studie Rubin 2012 werden in den Ausführungen zur Wirksamkeit ergänzend aufgenommen.

Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahren

Im Abschnitt zur Wirksamkeit bei Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren wird der zweite Absatz zur Verbesserung der Lesbarkeit redaktionell angepasst.

Die amerikanische Zulassungsbehörde (*Food and Drug Administration*, FDA) hatte die Zulassung von Omalizumab bei Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren vor dem Hintergrund des Risikos von Anaphylaxien und Malignomen abgelehnt. Da der Hinweis auf ein möglicherweise erhöhtes Malignomrisiko in der aktuellen Fachinformation nicht mehr aufgeführt wird und auf das Risiko für Anaphylaxien an anderer Stelle im Therapiehinweis eingegangen wird, wird die entsprechende Textpassage, in der auf die Ablehnung der FDA eingegangen wird, gestrichen und der folgende Satz redaktionell an diese Streichung angepasst.

In dem Absatz zu der durch die EMA im Rahmen der Zulassung bei Kindern durchgeführten Subgruppenanalyse wird in der Angabe „ ≥ 500 mcg/d“ das Präfix „mc“ durch das im Internationalen Einheitensystem definierte Präfix „ μ “ ersetzt.

Im letzten Absatz wird die Schreibweise von Theophyllin korrigiert.

Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen

In der Aufzählung der häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Omalizumab werden die häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Kindern von 6 bis 12 Jahren ergänzt.

In die aktuelle Fachinformation von Xolair® wurde ein Hinweis auf das Auftreten anaphylaktischer Reaktionen vom Typ I bis hin zum anaphylaktischen Schock aufgenommen. Bislang wurde im Therapiehinweis bei der Darstellung des Risikos für anaphylaktische Reaktionen Bezug auf eine Veröffentlichung der FDA genommen. Diese Textpassage wird nun gestrichen und die entsprechende Passage aus der aktuellen Fachinformation zitiert.

Der Absatz zum Auftreten der Serumkrankheit wird an den Text der aktuellen Fachinformation angepasst.

In der Fachinformation wurde die Aussage zur Anwendung von Xolair® bei Kindern unter 6 Jahren geändert und die entsprechende Textpassage wird an den Wortlaut der Fachinformation angepasst.

Der Hinweis auf die mit der Applikation von Xolair® zugeführte Menge Saccharose wird gestrichen, da in dem Arzneimittel aktuell keine Saccharose enthalten ist und der entsprechende Hinweis aus der Fachinformation gestrichen wurde.

Die Beschreibung eines numerischen Ungleichgewichtes an Krebsfällen unter Omalizumab verglichen mit Placebo wird gestrichen, da dieser Hinweis aus der Fachinformation gestrichen wurde.

Ein Hinweis auf einem numerischen Ungleichgewicht von arteriellen thromboembolischen Ereignissen wurde in die Fachinformation aufgenommen und wird entsprechend auch im Therapiehinweis ergänzt.

1.2 Mündlichen Anhörung Einladung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte
nach § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Moh/uh

Datum:
15. Juli 2015

Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie jedem, der berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IV bezüglich des

Therapiehinweises zu Omalizumab

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

**am 11. August 2015
um 12:00 Uhr
im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses
Wegelystraße 8
10623 Berlin**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

An der Anhörung können für jeden mündlich Stellungnahmeberechtigten höchstens jeweils zwei Sachverständige teilnehmen.

Bitte teilen Sie uns bis zum **24. Juli 2015** per E-Mail (arzneimittel@g-ba.de) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen.

Es steht Ihnen frei, auf Ihr mündliches Stellungnahmerecht zu verzichten.

Voraussetzung für die Teilnahme an der mündlichen Anhörung ist die Abgabe einer vollständig ausgefüllten Offenlegungserklärung. Bitte prüfen Sie deshalb, ob Sie alle Fragen beantwortet haben und unterschreiben Sie die Offenlegungserklärung mit Datumsangabe zweimalig im dafür vorgesehenen Abschnitt auf Seite 3.

Die Offenlegungserklärung ist im Original zur mündlichen Anhörung vorzulegen.

Die mündliche Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen. Power-Point-Präsentationen sind jedoch leider nicht möglich. Bitte beachten Sie, dass die mündliche Anhörung in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

Eine Wegbeschreibung zum Gemeinsamen Bundesausschuss ist als Anlage beigefügt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	09.06.2015
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	09.06.2015

2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Novartis Pharma GmbH	Frau Dr. Sandra Schreiber
Novartis Pharma GmbH	Herr Dr. Roberto Than
GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG	Frau Victoria Lauenroth
GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG	Herr Bernd Westermayer

2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novartis Pharma GmbH, Frau Dr. Sandra Schreiber	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Novartis Pharma GmbH, Herr Dr. Roberto Than	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG, Frau Victoria Lauenroth	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG, Herr Bernd Westermayer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

3. Auswertung der Stellungnahmen

3.1 Auswertung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen

Novartis Pharma GmbH

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

1. Einwand: Anwendung bei Rauchern

Über die Stellungnahme zu den konkreten Änderungen im Beschluss des G-BA hinaus möchten wir noch auf folgende unklare Darstellungen im Abschnitt „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise und Wirksamkeit“ [...] hinweisen und bitten, diese zu konkretisieren:

Zu Absatz 1, Spiegelstrich 8, „Nichtraucher“ dieses Abschnitts im aktuellen Therapiehinweis Omalizumab vom 11.11.2010:

Rauchen ist kein Auslöser für das Asthma, sondern ein aggravierender (verstärkender) Faktor. Es gibt keine Evidenz dafür, dass Omalizumab bei Rauchern nicht wirksam ist oder nur bei Nichtrauchern wirkt. Nichts desto weniger erkennt die Novartis Pharma GmbH an, dass eine Raucherentwöhnung ein schweres Asthma verbessern könnte und somit immer zunächst angestrebt werden sollte. Somit sollte unserer Meinung nach dieses Kriterium aus dem Therapiehinweis dahingehend wie folgt geändert werden: *„Jeder rauchende Asthmatiker sollte zunächst in einem Raucherentwöhnungsprogramm aufgenommen werden. Erst danach sollte eine Omalizumab-Therapie in Betracht gezogen werden.“* Wir bitten daher, diesen Satz anstatt „Nichtraucher“ im Spiegelstrich 8 aufzunehmen.

Bewertung:

Aussage im Therapiehinweis:

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

- [...]
- *Nichtraucher“*

Die Textpassage, auf die mit dieser Stellungnahme Bezug genommen wird, ist nicht Gegenstand des aktuellen Stellunghnahmeverfahrens.

Der G-BA hat sich bereits im Vorgängerverfahren inhaltlich mit diesem Einwand befasst (siehe Tragende Gründe zum Beschluss vom 20. Dezember 2007 über die Ergänzung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage IV - Therapiehinweis zu Omalizumab, 4. Würdigung der Stellungnahmen, 3. Einwand VFA/Firma Novartis, 5. Einwand DAAB). Aus dem Einwand und der für die Aktualisierung des Therapiehinweises herangezogenen Studie Rubin 2012¹⁰ ergeben sich keine neuen Erkenntnisse hinsichtlich einer Behandlung von Rauchern mit Omalizumab die eine Änderung des Therapiehinweises erforderlich machen.

Vorschlag:

Keine Änderung.

¹⁰ Rubin AS, Souza-Machado A, Andradre-Lima M et al.: Effect of Omalizumab as Add-On Therapy on Asthma-Related Quality of Life in Severe Allergic Asthma: A Brazilian Study (QUALITX). J Asthma 2012; 49: 288-293

2. Einwand: IgE-Spiegel

Zu Absatz 2 Spiegelstrich 3 dieses Abschnitts im aktuellen Therapiehinweis Omalizumab vom 11.11.2010:

Der Therapiehinweis gibt an, dass die EMA keinen Nutzen von Omalizumab bei Patienten mit initialen IgE-Spiegeln unter 200 IU/ml und über 1300 IU/ml sieht.

Laut EPAR und aktueller Fachinformation (Dezember 2014) ist die Anwendung auch unter diesen Voraussetzungen möglich. Da Omalizumab nur bei IgE-vermitteltem Asthma wirksam ist, soll vielmehr bei IgE-Spiegeln unterhalb dieser Grenze die *in-vitro* Reaktivität (RAST) zu einem perennialen Allergen durch einen Test lediglich noch einmal abgesichert werden (Novartis Pharma GmbH Fachinformation zu Omalizumab).

