

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Benralizumab (Fasenra<sup>®</sup>)*

AstraZeneca GmbH

### **Modul 3 A**

*Add-On-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten  
mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz  
hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus  
langwirksamer Beta-Agonisten unzureichend  
kontrolliert ist.*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	47
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	58
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	59
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	60
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	70
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	70
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	77
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	91
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	105
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	111
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	118
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	119
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	120
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	123
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	123
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	131
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	132
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	133
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	136
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	136
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	137

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Schwellenwerte für eine hohe ICS-Tagesdosierung gemäß GINA-Empfehlungen .....	17
Tabelle 3-2: Prävalenz und Inzidenz in der deutschen Gesamtbevölkerung im Referenzjahr 2015 .....	39
Tabelle 3-3: Prävalenz des Asthmas im Jahr 2015 .....	40
Tabelle 3-4: Inzidenz des Asthmas im Jahr 2015 .....	41
Tabelle 3-5: Prävalenz des Asthmas gemäß Stufe 4/5 des GINA-Schemas im Jahr 2015 .....	42
Tabelle 3-6: Inzidenz des Asthmas gemäß Stufe 4/5 des GINA-Schemas im Jahr 2015 .....	43
Tabelle 3-7: Entwicklung der Prävalenz des Asthmas und des Asthmas gemäß Stufe 4/5 des GINA-Schemas in Deutschland bis zum Jahr 2022.....	45
Tabelle 3-8: Entwicklung der Inzidenz des Asthmas und des Asthmas gemäß Stufe 4/5 des GINA-Schemas in Deutschland bis zum Jahr 2022.....	46
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	47
Tabelle 3-10: Schrittweise Selektion und Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Deutschland im Jahr 2015 .....	57
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	58
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	71
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	75
Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	77
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	91
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	105
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	108
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	109
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	111
Tabelle 3-20: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen .....	127
Tabelle 3-21: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß EU-Risk-Management-Plan .....	133

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Stufenschema zur medikamentösen Kontrolle von Asthmasymptomen und zur Verringerung zukünftiger asthmabezogener Risiken gemäß GINA .....	16
Abbildung 3-2: Konsequenzen einer chronischen oder häufigen OCS-Behandlung .....	25
Abbildung 3-3: Prävalenz und Inzidenz des Asthmas (1. Auswertung) und des Asthmas gemäß Stufe 4/5 des GINA-Schemas (2. Auswertung) basierend auf GKV-Routinedaten.....	36
Abbildung 3-4: Entwicklung der Prävalenz (A) und Inzidenz (B) des Asthmas und des Asthmas gemäß Stufe 4/5 des GINA-Schemas in Deutschland vom Jahr 2012 bis zum Jahr 2022 (pro 100.000 Einwohner).....	44
Abbildung 3-5: Bestimmung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2015 basierend auf GKV-Routinedaten und weiteren Quellen.....	55

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADA	Anti-Drug-Antikörper ( <i>Anti-Drug Antibody</i> )
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
anti-IgE-mAB	monoklonaler Antikörper gegen Immunglobulin E ( <i>anti-Immunglobuline-E-monoclonal-Antibody</i> )
anti-IL-5-mAB	monoklonaler Antikörper gegen Interleukin-5 ( <i>Interleukin-5-monoclonal-Antibody</i> )
anti-IL-5R-mAB	monoklonaler Antikörper gegen den Interleukin-5-Rezeptor ( <i>Interleukin-5-Receptor-monoclonal-Antibody</i> )
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CFKW	Chlorfluorkohlenwasserstoff
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel ( <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> )
CS	Kortikosteroid ( <i>Corticosteroid</i> )
DAL	Deutsche Atemwegsliga
DDD	definierte Tagesdosis ( <i>Defined Daily Dose</i> )
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EHIS	europäische Gesundheitsumfrage ( <i>European Health Interview Survey</i> )
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EURD	<i>EU Reference Dates</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEDA 2012	Gesundheit in Deutschland Aktuell 2012
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HD	hochdosiert
HFA	Hydrofluoroalkan

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ICD-10-GM	Internationale Klassifikation der Krankheiten, 10. Revision, Modifikation für Deutschland ( <i>International Classification of Diseases, 10th Revision, German Modification</i> )
ICS	inhalatives Kortikosteroid ( <i>Inhaled Corticosteroid</i> )
IgE	Immunglobulin E
IL-5	Interleukin-5
IL-5R	Interleukin-5-Rezeptor
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	internationale Einheit ( <i>International Unit</i> )
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall
LABA	langwirksamer Beta-Agonist ( <i>Long-Acting <math>\beta_2</math>-Agonist</i> )
LAMA	langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist ( <i>Long-Acting Muscarinic Antagonist</i> )
LTRA	Leukotrienrezeptorantagonist ( <i>Leukotriene Receptor Antagonist</i> )
mAB	monoklonaler Antikörper ( <i>monoclonal Antibody</i> )
Max.	Maximum
Min.	Minimum
N1	Normgröße 1
N2	Normgröße 2
N3	Normgröße 3
n.a.	nicht angegeben
NK-Zellen	natürliche Killerzellen
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OCS	orales Kortikosteroid ( <i>Oral Corticosteroid</i> )
ÖGP	Österreichische Gesellschaft für Pneumologie
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risk-Management-Plan
S2k-Leitlinie	konsensbasierte Leitlinie der Qualitätsstufe 2
SABA	kurzwirksamer Beta-Agonist ( <i>Short-Acting <math>\beta_2</math>-Agonist</i> )
s.c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
$\mu\text{g}$	Mikrogramm
$\mu\text{L}$	Mikroliter
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie
÷	Packungen, die den Grenzwert für Normgröße 3 nicht übersteigen, jedoch außerhalb der Toleranzbereiche für die Normgrößen liegen.

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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



### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Benralizumab ist zugelassen als eine *Add-On*-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus langwirksamer Beta-Agonisten (LABA) unzureichend kontrolliert ist [1]. Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das genannte Anwendungsgebiet (*Add-On*-Erhaltungstherapie) ist

- eine patientenindividuelle Therapieeskalation der hochdosierten ICS und der LABA
  - mit Tiotropium und ggf. kurzzeitigem Einsatz von oralen Kortikosteroiden (OCS) in der niedrigst-wirksamen Dosis als *Add-On*-Erhaltungstherapie *oder*
  - ggf. mit Omalizumab (nur bei Immunglobulin E-(IgE)-vermittelter Pathogenese des Asthmas) und ggf. kurzzeitigem Einsatz von OCS in der niedrigst-wirksamen Dosis als *Add-On*-Erhaltungstherapie *oder*
  - ggf. mit kurzzeitigem Einsatz von OCS in der niedrigst-wirksamen Dosis als *Add-On*-Erhaltungstherapie.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Insgesamt haben zwei Beratungsgespräche nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bezüglich der zVT von Benralizumab (Fasenra®) stattgefunden (19. Oktober 2012, Beratungsanforderung 2012-B-046; 14. Januar 2016, Beratungsanforderung 2015-B-158) [2, 3]. Der G-BA legte entsprechend der Anlage 5 AM-RL (Arzneimittel-Richtlinie) und Regelungen der AM-RL/Anlage I für eine *Add-On*-Erhaltungstherapie mit Benralizumab eine zVT für eine Formulierung des Anwendungsgebietes fest („für die Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit erhöhtem Anteil an Eosinophilen, deren persistierendes Asthma trotz einer Behandlung mit mittel- bis hochdosiertem ICS plus mindestens einer weiteren Kontrollmedikation nicht ausreichend kontrolliert ist“), bei der mitteldosierte ICS als Teil einer Basistherapie eingeschlossen waren. Diese zVT lautete: Eine patientenindividuelle Therapieeskalation der mittel- bis hochdosierten ICS und der LABA ggf. mit OCS (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis *oder* mit Tiotropium *oder* ggf. bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas mit Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA und ggf. der OCS-Therapie. Das Stufenschema der *Global Initiative for Asthma* (GINA) ist zu beachten.