Die Aussage zum Nutzen von Omalizumab bei unterschiedlichen IgE-Ausgangswerten basiert auf einer Subgruppenanalyse, vorgestellt im EPAR (European Medicines Agency [EMA], 2009). Bei einer solchen Einteilung der Patientenpopulation in Subgruppen wird jedoch die Anzahl der Patienten pro Gruppe geringer, sodass eine statistische Signifikanz schwerer zu erreichen ist. Die IA05 war aber auf die Verbesserung der Gesamtpopulation, jedoch nicht innerhalb der einzelnen Subgruppen ausgelegt. Das Ergebnis der Gesamtpopulation ist statistisch signifikant. Der Effekt bezüglich der Verbesserung von klinisch relevanten Exazerbationen ist in allen Subgruppen gleichgerichtet, d.h. zeigte eine konsistente Reduktion. Bei Kindern mit IgE <200IU/ml lag die Exazerbationsrate unter Omalizumab bei 0,95; unter Placebo bei 1,29 (Rateratio 0.735 (0.467, 1.157)). Wie im EPAR (2009) Tabelle 1 ersichtlich, konnte unter Omalizumab auch in der Subgruppe bei Kindern mit IgE <200IU/ml das freie IgE unter den Zielwert gedrückt werden. (EMA, 2009).

Für die Behandlung von Patienten zwischen 6 und 12 Jahren mit einem IgE-Basiswert von > 1300 IU/ml liegen, aufgrund der geringen Fallzahl, keine umfassenden Studiendaten vor (maximaler IgE-Wert in der Kinder-Zulassungsstudie: 1370 IU/ml). Es gibt jedoch keine Hinweise darauf, dass bei einem IgE-Wert oberhalb der Grenze die Wirksamkeit bei Kindern eingeschränkt ist. Wir bitten daher, dies den Erwachsenenwerten anzupassen: „*das Asthma ist IgE-vermittelt mit IgE-Werten zwischen ≥ 76 und ≤ 1500 I.E./ml vor Beginn der Behandlung.*“

In der mündlichen Anhörung führt die Stellungnehmerin ergänzend aus, dass die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) für die Zulassung von Omalizumab bei Kindern die Daten zur Dosisexpansion für IgE-Spiegeln zwischen 1300 bis 1500 I.E./ml bei Erwachsenen auf Kinder übertragen habe und Omalizumab daher für Kinder mit einem IgE-Spiegel bis 1500 I.E./ml zugelassen habe.

Bewertung:

Aussagen im Therapiehinweis:

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

- [...]
- *das Asthma ist IgE-vermittelt mit IgE-Werten zwischen ≥ 200 und ≤ 1300 I.E./ml vor Beginn der Behandlung*
- [...]" (in Abschnitt Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise)

„Bei Kindern konnte laut EMA bei initialen IgE-Spiegeln < 200 I.E./ml kein „Benefit“ nachgewiesen werden.“ (in Abschnitt Wirksamkeit)

Die Textpassage, auf die mit dieser Stellungnahme Bezug genommen wird, ist nicht Gegenstand des aktuellen Stellungsverfahren.

Der G-BA hat sich bereits im Vorgängerverfahren inhaltlich mit diesem Einwand befasst (siehe Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss vom 11. November 2010 über die Än-

derung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage IV - Therapiehinweis zu Omalizumab, C.3. Auswertung der Stellungnahmen, Einwand 1). Die der Textpassage zugrunde liegende wissenschaftliche Erkenntnislage hat sich gegenüber der zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zur Aktualisierung des Therapiehinweises Omalizumab in Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie (11. November 2010) nicht geändert.

Vorschlag:

Keine Änderung.

3. Einwand: Überprüfung der Therapie

Dieser Absatz [s. u. unter *Bewertung*] suggeriert, dass ein Absetzen oder eine Dosisanpassung von Omalizumab nach 12 Monaten sinnvoll ist. Die Fachinformation von Omalizumab vom Dezember 2014 spricht unter dem Abschnitt „Therapiedauer, Überwachung und Dosisanpassung“ von einer Langzeitbehandlung. Ein Absetzen ist nach mindestens 16 Wochen anzudenken, wenn die Behandlung mit Omalizumab keine Wirkung zeigt. Laut Fachinformation führt ein Absetzen der Behandlung mit Omalizumab im Allgemeinen zu einer Rückkehr zu erhöhten Werten von freiem IgE und den damit verbundenen Symptomen (Slavin 2009, nach 12 Monaten Therapie) oder Exazerbationen (Busse 2014). Eine Dosisanpassung ist nur bei erheblichen Veränderungen des Körpergewichts indiziert. Zum Absetzen, wenn eine Verringerung der ICS Dosis möglich ist, gibt es keine Daten. Im Einzelfall kann dies zur Rückkehr der (schweren) Exazerbationen führen (Kuprys-Lipinska 2014). Es gibt bisher keine Hinweise darauf, dass Omalizumab ohne Risiken abgesetzt oder die Dosis modifiziert werden kann (Schreiber 2014). Im Allgemeinen ist die Therapie eine Langzeittherapie.

Der Absatz sollte daher ersatzlos gestrichen werden.

In der mündlichen Anhörung führt die Stellungnehmerin ergänzend aus, dass es Pflicht des Arztes sei, laufend die Therapie seiner Patienten zu überdenken und dass nicht verständlich sei, warum im Therapiehinweis darauf hingewiesen werde, dies nach 12 Monaten zu tun.

Bewertung:

Aussage im Therapiehinweis:

„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.“

Die Textpassage, auf die mit dieser Stellungnahme Bezug genommen wird, ist nicht Gegenstand des aktuellen Stellungsverfahren.

Der G-BA hat sich bereits im Vorgängerverfahren inhaltlich mit diesem Einwand befasst (siehe Tragende Gründe zum Beschluss vom 20. Dezember 2007 über die Ergänzung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage IV - Therapiehinweis zu Omalizumab, 4. Würdigung der Stellungnahmen, 8. Einwand VFA/Firma Novartis).

In der aktuell eingereichten Stellungnahme wird auf die aktuellen Publikationen Busse 2014¹¹, Slavin 2009¹², Kuprys-Lipinska 2014¹³ und Schreiber 2014¹⁴ zum Absetzen von Omalizumab hingewiesen.

Nur in der Studie Busse 2014 wurde ein randomisierter Vergleich von Patienten, bei denen Omalizumab abgesetzt bzw. nicht abgesetzt wurde durchgeführt.

Zu der Studie Busse 2014 (XPORT) wurde der Abstract vorgelegt. Es handelt sich um eine doppelblinde randomisierte Studie in der bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma, die mehr als 5 Jahre Omalizumab erhalten haben, die Symptomatik nach Abbruch bzw. unter einer Weiterführung der Omalizumab-Therapie verglichen wird. Nach Angabe im Abstract war die Persistenz in der Prävention von Exazerbationen („no protocoldefined exacerbation) unter Omalizumab größer (67.0% [95%CI 57.2%, 76.9%]) versus (47.7% [95%CI 37.3%, 58.2%]), die Symptomkontrolle unter Omalizumab signifikant besser und die Zeit bis zur ersten Exazerbation länger (HR:0.49 [CI: 0.28, 0.86]). Nach der Beobachtungsdauer von 52 Wochen haben in der Gruppe ohne Omalizumab 60 % der eingeschlossenen Patienten keine „protocol-defined exacerbation“ (80 % unter Omalizumab). Die Methodik der Studie und damit die Aussagesicherheit der berichteten Ergebnisse kann nicht abschließend beurteilt werden, da nur ein Abstract vorliegt. Es kann daher keine Aussage zu den Folgen eines Therapieabbruchs nach 12 Monaten Therapie abgeleitet werden.

Bei der Studie Slavin 2009 handelt es sich um eine PK/PD-Analyse anhand von Daten der Studie Humbert 2005¹⁶ und einer Bioverfügbarkeitsstudie. Es sind Daten von Patienten, die 28 Wochen (Studie Humbert) oder einmalig (Bioäquivalenz-Studie) Omalizumab erhalten haben. Die Konzentration von Omalizumab, freiem und Gesamt-IgE wurden jeweils für Responder und Non-Responder mit den Änderungen im Asthma Symptom Score, dem morgendlichen Peak Expiratory Flow und notwendiger Rescue-Medikation korreliert. Dabei zeigte sich, dass sich Omalizumab und IgE nach Absetzen von Omalizumab wieder den Baseline-Werten vor Omalizumab-Gabe nähern und mit zeitlicher Verzögerung wieder Asthma-Symptome auftreten. In der Studie erfolgte kein randomisierter Vergleich von Patienten, bei denen Omalizumab abgesetzt bzw. nicht abgesetzt wurde. Aus der Publikation geht nicht hervor, ob die Patienten nach Absetzen von Omalizumab eine leitliniengerechte Asthma-Therapie erhalten haben. Die Studie erlaubt aufgrund der gewählten Datengrundlage keine Aussage zu den Folgen eines Therapieabbruchs nach 12 Monaten Therapie.

In der Publikation Kuprys-Lipinska 2014 wird eine Fallserie (n =11) von Patienten mit schwerem IgE-abhängigem Asthma beschrieben, bei denen Omalizumab nach mehrjähriger Therapie abgesetzt wurde. Die mittlere Zeit bis zur ersten Exazerbation nach Absetzen betrug etwa 8 Wochen. Nach Absetzen waren die Werte der Asthma-Symptomscores erhöht, es traten vermehrt Exazerbationen auf und waren Notfallaufnahmen notwendig. Ebenfalls wurde eine Erhöhung der Dosis oraler Kortikosteroide festgestellt. In der Studie erfolgte kein randomisierter Vergleich von Patienten, bei denen Omalizumab abgesetzt bzw. nicht abgesetzt wurde. In der Publikation findet man keine Angaben dazu, ob die Patienten nach Absetzen von Omalizumab eine leitliniengerechte Asthma-Therapie erhalten haben. Aufgrund der kleinen Fallzahl

¹¹ Busse WW, Trzaskoma B, Omachi TA et al. Evaluating Xolair Persistenceency Of Response After Long-Term Therapy (XPORT). Am J Respir Crit Care Med 2014; 189: A6576

¹² Slavin RG, Ferioli C, Tannenbaum SJ et al. Asthma symptom re-emergence after omalizumab withdrawal correlates well with increasing IgE and decreasing pharmacokinetic concentrations. J Allergy Clin Immunol 2009; 123: 107-113

¹³ Kuprys-Lipinska I., Kuna P. Loss of asthma control after cessation of omalizumab treatment: Real life data. Postepy Dermatologii i Alergologii 2014; 31: 1-5

¹⁴ Schreiber J, Kopp MV, Korn S et al. Disease-Modifikation und Dauer einer Omalizumab-Therapie bei Patienten mit schwerem allergischen Asthma. Pneumologie 2014; 68: 187-192

und des fehlenden Vergleichs erlauben die Ergebnisse dieser Studie keine valide Ableitung einer Aussage zu den Folgen eines Therapieabbruchs nach 12 Monaten Therapie.

In der Publikation Schreiber 2014 werden die Ergebnisse eines Expertengesprächs zur Disease-Modifikation und Dauer einer Omalizumab-Therapie bei Patienten mit schwerem allergischem Asthma berichtet. Das Gespräch basierte auf einer Zusammenfassung der aktuellen Evidenz zum Einfluss von Omalizumab auf den IgE-Stoffwechsel und das Airway Remodeling durch die Novartis Pharma GmbH. Ob der Zusammenfassung der aktuellen Evidenz eine systematische Literaturrecherche vorangegangen ist geht aus der Publikation nicht hervor. Die Autoren fassen das Ergebnis des Gesprächs so zusammen, dass für eine Empfehlung zur Beendigung der Therapie mit Omalizumab nach einer bestimmten Behandlungsdauer derzeit keine klinische Evidenz vorliegt. Aus einem Expertengespräch können keine validen Aussagen abgeleitet werden.

Neben den vorgelegten Publikationen gibt es weitere Untersuchungen zu den Folgen eines Therapieabbruchs, z. B. Molimard 2014¹⁵, aus denen jedoch aufgrund des Studiendesigns bzw. methodischer Mängel ebenfalls keine validen Aussage zu den Folgen eines Therapieabbruchs nach 12 Monaten abgeleitet werden können.

Gemäß der Textpassage, auf die Bezug genommen wird, ist kein Absetzen der Therapie nach 12 Monaten, sondern lediglich ein Überdenken der Therapiestrategie nach Ablauf dieses Zeitraums vorgesehen. Aus den vorgelegten Studien kann nicht abgeleitet werden, dass die Textpassage zum Überdenken der Therapiestrategie nach 12 Monaten zu streichen ist.

Vorschlag:

Keine Änderung.

4. Einwand: Aufgeführte Studien zur Wirksamkeit (zu I. 3. e. im Beschluss):

In Absatz 12 [...] geht der G-BA nur auf eine Zulassungsstudie ein, indes nicht auf alle weiteren, die Zulassung unterstützenden Studien oder Studien, die nach Zulassung durchgeführt wurden (siehe Abschnitt Wirksamkeit). Diese sind jedoch für die Beurteilung der wirtschaftlichen Verordnungsweise und Wirksamkeit ebenso relevant wie die Zulassungsstudie. Wir empfehlen daher die Aufnahme des folgenden Satzes nach Satz 2:

„Weitere Studien mit Exazerbation als primären Endpunkt (z.B. Bousquet 2011, Busse 2001, Hanania 2011, Solèr 2001) konnten eine statistisch signifikante Überlegenheit für die Asthmaexazerbationsrate zeigen.“

Bewertung:

Aussage im Therapiehinweis:

„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 Controller, 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).“

¹⁵ Molimard M, Mala L, Bourdaix I, Le Gros V. Observational study in severe asthmatic patients after discontinuation of omalizumab for good asthma control. Resp Med 2014; 108: 571-576

In der o. g. Textpassage wird nur auf die Studie Humbert 2005¹⁶ konkret Bezug genommen, da es sich bei dieser Studie um die für die Zulassung von Omalizumab zur Behandlung von schwerem persistierendem allergischem Asthma bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren die entscheidende Studie handelt.

Die Studien Busse 2001¹⁷ und Solèr 2001¹⁸ sowie auch die in dem Textvorschlag der Stellungnehmerin nicht genannten Studien Vignola 2004¹⁹ und Holgate 2004²⁰ wurden bei der Erstellung des Therapiehinweises berücksichtigt, da sie von der Zulassungsbehörde bei der Zulassung als unterstützende Studien betrachtet wurden. In diese Studien wurden auch Patienten mit mittelschwerem Asthma aufgenommen. Die Ergebnisse dieser Studien werden in der Aussage „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.“ aufgegriffen. Am Ende der Textpassage wird auf den Abschnitt „Wirksamkeit“ verwiesen, in dem die in diesen Studien ermittelten Raten an Asthma-Exazerbationen dargestellt werden. Von einer expliziten Nennung der Studien im Abschnitt „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ ist unter Berücksichtigung der genannten Aspekte weiterhin abgesehen.

Die Studie Hanania 2011²¹ wurde bei der Aktualisierung des Therapiehinweises nicht berücksichtigt, da die Dosierung in diesen Studien gemäß der US-Zulassung („dose and dosing frequency of omalizumab [...] as specified in the U.S. package insert“) und damit abweichend von dem Dosierungsschema der europäischen Zulassung erfolgte. Die Dosierungsschemata unterscheiden sich für einen Teil der Patienten – abhängig von Körpergewicht und IgE-Spiegeln – z. B. in der Dosisstärke.

Zur Studie Bousquet 2011²² werden vor dem Hintergrund der Stellungnahme Ausführungen im Therapiehinweis ergänzt.