AstraZeneca folgt dem G-BA bei der Definition der zVT. Da sich im Rahmen des Zulassungsprozesses jedoch Änderungen bei der Formulierung des Anwendungsgebietes ergeben haben, welche die Zielpopulation auf erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter (HD) ICS plus LABA unzureichend kontrolliert ist, einschränken, ergeben sich Anpassungen in der zVT, welche im folgenden Abschnitt erläutert werden.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Im Verlauf des europäischen Zulassungsverfahrens wurde das Anwendungsgebiet von Benralizumab festgelegt als *Add-On*-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierten ICS plus LABA unzureichend kontrolliert ist [1]. Demnach sind mitteldosierte ICS als Basistherapie ausgeschlossen. Als zVT kommt folglich ausschließlich eine patientenindividuelle Therapieeskalation der hochdosierten ICS und LABA mit *Add-On*-Erhaltungstherapien infrage (vgl. G-BA-Beschluss zur Nutzenbewertung des Wirkstoffes Reslizumab (CINQAERO®)) [4]. Daraus ergibt sich als zVT für das zu betrachtende Anwendungsgebiet [4] im Wortlaut der G-BA-Formulierung aus den Beratungsgesprächen: Eine patientenindividuelle Therapieeskalation (*Add-On*-Erhaltungstherapie) der hochdosierten ICS und LABA mit Tiotropium und ggf. OCS *oder*, bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas, ggf. Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA und ggf. OCS *oder* ggf. der hochdosierten ICS und der LABA mit OCS. Wobei OCS nur kurzzeitig und in der niedrigst-wirksamen Dosis eingesetzt werden sollten. Das Stufenschema der GINA ist zu beachten.

Damit ergibt sich sinngemäß folgende zVT [2-4]:

- eine patientenindividuelle Therapieeskalation der hochdosierten ICS und der LABA
  - mit Tiotropium und ggf. kurzzeitigem Einsatz von OCS in der niedrigst-wirksamen Dosis als *Add-On*-Erhaltungstherapie *oder*
  - ggf. mit Omalizumab (nur bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas) und ggf. kurzzeitigem Einsatz von OCS in der niedrigst-wirksamen Dosis als *Add-On*-Erhaltungstherapie *oder*
  - ggf. mit kurzzeitigem Einsatz von OCS in der niedrigst-wirksamen Dosis als *Add-On*-Erhaltungstherapie.

Gemäß GINA ist dabei eine Verordnung von OCS in der niedrigst-wirksamen Dosis nur als eine nachrangige *Add-On*-Erhaltungstherapie empfohlen, d.h. nur bei Patienten, deren schweres Asthma trotz einer oder mehrerer der bei schwerem Asthma bevorzugten Erhaltungstherapien nicht kontrolliert ist [5]. Dieser Empfehlung folgt die aktuelle Leitlinie deutscher Fachgesellschaften [6].

Unter Berücksichtigung der aktuellen Formulierung des Anwendungsgebietes folgt AstraZeneca somit der Empfehlung des G-BA im Hinblick auf die Definition der zVT.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

Informationen wurden den Niederschriften zu den Beratungsgesprächen, relevanten Beschlüssen des G-BA im Anwendungsgebiet sowie der Fachinformation zu Benralizumab (Fasenra®) oder medizinisch-wissenschaftlicher Fachliteratur entnommen.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. AstraZeneca GmbH (AstraZeneca). Fachinformation Fasentra<sup>®</sup> (Stand: Januar 2018). 2018.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2012-B-046 Benralizumuab zur Behandlung des eosinophilen Asthmas. 2013.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2015-B-158 Benralizumab/ 2015-B-159 Tralokinumab. 2016.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe – zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Reslizumab. 2017.
5. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2017.
6. Buhl R, Bals R, Baur X, Berdel D, Criée C-P, Gappa M, et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. AWMF online: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) und Deutsche Atemwegsliga e.V. und unter Beteiligung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. und der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie. 2017.

### **3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

#### **3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

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

#### **Überblick über die Erkrankung (schweres) Asthma**

Asthma ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege, die durch das Zusammenwirken genetischer und umweltbedingter Faktoren ausgelöst und/oder begünstigt wird. Der heterogenen Erkrankung können unterschiedliche pathophysiologische Prozesse zugrunde liegen. Häufig wird Asthma anhand von demographischen, klinischen und/oder pathophysiologischen Clustern in Phänotypen eingeteilt [1]. Die Krankheit ist durch ausgedehnte Behinderungen des (expiratorischen) Atemflusses, Entzündungen der Atemwege, vermehrte Schleimproduktion und Atemwegs-Hyperreagibilität, welche zu wiederkehrenden, meist unvorhersehbaren Episoden von Keuchen, Kurzatmigkeit, Engegefühl in der Brust und Husten führt, gekennzeichnet [1]. Während bei Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Asthma in der Regel ein gutes Krankheitsmanagement erreicht werden kann, ist schweres Asthma häufig durch eine unzureichende Asthmakontrolle trotz hochdosierter Therapie mit ICS und zusätzlichen Erhaltungstherapien charakterisiert (siehe unten: „Überblick über die Behandlung von Asthma, Einstufung von Asthma nach Schweregrad und Phänotyp“) [2].