Vorschlag:

Zu der Studie Bousquet 2011 wird folgende Textpassage im Abschnitt Wirksamkeit in den Therapiehinweis aufgenommen:

„Eine offene Studie untersuchte, inwieweit das Ansprechen nach 16-wöchiger Behandlung ein Vorhersagewert für eine anhaltende Response nach einer Behandlung über 32 Wochen ist. Dies war in 83 % der Fälle zutreffend. Sekundäre Endpunkte wie schwere Exazerbationen oder Hospitalisierung und Notfallaufnahme wegen Exazerbationen zeigen eine statistische

¹⁶ Humbert M, Beasley R, Ayres J. et al.: Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005; 60: 309-316

¹⁷ Busse WW, 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: 184-90

¹⁸ Solèr 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: 254-61. Erratum in: *Eur Respir J* 2001;18: 739-40

¹⁹ Vignola AM, Humbert M, Bousquet J et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004; 59: 709-717

²⁰ Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2004; 34: 632-638

²¹ Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, Rosen KE, Eisner MD, Wong DA, Busse W. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011; 154: 573-82

²² Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E et al. Persistence of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy*. 2011; 66: 671-8

Überlegenheit von Omalizumab add-on zu OAT (optimized asthma therapy) im Vergleich zu OAT alleine (Bousquet 2011).“

Kosten

5. Einwand:

In der gekennzeichneten Fußnote (*) führt der G-BA als Berechnungsgrundlage der Tabelle in Abschnitt 4d (bb) als auch in der Tabelle in Abschnitt 4e (bb), die N2 Packung mit 10 Fertigspritzen Omalizumab an. Es muss sich hier beide Male um die N3 handeln, da nur die N3 10 Fertigspritzen beinhaltet und die Berechnungen in den Tabellen auch nur mit der N3 übereinstimmen. Die Fußnoten zu den jeweiligen Berechnungsgrundlagen sollten somit bei beiden genannten Stellen von N2 auf N3 umgeschrieben werden.

Bewertung:

Der Einwand ist zutreffend.

Vorschlag:

Dem Einwand wird gefolgt und der Beschluss entsprechend angepasst.

Wirksamkeit

6. Einwand: Studien zum Einsatz von Omalizumab (zu I. 5. c) im Beschluss)

Der G-BA geht in seinem Beschluss zur Änderung des Therapiehinweises Omalizumab auf die nach 2007 erschienene Publikation von Rubin et al. 2012 ein, nicht jedoch auf zwei weitere randomisierte, kontrollierte klinische Studien, deren Studienpopulation den Zulassungskriterien entsprechen (Hanania 2011, Bousquet 2011). Diese beiden Studien erfüllen daher die Auswahlkriterien des G-BA laut der Tragenden Gründe vom 8. April 2015 auf Seite 6 (Studien-design, Indikation, Patientenpopulationen, Endpunkte, Sprache) und sollten demzufolge im Therapiehinweis aufgenommen werden. Siehe Nachfolgende Studien:

EXTRA: Eine verblindete placebokontrollierte Studie von Hanania et al. (2011) bei 850 Patienten mit unkontrolliertem allergischem Asthma trotz hochdosierter inhalativer Steroide und langwirksamen Betamimetika (EXTRA-Studie). Die EXTRA Studie (Hanania 2011) zeigte eine signifikante Reduktion der Exazerbationen in der mit Omalizumab behandelten Gruppe sowie eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität; ebenso verbesserte sich die Symptomatik und der Gebrauch an Bedarfsmedikation.

EXALT: Darüber hinaus wurde 2011 eine weitere randomisierte, kontrollierte Studie bei 400 Patienten mit schwerem allergischem Asthma, das trotz Therapie auf Stufe 4 nach GINA 2004 unkontrolliert war (EXALT, Bousquet et al. 2011; GINA 2004) publiziert. Die Studie war unverblindet. Die Patientenpopulation zeigte in dieser Studie eine signifikante Verbesserung der Exazerbationsrate und der Asthmakontrolle nach 16 und 32 Wochen.

Bewertung:

Aussage im Therapiehinweis:

„Es gibt eine weitere placebokontrollierte Studie zu Omalizumab in einem Add-on Design bei Patienten über 12 Jahren, die der Zulassung entspricht und in der patientenrelevante Endpunkte als primäre Outcome-Parameter gewählt wurden (Rubin 2012). Die Studie wurde vom pharmazeutischen Unternehmer unterstützt. [...]“

Siehe 4. Einwand.

Vorschlag:

Keine Änderung.

7. Einwand: Tabelle Studienergebnisse Zulassung

In dieser Tabelle werden weitere Studien aufgelistet, die die Zulassung von Omalizumab bei schwerem allergischem Asthma unterstützten. Jedoch gibt es einige Diskrepanzen und unzureichende Erklärungen zu den Studien, sodass diese in der Überarbeitung des Therapiehinweises adressiert werden sollten:

a. Die Angaben zur Studie von Vignola 2004 in der Tabelle zu Absatz 5 entsprechen nicht denen der Publikation Vignola et al. (2004) ("The mean rate of exacerbations during the treatment period was lower with omalizumab than with placebo (0.25 and 0.40 respectively; P = 0.02)"). In der Publikation wurden die vervollständigten (imputierten) Daten verwendet, in der Tabelle des G-BA Therapiehinweises zu Omalizumab jedoch die unvollständigen, nicht imputierten Daten aufgezeigt. Diese Diskrepanz zwischen der publizierten Studie und den Daten aus dem Therapiehinweis ist unklar und sollte daher genauer dargestellt werden. Beide Darstellungen – imputiert und nicht-imputiert – stellen jeweils alleine nicht die Realität dar. Zur umfassenden Darstellung sollten analog zum EPAR beide Datensätze zu dieser Studie (und den anderen Studien aus dieser Tabelle) dargestellt werden (EPAR der europäischen Zulassungsbehörde, European Medicines Agency [EMA], 2005, Tabelle 20/34).

b. Die Studie von Holgate (2004) untersuchte den Effekt von Omalizumab unter Reduktion der inhalativen Kortikosteroide (ICS). Primärer Endpunkt war die Reduktion der inhalativen Kortikosteroiddosis. Die Studie war daher nicht darauf ausgelegt, Unterschiede in der Exazerbationsrate zu zeigen. Der primäre Endpunkt der ICS Dosisreduktion war signifikant. Diese Studie kann somit nicht mit den anderen verglichen werden und auch nicht zur Bewertung des Effektes von Omalizumab auf Exazerbationen herangezogen werden. Diese Studie sollte daher aus der Tabelle entfernt und im Absatz 5 auf sie getrennt eingegangen werden [siehe 8. Einwand].

Bewertung:

Aussage im Therapiehinweis:

„Studie	Rate der Asthmaexazerbationen			Ratio (95% CI)	p-Wert
	Omalizumab	Placebo	Treatment difference		
Vignola 2004 (N=405)	0.454	0.670	0.216	0.678 (0.432, 1.062)	0.090
Busse 2001 (N=525)	0.468	0.842	0.373	0.556 (0.409, 0.756)	< 0.001
Solèr 2001 (N=546)	0.376	0.898	0.522	0.419 (0.309, 0.568)	< 0.001
Holgate 2004 (N=339)	0.878	1.266	0.388	0.694 (0.432, 1.114)	0.130

(In Anlehnung an den Bericht der europäischen Zulassungsbehörde, Tabelle 20/34 der wissenschaftlichen Bewertung)

Die Textpassage, auf die mit dieser Stellungnahme Bezug genommen wird, ist nicht Gegenstand des aktuellen Stellungnahmeverfahrens. Abgesehen davon ergibt sich aus dem Einwand jedoch auch kein Änderungsbedarf, da in der Tabelle die Ergebnisse abgebildet werden, wie sie die EMA in der wissenschaftlichen Bewertung der Wirksamkeit darstellt. Auch hier

wurde die „Rate der Exazerbationen“ aus der Studie Holgate 2004 in die Tabelle aufgenommen. Aufgrund von fehlenden detaillierten Informationen zu den gewählten Ersetzungsstrategien in den Publikationen der Studien und der daher fraglichen Vergleichbarkeit wurde im Therapiehinweis auf eine Darstellung der imputierten Daten verzichtet.

Vorschlag:

Keine Änderung.

8. Einwand: Studien zum Einsatz von Omalizumab

Zu Absatz 5-7 dieses Abschnitts im aktuellen Therapiehinweis Omalizumab vom 11.11.2010:

Entsprechend der genannten Punkte zum Abschnitt Wirksamkeit schlagen wir für die Absätze 5-7 folgenden Text vor: *„In vier weiteren großen placebokontrollierten -die Zulassung unterstützenden- Studien wurde die Wirksamkeit von Omalizumab bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem persistierendem Asthma untersucht. Die Rate der Asthmaexazerbationen war bei einer Studie (Vignola 2004) nach Imputation signifikant verbessert unter Omalizumab, ohne Imputation nicht statistisch signifikant. In zwei weiteren Studien (Busse 2001 und Solér 2001) waren die Raten der Asthmaexazerbationen signifikant verbessert unter Omalizumab. Das Gleiche gilt für die Raten schwerer Asthmaexazerbationen. Diese Ergebnisse wurden nach Zulassung in einer weiteren, unverblindeten 32-wöchigen Studie (EXALT, Bousquet 2011) bei Patienten mit schwerem persistierendem Asthma bestätigt. Eine weitere Studie (Holgate 2004) untersuchte die Reduktion der inhalativen Kortikosteroide (ICS) unter Omalizumab. Unter Omalizumab erfolgte eine signifikante ICS Reduktion von 57.2%. Trotz dieser Steroidreduktion konnten die Exazerbationen (sekundärer Endpunkt, nicht gepowert) ebenfalls numerisch um 35-45% gesenkt werden.*

Es gibt zwei weitere placebokontrollierte Studien zu Omalizumab in einem Add-on Design bei Patienten über 12 Jahren, die der Zulassung entsprechen und in der patientenrelevante Endpunkte als primäre Outcome-Parameter gewählt wurden (Rubin 2012 und Hanania 2011). Beide Studien wurden vom pharmazeutischen Unternehmer unterstützt. Rubin untersuchte bei einer kleineren Patientenpopulation die Lebensqualität mit schwerem allergischem Asthma unter Omalizumab (als primären Endpunkt) und fand nach 20 Wochen signifikant bessere Werte unter Omalizumab (n = 72) im Vergleich zu Placebo (n = 36): Asthma Quality of Life (AQLQ)-Score-Veränderung Gruppenunterschied 1,4 (+1,3 vs. -0,1), p < 0.001, keine Angabe des 95 % CI. Diese Studie wurde nicht verblindet durchgeführt, was in Hinblick auf eine mögliche Verzerrung der Bewertung des primären Endpunktes kritisch zu sehen ist. Eine Registrierung der Studie findet sich in der Publikation nicht. Hanania et al. (2011) zeigten in einer größeren Patientenpopulation eine signifikante Reduktion der Exazerbationen (primärer Endpunkt) um 25% in der mit Omalizumab behandelten Gruppe im Vergleich zu Placebo (Rate Ratio 0,75 [95% CI, 0,61 – 0,92]) sowie eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität im AQLQ (S) um 0,29 Punkte (CI 0,15 - 0,43); ebenso verbesserte sich die Symptomatik (-0,26 [CI -0,42 - -0,10]) und der Gebrauch an Bedarfsmedikation (-0,27 Hübe/Tag [CI -0,49 - -0,04 Hübe/Tag]) im Vergleich zu Placebo.“

Bewertung:

Aussage im Therapiehinweis:

„In vier weiteren großen placebokontrollierten unterstützenden Studien wurde die Wirksamkeit von Omalizumab bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem persistierendem Asthma untersucht. Die Rate der Asthmaexazerbationen war in der Hälfte der Studien nicht signifikant verbessert unter Omalizumab und in den anderen beiden Untersuchungen signifikant niedriger als unter Placebo. Das Gleiche gilt für die Rate schwerer Asthmaexazerbationen.

Studie	Rate der Asthmaexazerbationen	Ratio (95% CI)	p-Wert
--------	-------------------------------	----------------	--------

	Omalizumab	Placebo	Treatment difference		
<i>Vignola 2004</i> (N=405)	0.454	0.670	0.216	0.678 (0.432, 1.062)	0.090
<i>Busse 2001</i> (N=525)	0.468	0.842	0.373	0.556 (0.409, 0.756)	< 0.001
<i>Solèr 2001</i> (N=546)	0.376	0.898	0.522	0.419 (0.309, 0.568)	< 0.001
<i>Holgate 2004</i> (N=339)	0.878	1.266	0.388	0.694 (0.432, 1.114)	0.130

(In Anlehnung an den Bericht der europäischen Zulassungsbehörde, Tabelle 20/34 der wissenschaftlichen Bewertung)

Es gibt eine weitere placebokontrollierte Studie zu Omalizumab in einem Add-on Design bei Patienten über 12 Jahren, die der Zulassung entspricht und in der patientenrelevante Endpunkte als primäre Outcome-Parameter gewählt wurden (Rubin 2012). Die Studie wurde vom pharmazeutischen Unternehmer unterstützt.

Rubin untersuchte bei einer kleineren Patientenpopulation die Lebensqualität mit schwerem allergischem Asthma unter Omalizumab (als primären Endpunkt) und fand nach 20 Wochen signifikant bessere Werte unter Omalizumab (n = 72) im Vergleich zu Placebo (n = 36): Asthma Quality of Life (AQLQ)–Score-Veränderung Gruppenunterschied 1,4 (+1,3 vs. -0,1), p < 0.001, keine Angabe des 95 % CI. Diese Studie wurde nicht verblindet durchgeführt, was in Hinblick auf eine mögliche Verzerrung der Bewertung des primären Endpunktes kritisch zu sehen ist. Eine Registrierung der Studie findet sich in der Publikation nicht.“

Siehe Bewertung Einwände 4 und 7.

Vorschlag:

Siehe 4. Einwand, keine weitere Änderung.

9. Einwand: Theophyllin (zu I. 5. h) im Beschluss)

In Absatz 13 des Therapiehinweises zu Omalizumab wird angemerkt, dass Untersuchungen im Vergleich zu anderen Arzneimitteln, die bei diesem Schweregrad des Asthmas empfohlen werden, wie z.B. Theophyllin, fehlen.

Die Anmerkung, dass Theophyllin bei diesem Schweregrad empfohlen wird, entspricht nicht mehr dem aktuellsten medizinischem Stand. Laut aktueller Leitlinie (GINA 2015) wird Theophyllin nicht als Alternative zu Omalizumab empfohlen. Für Patienten mit schwerem allergischem Asthma ist Omalizumab die bevorzugte Therapieoption. Ein Nutzen von Theophyllin in dieser Patientengruppe als Add-on zu hochdosiertem ICS+LABA konnte in dieser Patientengruppe bisher genauso wenig gezeigt werden wie für Montelukast (American Lung Association Asthma Clinical Research Centers 2007). Nebenwirkungen sind bei Theophyllin häufig und können bei höheren Dosen sogar lebensbedrohlich sein (Tsiu 1990). Deutsche Leitlinien können in diesem Zusammenhang nicht zitiert werden, da sie entweder veraltet sind (Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga, Buhl 2006) oder ihre Gültigkeit abgelaufen ist (Nationale Versorgungsleitlinie, BÄK, KBV, AWMF 2009) und befinden sich derzeit beide in der Überarbeitung. Daher ist ein Vergleich von Omalizumab mit Theophyllin (oder Montelukast) in einer klinischen Studie nicht sinnvoll. Wir empfehlen, den Absatz 13 ersatzlos zu streichen.

Bewertung:Aussage im Therapiehinweis:

„Untersuchungen im Vergleich zu anderen Arzneimitteln, die bei diesem Schweregrad des Asthmas empfohlen werden, wie zum Beispiel Theophylline, fehlen für alle zugelassenen Altersgruppen.“

Die Bedeutung von Theophyllin in der Versorgung von Asthmatikern ist rückläufig, was sich in abnehmenden Verordnungszahlen widerspiegelt. Vor diesem Hintergrund wird der Einschub mit dem Verweis auf Theophyllin gestrichen.

Vorschlag:

Der Einschub „, wie zum Beispiel Theophyllin,“ wird gestrichen

Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen**10. Einwand:**

In den tragenden Gründen wird korrekt die Streichung zum Abschnitt der Saccharose beschrieben. Allerdings befindet sich dieser in Absatz 11 Satz 3 und nicht in Absatz 11 Satz 2. Wir bitten, um entsprechende Berücksichtigung.

Bewertung:

Der Einwand ist zutreffend.

Vorschlag:

Dem Einwand wird gefolgt und der Beschluss entsprechend angepasst.