Patienten mit schwerem Asthma leiden unter erheblichen Atemstörungen mit starker Luftnot, Giemen und Keuchen. Nicht selten hat die Dyspnoe auch starke psychische Auswirkungen auf den betroffenen Patienten, wie große innere Unruhe und ausgeprägte Angstgefühle bis hin zu Todesangst. Entsprechend sind plötzlich auftretende Exazerbationen, d.h. Episoden der plötzlichen Verschlimmerung der ohnehin schon schweren Symptomatik, besonders gefürchtet und häufig mit zusätzlichen Belastungen, wie Stoßbehandlungen mit hochdosierten OCS, Aufenthalt in der Notaufnahme oder Hospitalisierungen, verbunden [1, 3, 4]. Solche Exazerbationen beeinträchtigen die Lebensqualität erheblich. Bei einer seit vielen Jahren bestehenden Erkrankung können außerdem pathologische Atemwegsveränderungen und Narbenbildungen in der Lunge zu einer nur noch teilweise reversiblen oder nicht mehr reversiblen Atemwegsobstruktion führen [5]. Bei fehlender oder ungeeigneter Therapie oder falls ein Patient nicht auf eine adäquate und stufenweise optimierte Therapie anspricht, und damit unter schwerem unzureichend kontrolliertem Asthma leidet, muss im Vergleich zum kontrollierten schweren Asthma mit einem bis zu achtfach erhöhten allgemeinen Sterberisiko gerechnet werden [6-8]. Falls Patienten mit schwerem Asthma eine Symptomkontrolle mit Hilfe von OCS erreichen, müssen häufig erhebliche medikamentenassoziierte Risiken und Nebenwirkungen, wie z.B. Osteoporose, Magengeschwüre, Sehverlust (Katarakt), adrenale Suppression, Gewichtszunahme, Stimmungsschwankungen, hoher Blutdruck und steroidinduzierte Diabetes, in Kauf genommen werden [9, 10].

### **Überblick über die Behandlung von (schwerem) Asthma**

Ein gutes Asthmakrankheitsmanagement wird vor allem durch die evidenzbasierten Empfehlungen zu Diagnose, Management und Behandlung von Asthma der GINA und durch die, aus diesen weltweit anerkannten Empfehlungen abgeleiteten, nationalen Leitlinien definiert [1, 11, 12]. Der G-BA stuft die GINA-Empfehlungen als relevant für den deutschen Versorgungskontext ein [13]. Die maßgebliche deutsche Leitlinie (nationale Versorgungsleitlinie, NVL) ist in der derzeit verfügbaren Fassung nicht gültig [11]. Die aktuellste deutsche Asthmaleitlinie wurde von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), der Deutschen Atemwegsliga (DAL) und der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP) im Herbst 2017 in Neuauflage veröffentlicht. Dabei werden viele der GINA-Empfehlungen auf den deutschen Versorgungskontext übertragen [12].

Ziel des Asthmamanagements ist eine ganzheitliche Asthmakontrolle, die sich aus zwei wesentlichen Komponenten zusammensetzt [1, 12]:

- eine ausreichende Symptomkontrolle, wie die Vermeidung klinisch relevanter Exazerbationen als schwerwiegende Krankheitslast sowie Symptomverbesserungen, d.h. jeder relevante positive Einfluss auf Häufigkeit und Schwere von Asthmasymptomen, und
- eine effektive Minimierung von asthmabezogenen Risiken einschließlich medikamentenassoziierter Nebenwirkungen, wie z.B. die Dosisreduktion bzw. das vollständige Absetzen der OCS-Therapie bei gleichzeitiger Symptomkontrolle sowie die Vermeidung klinisch relevanter Exazerbationen als Risikofaktor für weitere Exazerbationen und zusätzlicher Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität im Krankheitsverlauf.