GlaxoSmithKline (GSK) GmbH & Co. KG**1. Einwand (Aktualisierung des Therapiehinweises):**

GSK begrüßt die Aktualisierung des Therapiehinweises zu Omalizumab in Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) ausdrücklich. Wird ein Arzneimittel für das ein Therapiehinweis vorliegt, in einem neuen Anwendungsgebiet zugelassen, so kann dies Unsicherheiten bei den verschreibenden Ärzten auslösen. Einem Arzt kann in solch einer unregelmäßigen Situation unklar sein, ob der Therapiehinweis für den betreffenden Wirkstoff grundsätzlich, d.h. all seine Anwendungsgebiete umfassend, oder lediglich für das ursprüngliche Anwendungsgebiet gültig ist. Weiterhin muss er sich die Frage stellen, ob er mit einer Verschreibung des Wirkstoffs im neuen Anwendungsgebiet unwirtschaftlich handelt oder etwa bei zögerlicher Verschreibung nicht im Sinne seiner Patienten handelt. Vor diesem Hintergrund stellt die zeitnahe Aktualisierung von Therapiehinweisen von Medikamenten, die eine Zulassung für neue Anwendungsgebiete erhalten haben, sicher, dass der Arzt ohne Unsicherheit eine „wirtschaftliche und zweckmäßige Auswahl der Arzneimitteltherapie“ (SGB V §92 Abs. 2 Satz 1) durchführen kann. Therapiehinweise als Reaktion auf Änderungen in den Fachinformationen oder das Vorliegen neuer Evidenz zu aktualisieren, stellt die Behandlung der Versicherten nach dem „allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse“ (SGB V §2 Abs. 1 Satz 2) sicher und erfolgt somit voll und ganz im Sinne der Patienten, der Ärzte und des Gesetzgebers und wird deswegen von GSK übereinstimmend unterstützt.

Bewertung:

Es handelt sich um eine zustimmende Stellungnahme, aus der sich kein Änderungsbedarf ergibt.

Vorschlag:

Keine Änderung

2. Einwand (Notfallmedikation als patientenrelevanter Endpunkt):

Im Rahmen der Vorbereitung der Beschlussempfehlung hat die vom Unterausschuss Arzneimittel beauftragte Arbeitsgruppe eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Hierbei wurde bei der Auswahl der Literatur „Rescuemedication“ als (patienten-) relevanter Endpunkt in die Einschlusskriterien aufgenommen. Die Aufnahme dieses Endpunktes wird seitens GSK ausdrücklich begrüßt, da der Endpunkt „Notfallmedikation“ die Asthma-Symptomatik des Patienten reflektiert, indem er innerhalb einer situativen Entscheidung unmittelbar vom Patienten selbst beeinflusst wird und somit einen eigenständigen, wichtigen patientenrelevanten Endpunkt innerhalb der Morbidität darstellt. Dies ist sowohl mit der internationalen Global Initiative for Asthma (GINA) Leitlinie²³, als auch mit der aktuellsten, jedoch abgelaufenen Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL)²⁴ Asthma konform.

Nach GINA erfolgt die Beurteilung der Asthmakontrolle auf Basis der Symptome, dem Grad der Eingeschränktheit im täglichen Leben und der Nutzung von Notfallmedikation: „In children, as in adults, assessment of asthma symptom control is based on symptoms, limitation of activities and use of rescue medication“. Die Notfallmedikation wird dabei als fester Bestandteil der medikamentösen Langzeittherapie von Asthma angesehen, wobei die Reduktion bzw. idealerweise ein ausbleibender Bedarf an Notfallmedikation als ein wichtiges Ziel in der Asthmakontrolle und als ein Maß für eine erfolgreiche Behandlung angesehen wird: „Reducing and, ideally, eliminating the need for reliever treatment is both an important goal in asthma management and a measure of the success of asthma treatment“.

In der abgelaufenen NVL Asthma ist der Einsatz einer Bedarfsmedikation/Notfallbehandlung eines von sieben Kriterien, von denen die Patienten ein bis zwei innerhalb einer Woche erfüllen müssen, um den Status eines teilweise kontrollierten Asthmas einzunehmen. Treffen drei oder mehr Kriterien zu, so besteht ein unkontrolliertes Asthma [...].

Weiterhin wird in der abgelaufenen NVL Asthma ausdrücklich darauf hingewiesen, dass bei Kindern und Jugendlichen im Gegensatz zur GINA-Leitlinie bereits „[...] „irgendein“ Einsatz einer Bedarfs-/Notfallmedikation in einer beliebigen Woche [...] als Hinweis für ein teilweise kontrolliertes Asthma gewertet“ wird. Dies verdeutlicht die Relevanz der Notfallmedikation als einen patientenrelevanten Indikator für das Ausmaß der Asthmakontrolle.

Bewertung:

Der Endpunkt „Rescue-Medikation“ wurde bei der im Vorfeld zur Aktualisierung des Therapiehinweises durchgeführten systematischen Literaturrecherche als Einschlusskriterium aufgenommen. Hieraus kann keine generelle Aussage zur Patientenrelevanz dieses Endpunktes abgeleitet werden.

Vorschlag:

Keine Änderung

²³ Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2015. http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015_May19.pdf, letzter Zugriff am 26.06.2015

²⁴ Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Nationale Versorgungsleitlinie Asthma - Langfassung, 2. Auflage. Version 5. 2009. Verfügbar unter <http://www.leitlinien.de/nvl/asthma/mdb/downloads/nvl/asthma/asthma-2auf1-vers5-lang.pdf>, letzter Zugriff 26.06.2015

3. Einwand (Redaktionelle Änderungen):

GSK möchte darauf hinweisen, dass in den Tragenden Gründen zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Anlage IV: Therapiehinweis Omalizumab vom 08. April 2015 im letzten Absatz des Abschnitt 4.1 (S.7) sowie im ersten Absatz des Abschnitt 4.2 (S.7) versehentlich vom Therapiehinweis Cilostazol anstelle von Omalizumab die Rede ist.

Bewertung:

Der Hinweis ist zutreffend.

Vorschlag:

Dem Einwand wird gefolgt und die Tragenden Gründe zur Beschlussfassung entsprechend angepasst.

4. Einwand (Post-hoc-Adjustierung):

Die neue Formulierung im Abschnitt „Wirksamkeit“ in Absatz 2 (Satz 4 und Satz 5) lautet nun: „Eine nicht geplante Post-hoc-Adjustierung an die Exazerbationsrate vor der Behandlung führt zu signifikanten Ergebnissen. Nicht geplante Post-hoc-Adjustierungen werden vom G-BA in methodischer Hinsicht kritisch gesehen.“

GSK stimmt zu, dass nicht geplante Post-hoc-Adjustierungen als methodisch kritisch anzusehen sind. Allerdings ist bei diesem Fall zu berücksichtigen, dass die Post-hoc-Adjustierung durchgeführt wurde, um ein zur Studienplanung nicht zu erwartendes Ungleichgewicht zwischen den Behandlungsgruppen zu adressieren. Die entsprechende Adjustierung hatte somit das Ziel, das beobachtete Ungleichgewicht in der statistischen Modellierung des primären Endpunktes auszugleichen. Die gewählte Vorgehensweise stellt somit einen Ansatz dar, einen möglichst unverzerrten Effektschätzer und auch einen möglichst unverzerrten statistischen Test abzuleiten.

Auch wenn dieses Vorgehen als methodisch kritisch angesehen werden kann, weil keine prä-spezifizierte Adjustierung vorgesehen war, ist darauf hinzuweisen, dass bei der Planung einer klinischen Studie nicht alle möglichen Datenkonstellationen vorhergesehen werden können. Somit wird es in Einzelfällen immer notwendig sein, bei bestimmten Datenkonstellationen Maßnahmen zu ergreifen, die einer Verzerrung entgegenwirken – im Sinne einer evidenzbasierten Medizin, die die vorhandene Evidenz bestmöglich berücksichtigt.

Bewertung:

Aussage im Therapiehinweis:

Den primären Endpunkt stellte die Rate der Asthmaexazerbationen dar, bei denen eine Akutbehandlung mit systemischen Kortikosteroiden nötig war. Omalizumab reduzierte die Rate der Asthmaexazerbationen gegenüber Placebo, sie lag bei 0,74 unter Omalizumab und 0,92 unter Placebo. Das Ergebnis war für den primären Endpunkt der Studie statistisch nicht signifikant ($p = 0,153$). Eine nicht geplante Post-hoc-Adjustierung an die Exazerbationsrate vor der Behandlung, die in methodischer Hinsicht kritisch zu sehen ist, führt zu signifikanten Ergebnissen. Nicht geplante Post-hoc-Adjustierungen werden vom G-BA in methodischer Hinsicht kritisch gesehen.

Dem Einwand wird dahingehend zugestimmt, dass Post-hoc-Analysen in Einzelfällen methodisch sinnvoll sein können. Post-hoc-Analysen werden vom G-BA grundsätzlich kritisch gewürdigt. An dieser Stelle wird die nicht geplante Post-hoc-Adjustierung an die Exazerbationsrate jedoch kritisch gesehen und dies entsprechend im Therapiehinweis adressiert.