Eine Asthmakontrolle soll dabei sowohl mit Hilfe von medikamentösen als auch nicht-medikamentösen Maßnahmen erreicht werden. Nicht-medikamentöse Maßnahmen umfassen unter anderem Veränderungen hin zu einer gesünderen Lebensweise, wie z.B. Raucherentwöhnung und geeignete körperliche Aktivitäten [14]. Neben diesen allgemein vorbeugenden Maßnahmen sollte die medikamentöse Behandlung patientenindividuell angepasst werden [1, 12]. Dabei kann auf verschiedene Wirkstoffklassen zurückgegriffen werden, mit denen Asthma symptomatisch, d.h. vor allem durch Verminderung der Atemwegsobstruktion (Bronchodilatation), und/oder kausal, d.h. ursächlich, durch Eindämmung der zugrundeliegenden chronischen Entzündungsprozesse, behandelt wird.

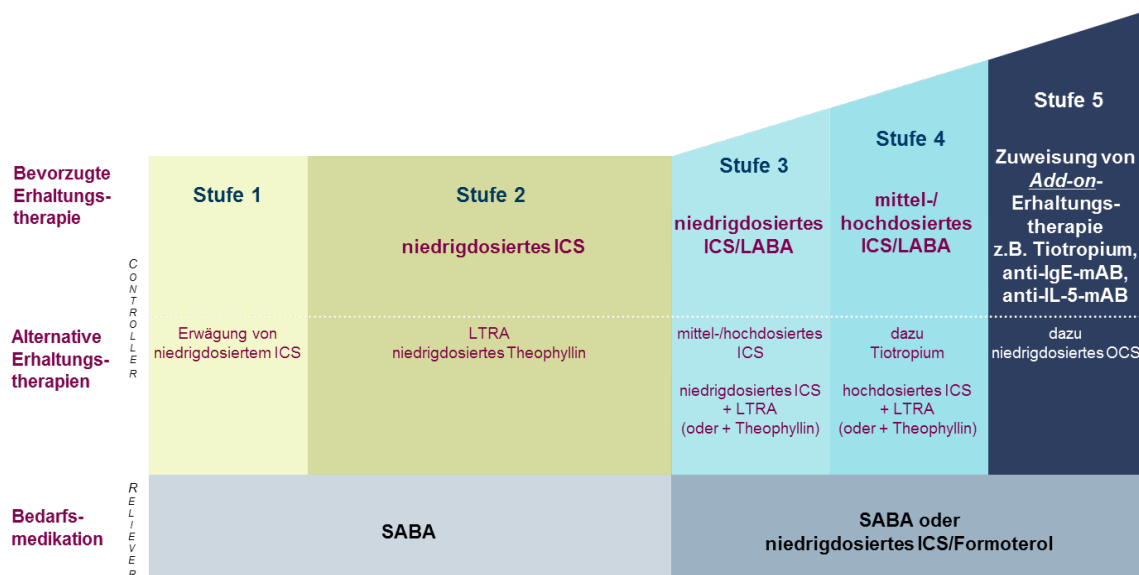
Eine Bedarfsmedikation zielt bei leichtem bis moderatem Asthma ausschließlich auf eine schnelle und kurzfristige Verbesserung akuter Symptomatik ab und wird deswegen auch als *Reliever*-Therapie bezeichnet. Erhaltungsmedikationen, auch *Controller* genannt, wirken nicht immer unmittelbar, zeichnen sich aber durch eine länger anhaltende (präventive) Wirkung aus. Insbesondere in den höheren Stufen der etablierten Behandlungsschemata ist die Eindämmung oder Beseitigung von entzündlichen Prozessen durch anti-entzündliche Erhaltungstherapien von entscheidender Bedeutung für die Krankheitskontrolle. Dabei wird die Asthmakontrolle verstärkt durch den kombinierten Einsatz mehrerer anti-entzündlicher Wirkstoffe adressiert. Der stufenweisen Anpassung der Therapie geht immer eine Bewertung der Asthmakontrolle voraus: Erst wenn ein ausschließlich durch krankheitsbedingte Faktoren verursachtes schweres unkontrolliertes Asthma – in Abgrenzung zum schwierig-zu-behandelnden Asthma (begründet durch nicht-krankheitsbedingte Faktoren wie fehlende Therapieadhärenz, schlechte *Compliance*, unzureichende Allergenvermeidung oder unbehandelte Komorbiditäten) [15] – vorliegt, wird eine intensiviertere inhalative Basistherapie (HD ICS/LABA) durch eine oder mehrere anti-entzündliche oder anti-allergische *Add-On*-Erhaltungstherapien ergänzt. Trotzdem können die bisherigen Therapieoptionen in einigen Fällen eine krankheitsbedingte, schwere und teils persistierende Symptomatik sowie akute Verschlimmerungen der Erkrankung, sogenannte Exazerbationen, nicht oder nur unter Inkaufnahme von vermehrt auftretenden, erheblichen Nebenwirkungen verhindern [1, 16].