Vorschlag:

Keine Änderung

4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

Anlage IV - Therapiehinweis

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. August 2015
von 12.58 Uhr bis 13.15 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Lauenroth
Herr Westermayer

Angemeldete Teilnehmer **der Firma Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Schreiber
Herr Dr. Than

Beginn der Anhörung: 12.58 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlich willkommen zu unserer Anhörung zur Aktualisierung des Therapiehinweises zu Omalizumab. Zunächst einmal: Entschuldigung, dass Sie eine Stunde warten mussten. Aber Morbus Gaucher und Multiple Sklerose haben uns länger in Anspruch genommen, als wir es zunächst geplant hatten.

Gegenstand des heutigen Verfahrens ist eine zur Stellungnahme gestellte Änderung eines Therapiehinweises, die im Wesentlichen die Aussage beinhaltet, dass trotz einer Erweiterung des Anwendungsgebietes der bestehende, altbekannte und mehrfach aktualisierte Therapiehinweis nicht geändert und nicht ergänzt wird. Hierzu sind eine Reihe von Stellungnahmen eingegangen, nämlich von GlaxoSmithKline und von Novartis, Stellungnahmen, in denen Einwände erhoben werden, die zum einen – ich will sie in zwei Gruppen einteilen – die Aktualisierung betreffen, also den Hinweis, dass bestimmte Dinge eben nicht geändert werden, wo gesagt wird, es sollten weitere, aktuelle Studien in dem Therapiehinweis benannt werden. Zum Zweiten haben wir es mit Einwänden zu tun, die sich zum Beispiel auf die Anwendung bei Rauchern beziehen, auf die Wirksamkeit bei Kindern, deren IgE-Spiegel außerhalb eines gewissen Bereiches liegt, etc. pp., die in der Vergangenheit bei den inhaltlichen Änderungen des Therapiehinweises schon diskutiert worden sind. Man kann, auch wenn man ihn nicht ändert, trotzdem diskutieren, ob das, was früher schon als Änderungswunsch oder Ergänzungswunsch adressiert worden ist, jetzt nochmals aufgegriffen und diskutiert werden muss, soll oder kann. Das ist aber eine Diskussion, die wir, glaube ich, hier sicherlich relativ kurz führen können.

Mein Vorschlag wäre, dass wir den beiden Stellungnehmern die Möglichkeit geben, zunächst einmal kurz ihre Einwände vorzutragen. Ich begrüße diesbezüglich von GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Frau Lauenroth und Herrn Westermayer und von Novartis Frau Dr. Schreiber und Herrn Dr. Than. Mein Vorschlag wäre, dass Sie jetzt kurz den Inhalt Ihrer Stellungnahme darstellen. Dann stellen wir im Bedarfsfalle Fragen und diskutieren den einen oder anderen Punkt. Ein kurzer Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb nennen Sie der guten Ordnung halber Ihren Namen und das Unternehmen, das Sie vertreten. Dann können wir die Dinge entsprechend diskutieren.

Ich weiß nicht, wer beginnen möchte. – Dann fangen Sie an, Herr Dr. Than, bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Than (Novartis): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. Zunächst möchte ich Sie und die anderen Mitglieder des Unterausschusses Arzneimittel sowie die anwesenden Gäste begrüßen. Ich werde eine kurze Einleitung geben und eine Zusammenfassung einiger Themen. Frau Dr. Schreiber wird auf den medizinischen und wissenschaftlichen Teil eingehen können.

Zunächst einmal möchte ich sagen, dass Novartis die Überarbeitung des Therapiehinweises durchaus sehr begrüßt und wir das zu schätzen wissen. Die Fachinformation hat sich ja geändert, auch sind aktuelle Studien inzwischen zutage gekommen. Von daher glauben wir, dass es wichtig ist, dass solche Überarbeitungen von Therapiehinweisen stattfinden.

Im Folgenden möchte ich ganz gerne drei Themen aus der Gesamtheit der verschiedenen Anmerkungen aus der hier vorliegenden Stellungnahme von Novartis ansprechen.

Erstens. Der Therapiehinweis suggeriert, dass eine Dosisanpassung oder gar ein Absetzen der Therapie mit Omalizumab nach zwölf Monaten sinnvoll sei. Dazu möchten wir gerne anbringen, dass es keine Hinweise gibt, dass Omalizumab ohne Risiken abgesetzt oder die Dosis angepasst werden kann. Omalizumab ist eine Langzeittherapie für eine chronische Erkrankung.

Mein zweiter Punkt betrifft die klinischen Studien. Im Wesentlichen besteht einerseits eine Diskrepanz bezüglich der Darstellung der imputierten und nicht imputierten Daten zwischen den Originalpublikationen und der Tabelle im Therapiehinweis. Des Weiteren eignet sich unseres

Erachtens die Studie von Holgate aus dem Jahr 2004 nicht zur Bewertung der Wirkung von Omalizumab auf Exazerbationen. Außerdem sollten noch zwei weitere Studien in den Therapiehinweis aufgenommen werden. Einen entsprechenden Textvorschlag unsererseits dazu finden Sie in der Stellungnahme.

Im dritten Punkt geht es um von schwerem allergischem Asthma betroffene Kinder. Hier sehen wir keine Einschränkung des Nutzens von Omalizumab bei IgE-Spiegeln unter 200 oder über 1.300. Ergo sehen wir keinen Unterschied zu den Grenzwerten für Erwachsene. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Schreiber, zu den weiteren Ausführungen. Ich will allerdings fragen: Was bedeutet „Überdenken“ der Therapiestrategie nach zwölf Monaten? Muss ein Arzt bei Arzneimitteltherapien nicht regelmäßig Therapiestrategien überdenken? Denn Sie implizierten damit, dass das bedeuten würde, eine Dosisanpassung sollte erfolgen. Das sehe ich nicht, wenn da steht: soll überdacht werden. – Aber bitte schön.

Frau Dr. Schreiber (Novartis): Ich komme gleich zu diesem Punkt. In der Realität wird das heutzutage häufig so interpretiert, dass nach zwölf Monaten abgesetzt werden soll. Es ist deshalb schon zu schwerwiegenden Nebenwirkungen gekommen. Der Arzt redet sich damit heraus: Es steht im Therapiehinweis. Wir haben extra ein Expertengremium zusammengeholt, um das Thema Dosisreduktion und Therapieabsetzung ausführlich zu diskutieren. Alle Experten waren derselben Meinung, dass man hier keine Empfehlung geben kann, zu irgendeinem Zeitpunkt abzusetzen, es sei denn, es treten schwerwiegende Nebenwirkungen unter Xolair® auf. Dann muss man natürlich an ein Absetzen denken. Wir haben Daten aus einer Publikation von Slavin, dass die Therapie nach zwölf Monaten, wie es im Therapiehinweis steht, abgesetzt worden ist, weil die Studie nur ein Jahr lief. Man hat geschaut: Wie geht es den Patienten danach? Die Symptome sind nach einem Jahr wiedergekommen.

Wir haben eine weitere Studie gemacht, wo man fünf Jahre therapiert hat. Dort sehen die Daten schon ein bisschen besser aus. Vor fünf Jahren kann man auf jeden Fall nicht absetzen, weil die Probleme wiederkommen. Man sieht, wenn man Xolair® gibt, führen die Patienten wieder ein beschwerdefreies Leben. Sie sind nicht mehr so eingeschränkt wie vor der Xolair®-Therapie. Wenn man das absetzt und sie ihr gewohntes Leben weiterführen, laufen sie unweigerlich in Exazerbationen, weil sie wieder Kontakt mit dem Allergen haben, was sie vorher zu vermeiden versucht haben, und weil sie unter der Omalizumab-Therapie gelernt haben, dass sie das nicht mehr müssen.

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

Herr Dr. Than (Novartis): Wenn ich dazu ergänzend noch etwas sagen dürfte. Herr Professor Hecken, richtig, wie Sie gesagt haben, es ist sowieso die Pflicht des Arztes, laufend die Therapie seiner Patienten zu überdenken. Deshalb verstehen wir nicht ganz, warum in dem Therapiehinweis darauf hingewiesen wird, dass er das nach zwölf Monaten unbedingt tun sollte. In der Fachinformation steht, dass die Wirksamkeit nach 16 Wochen überprüft werden soll. Unserer Meinung nach ist das ausreichend.