### Therapiestandard gemäß GINA

Die Herangehensweise zur Kontrolle von Asthmasymptomen und zur Verringerung zukünftiger asthmabezogener Risiken mittels Erhaltungs- und Bedarfsmedikationen gemäß GINA (GINA-Schema) legt nicht nur den medikamentösen Behandlungsstandard fest, sondern definiert anhand der patientenindividuell festgelegten notwendigen Therapieanpassung auch den Asthmaschweregrad (Stufen 1 bis 5, Abbildung 3-1) [1].

Die entzündungshemmende Asthmaerhaltungstherapie basiert nach derzeitigem Standard (entspricht GINA-Schema) auf einer täglichen Erhaltungstherapie mit Schwerpunkt auf ICS (ab Stufe 2, Abbildung 3-1) [1, 12]: Die kausal wirkende Erhaltungstherapie mit ICS wird, falls nötig, vorerst und bevorzugt durch Steigerung der ICS-Tagesdosis (Tabelle 3-1, Abbildung 3-1) und/oder durch Kombination von ICS mit bronchodilatatorischem LABA eskaliert (ab Stufe 3). Reicht die Gabe von mittel- bis hochdosierten ICS in Kombination mit LABA (Stufe 4) nicht zum Erreichen einer Asthmakontrolle aus, soll bevorzugt mit *Add-On*-Erhaltungstherapien (Stufe 5) eine Intensivierung der kausalen Behandlung durch monoklonale Antikörper (mAB) (anti-entzündlich oder anti-allergisch) (Abbildung 3-1) erfolgen oder eine symptomatische Behandlung mit Tiotropium, einem Bronchodilatator aus der Klasse der langwirksamen Muskarinrezeptorantagonisten (LAMA), patientenindividuell angepasst werden. Dabei wird in der im Herbst 2017 aktualisierten deutschen S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma die Empfehlung ausgesprochen, dass ein Therapieversuch mit LAMA (Tiotropium), vor Initiierung einer Behandlung mittels mAB, angestrebt werden sollte [12]. Aufgrund der schwerwiegenden Nebenwirkungen von OCS sind diese nur als nachrangige Therapieoption empfohlen [1, 12].



Quelle: modifiziert nach [1]

Abbildung 3-1: Stufenschema zur medikamentösen Kontrolle von Asthmasymptomen und zur Verringerung zukünftiger asthmabezogener Risiken gemäß GINA

anti-IgE-mAB: monoklonaler Antikörper gegen Immunglobulin E; anti-IL-5-mAB: monoklonaler Antikörper gegen Interleukin 5; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LTRA: Leukotrienrezeptorantagonist; OCS: orales Kortikosteroid; SABA: kurzwirksamer Beta-Agonist

Tabelle 3-1: Schwellenwerte für eine hohe ICS-Tagesdosis gemäß GINA-Empfehlungen

ICS	Applikationsart	Tagesdosis in µg <sup>a</sup>		
		niedrig	mittel	hoch
Beclometason Dipropionat	Dosieraerosol, CFKW	>200	>500	>1.000
Beclometason Dipropionat	Dosieraerosol, HFA	>100	>200	>400
Budesonid	Trockenpulverinhalat	>200	>400	>800
Ciclesonid	Dosieraerosol, HFA	>80	>160	>320
Fluticason Furoat	Trockenpulverinhalat	100	n.a.	>200
Fluticason Propionat	Trockenpulverinhalat oder Dosieraerosol, HFA	>100	>250	>500
Mometason Furoat	n.a.	>110	>220	>440
Triamcinolon Acetonid	n.a.	>400	>1.000	>2.000

a: für Erwachsene und Heranwachsende (12 Jahre und älter) gemäß Empfehlung der GINA.  
CFKW: Chlorfluorkohlenwasserstoff; GINA: *Global Initiative for Asthma*; HFA: Hydrofluoroalkan;  
ICS: inhalatives Kortikosteroid; n.a.: nicht angegeben  
Quelle: [1]

## Einstufung von Asthma nach Schweregrad und Phänotyp

### *Schweregrad – Bestimmung über das GINA-Schema*

Sobald ein Patient über mehrere Monate eine reguläre Erhaltungstherapie erhalten hat, kann der Schweregrad des Asthmas unter Berücksichtigung des GINA-Schemas bestimmt werden (Abbildung 3-1) [1]:

- Mildes Asthma kann durch eine Behandlung auf Stufe 1 oder 2 des GINA-Schemas kontrolliert werden.
- Moderates Asthma zeichnet sich dadurch aus, dass für das Erreichen der Asthmakontrolle eine Therapieeskalation bis zur Stufe 3 des GINA-Schemas erforderlich ist.
- Von schwerem Asthma ist die Rede, wenn Patienten eine Therapie der Stufe 4 bzw. Stufe 5 des GINA-Schemas benötigen, um eine ausreichende Asthmakontrolle zu erlangen. Eine gute Asthmakontrolle beinhaltet: seltenes Auftreten von Tages- und Nachtsymptomen (u.a. kein nächtliches Erwachen aufgrund von Asthma), niedriger Bedarf an Notfallmedikation ( $\leq$  zweimal pro Woche), das Fehlen asthmabedingter Aktivitätseinschränkungen sowie die Minimierung von Risikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf der Asthmaerkrankung (insbesondere medikamentenassoziierte Nebenwirkungen und Exazerbationen). Bei einem Teil der schweren Asthmatiker bleibt die Asthmaerkrankung trotz derartiger Therapieanpassungen unzureichend kontrolliert.

Im Folgenden fokussiert sich die Erläuterung zur weiteren Einteilung des Asthmas bzgl. Phänotyp auf die gemäß des zu betrachtenden Anwendungsgebietes relevanten Patienten, die trotz HD ICS plus LABA unzureichend kontrolliert sind.

### ***Phänotyp – Eosinophiles Asthma***

Eine patientenindividuelle Charakterisierung der jeweiligen Asthmaerkrankung, inkl. der zugrundeliegenden chronischen Entzündungsprozesse, ist in der Klinik von besonderer Bedeutung. Eine genaue und zuverlässige Zuordnung zu einem Asthma-Phänotypen beeinflusst insbesondere bei schwerem Asthma die Festlegung der optimalen zielgerichteten patientenindividuellen Therapie [1, 12]:

- Durch Bestimmung des IgE-Serumspiegels lässt sich, bei entsprechender Anamnese, allergisches Asthma von nicht-allergischen Formen abgrenzen und feststellen, ob für einen Patienten eine anti-allergische *Add-On*-Erhaltungstherapie indiziert ist [17].
- Die Bestimmung des Eosinophilenspiegels im peripheren Blut ermöglicht die Diagnose des eosinophilen Asthma-Phänotyps. Die meisten klinischen Labore können diese Bestimmung ohne zusätzliche Ausstattung durchführen [18, 19]. Zudem kann die Bestimmung der Eosinophilenzahlen im Blut weitestgehend die weniger komfortable Diagnose anhand einer Zellzählung im induzierten Sputum des Patienten ersetzen [12, 18]. Bei schwerem eosinophilem unzureichend kontrolliertem Asthma sind *Add-On*-Erhaltungstherapien indiziert (Stufe 5 gemäß GINA-Schema), die auf eine direkte oder indirekte Eindämmung und/oder Beseitigung der eosinophilen Entzündung zielen [20-22].

Bei Patienten mit schwerem Asthma wird im Rahmen einer Phänotypisierung häufig eosinophiles Asthma festgestellt [23-25]. Die durch Eosinophile in den Atemwegen ausgeschütteten proinflammatorischen Mediatoren tragen zu Lungengewebeschädigungen, Atemwegshyperreagibilität, vermehrter Schleimsekretion sowie weiteren Umbauprozessen der Atemwege (*Remodelling*) bei [26]. An der eosinophilen Entzündung der Atemwege können sowohl allergische als auch nicht-allergische Prozesse beteiligt sein [1, 27]. Unabhängig vom Auslöser ist Interleukin-5 (IL-5) das für eine verstärkte Eosinophilenproliferation und -aktivierung hauptsächlich verantwortliche Zytokin (vgl. Modul 2) [27, 28]. Für Patienten mit schwerem eosinophilem unzureichend kontrolliertem Asthma ist eine effektive Behandlung zur zielgerichteten Eindämmung und/oder Beseitigung der eosinophilen Entzündung therapeutisch bedeutsam.