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

Frau Dr. Chr. Müller: Ich wollte kurz etwas zur Evidenz für das Risiko eines Absetzens der Therapie, wie Sie es eben genannt haben, nachfragen. Es wurde bereits darauf hingewiesen, dass ein Überdenken in keiner Art und Weise ein Absetzen ist. Wir haben außer Busse 2014 keine RCT identifizieren können. Da gibt es aber nur ein Abstract. Bei Slavin geht es um Pharmakodynamik/Pharmakokinetik, bei Kopp/Ruiz/Lipinski sind es lediglich elf Patienten und klinische Erfahrung des Autors. Bei Schreiber 2014 handelt es sich nur um eine Expertenbewertung. Daher frage ich, ob Sie auf der Grundlage dieser Evidenz ein reines Überdenken, ob die Therapie fortgesetzt werden soll – wohlgemerkt: ein Überdenken; das ist keine Abbruchempfehlung, darum geht es hier nicht –, herausgestrichen haben wollen. Das ist keine neue Formulierung. Das hatten wir schon 2010 drin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die elf Patienten sind mir auch aufgefallen. Das ist eine relativ kleine Gruppe. – Bitte schön, Frau Schreiber.

Frau Dr. Schreiber (Novartis): Die Slavin-Arbeit, das sind nicht nur gerechnete Daten. Dahinter steckt wirklich die Zulassungsstudie, in die nach dem Safety-Update im Nachhinein noch andere Parameter aufgenommen worden sind. Da ist festgestellt worden, dass die Symptome zurückkommen. Die Slavin-Arbeit hat da also deutlich mehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Aber es ist kein Vergleich zwischen Absetzen und nicht Absetzen, der zufällig erfolgt ist. Wir haben hier also keine Randomisierung.

Frau Dr. Schreiber (Novartis): Genau, richtig. Das Absetzen ist bei allen Patienten passiert.

Frau Dr. Chr. Müller: Also kein Vergleich.

Frau Dr. Schreiber (Novartis): Genau.

Frau Dr. Chr. Müller: Ja, okay.

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

Herr Dr. Ermisch: Wenn wir uns auf die Ebene dieser Fallserien und Beobachtungen begeben, dann gibt es da auch andere, die Sie nicht mit eingereicht haben. Uns ist zum Beispiel eine von Molimard aus dem Jahre 2014 aufgefallen. Er kommt zu einem anderen Schluss, nämlich dass ein Absetzen nicht mit „any rebound effect or exacerbation of the disease“ verbunden ist. Insofern ist die Aussage dieser beobachtenden Evidenz durchaus nicht gleichgerichtet, sondern zeigt in viele Richtungen und ist von daher nicht aussagekräftig.

Frau Dr. Schreiber (Novartis): In der Molimard-Arbeit haben Sie ein Diagramm, in dem jeder einzelne Patient aufgeführt ist. Man sieht, dass bei den Patienten, die weniger als fünf Jahre behandelt worden sind, die Symptome teilweise nach wenigen Wochen bis Monaten wiederkommen und dass das nur bei den Patienten nicht der Fall ist, die eine lange Zeit therapiert worden sind. Mit Rebound-Effekt ist wirklich nur gemeint, dass die Krankheit nicht schlimmer ist als vor der Omalizumab-Behandlung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fragen? – Haben Sie irgendwelche Anregungen, Fragen?

Herr Westermayer (GlaxoSmithKline): Wir haben keine zusätzlichen Anregungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann sehe ich keine Wortmeldung mehr. Es tut mir leid, dass Sie für eine so kurze Veranstaltung so lange warten mussten. Sie erhalten das Wort für eine kurze Zusammenfassung. Herr Than, bitte.

Herr Dr. Than (Novartis): Sie sprachen in Ihrer Einführung, Herr Professor Hecken, das Thema Raucher an. Hatten Sie dazu selbst noch eine Anmerkung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, wir haben dazu keine Anmerkungen, weil das Themenfelder sind, mit denen wir uns bei den zurückliegenden Aktualisierungen des Therapiehinweises mehrfach auseinandergesetzt haben. Die waren damals Gegenstand streitiger Diskussionen. Dazu haben wir uns eine Meinung gebildet. Ob diese Meinung jetzt für die Zukunft so fortgeschrieben wird, ist eine völlig andere Frage. Aber das sind inhaltliche Fragen, die mit der anstehenden Aktualisierung im Prinzip nicht im Zusammenhang stehen. Jetzt geht es um die Frage: Welche Evidenzquellen werden hineingeschrieben als mögliche Evidenzquellen? Was haben wir für eine Situation, bezogen auf die Überprüfung nach zwölf Monaten? Darüber haben wir ja diskutiert. Die Frage ist, ob das, was Sie an zusätzlicher Evidenz haben wollen, stark genug ist, oder ist das eher ein bisschen wackelig? Das müssen wir wägen. Der Rest ist im Prinzip alter Wein in neuen Schläuchen – ohne das damit deklassieren zu wollen. Aber darüber haben wir schon einmal entschieden. Damit werden wir uns selbstverständlich im Unterausschuss beschäftigen müssen und unsere Entscheidungen aus der Vergangenheit jetzt revidieren. Aber das ist rauf und runter diskutiert. Insofern wäre es, glaube ich, nicht nötig, es sei denn, Sie wünschen es. Wir wollen Sie in keiner Weise limitieren. Es wäre aber jetzt Zeitverschwendung, das jetzt Punkt für Punkt durchzugehen.

Frau Dr. Schreiber (Novartis): Punkt für Punkt würde ich es jetzt auch nicht durchgehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann machen Sie es im Wesentlichen, wie Sie es möchten. Hier bekommt jeder volles Rederecht bis zum bitteren Ende. Bitte schön, Frau Schreiber, dann tragen Sie vor.

Frau Dr. Schreiber (Novartis): Ich würde gerne zumindest noch einen Punkt zu den Kindern anbringen. Besonders am Herzen liegen mir die Kinder mit dem IgE-Spiegel von 1.300 bis 1.500. Denn damals ist diskutiert worden, dass wir keine Evidenz dafür gebracht haben, dass das bei diesen Kindern wirkt. Ich kann Ihnen jetzt leider auch nicht viel mehr Evidenz mitbringen als Fallberichte, die ich jetzt allerdings nicht eingereicht habe. Ich möchte aber den Hintergrund darstellen, warum es dazu gekommen ist, dass diese Kinder in die Studien nicht eingeschlossen worden sind. Wir haben nämlich zu Beginn der Zulassung von Omalizumab eine eindeutig eingeschränkte Dosistabelle gehabt. Im Hintergrund dieser Dosistabelle sind die Kinderzulassungsstudien gelaufen. Deshalb sind Kinder nicht bis 1.500 eingeschlossen worden, sondern niedriger. Während diese Kinderstudien noch gelaufen sind, haben wir aber Studien gemacht, die zu der Dosisexpansion geführt haben. Da haben wir aber keine Kinder eingeschlossen, weil die EMA gesagt hat, da allgemein ethisch bekannt ist, dass man die Kinder nicht in die Studien einschließen sollte, sollte man das auch nicht tun. Also haben wir nur Erwachsene ab 18 Jahren in diese Studien eingeschlossen. Unsere Gespräche mit der EMA führten auch dazu, dass sie gesagt haben, wenn wir bei Erwachsenen zeigen können, dass es bis 1.500 wirkt, dann lassen wir das auch für die Kinder zu. Deshalb haben wir jetzt die Kinderzulassung bis 1.500. Aber in der Kinderstudie, die davor gelaufen ist, sind nur geringere Werte analysiert. Ich würde wirklich gerne überdenken lassen, ob es nicht auch sinnvoll ist, für diese Kinder diese Therapie zuzulassen, weil sie wirklich davon profitieren und es überhaupt keine wissenschaftlichen Grundlagen gibt, warum diese Patienten nicht von dieser Therapie profitieren könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, wir nehmen das zur Kenntnis und werden es diskutieren. – Weitere Wünsche, sich zu äußern?

Herr Dr. Than (Novartis): Nein. – Herzlichen Dank für die Diskussion und einen schönen Tag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir bedanken uns auch. Sie müssen hinaus in die Hitze, und wir dürfen hier bleiben. Das ist schön, das ist gerecht. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 13.15 Uhr