### **Klinische Charakterisierung des schweren eosinophilen unzureichend kontrollierten Asthmas**

Klinisch kann sich eosinophiles Asthma in erheblicher Krankheitsschwere, vermehrten Exazerbationen, höherer Sterblichkeit und einer stärkeren Notwendigkeit der Gabe von OCS widerspiegeln [23, 29-31]. Diagnostisch werden Patienten mit eosinophilem Asthma daher neben dem Nachweis der erhöhten Zahl von Eosinophilen im Blut häufig auch anhand typischer, für den Patienten schwer belastender, Symptome identifiziert. Ein Großteil der folgenden Faktoren ist oft mit einer unvollständig eingedämmten, eosinophilen Entzündungsreaktion und dadurch mit schwerem eosinophilem unzureichend kontrolliertem Asthma verknüpft [27, 28]:

- häufiges Auftreten von Exazerbationen,
- chronische Entzündung der Nasenschleimhaut (Rhinosinusitis) mit nasaler Polypenbildung,
- andauernde Behinderung des Atemflusses und Überblähung der Lunge (*Air Trapping*),
- unzureichende Asthmakontrolle,
- Abhängigkeit von OCS als *Add-On*-Erhaltungstherapie, sowie
- erstes Auftreten der Asthmaerkrankung im Erwachsenenalter.

### **Beschreibung der Zielpopulation**

Benralizumab ist indiziert als *Add-On*-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz HD ICS plus LABA unzureichend kontrolliert ist [22]. Das heißt, die Zielpopulation umfasst von den oben beschriebenen Patienten mit schwerem eosinophilem unzureichend kontrolliertem Asthma nur diejenigen Patienten, die zur Erlangung der Asthmakontrolle zusätzlich zur vorhandenen bereits hochdosierten ICS-Erhaltungstherapie in Kombination mit LABA eine weitere Therapie (*Add-On*-Erhaltungstherapie) benötigen. Somit grenzt die im Anwendungsgebiet festgelegte medikamentöse Basistherapie (HD ICS/LABA) die Population auf Patienten mit schwerem Asthma ein [31-34]. Diese Patienten leiden trotz der intensivierten Erhaltungstherapie immer noch häufig unter schweren Symptomen der Asthmaerkrankung: Dabei treten Episoden von Luftnot, schwerem Husten, Keuchen, Engegefühl in der Brust bis zur Angst vor dem Ersticken für die Patienten meist unvorhersehbar auf.

Ein schwerwiegendes Ausmaß fehlender Symptomkontrolle ist die Asthmaexazerbation, d.h. eine plötzliche Verschlechterung der ohnehin schon schweren Symptomatik. In der Regel erfolgt in diesen Fällen eine weitere Anpassung der bestehenden Therapie, wie bspw. die Initiierung einer zusätzlichen inhalativen Komponente mit LAMA (Tiotropium) [35]. Oft kann die Asthmasymptomatik auch mit dieser dreifach-inhalativen Therapie (ICS/LABA und LAMA) nicht unter Kontrolle gebracht werden [36]. In diesen Fällen erfolgt derzeit in der Versorgungsrealität, insbesondere zur Behandlung akuter Exazerbationen, eine hochdosierte systemische Therapie mit Kortikosteroiden. Daran schließt sich häufig eine OCS-Erhaltungstherapie, oft weiterhin auf hohem Dosierungslevel, an [1]. Damit kann bei einem Teil der Patienten eine Symptomkontrolle erreicht werden, welche hingegen oft mit medikamentenassoziierten schwerwiegenden Risiken und Nebenwirkungen einhergeht [35]. Wegen der mit einer OCS-Therapie assoziierten erheblichen Nebenwirkungen kommt diese Therapieoption jedoch nicht zwingend für alle Patienten infrage [37].

Aufgrund dieser etablierten Behandlungsschemata wird Benralizumab innerhalb der Zielpopulation insbesondere bei Patienten zum Einsatz kommen, bei denen eine inhalative Therapie mit ICS plus LABA und ggf. LAMA (Tiotropium) ausgeschöpft ist und/oder die bereits regelmäßig mit OCS behandelt werden müssen. Auch die aktuellste deutsche S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma unterstützt diesen Ansatz, dass vor der Initiierung eines mAB ein Therapieversuch mit LAMA (Tiotropium) angestrebt werden sollte [12].

Im Rahmen der Behandlung dieser schwer kranken Patientenpopulation ergeben sich zweierlei Herausforderungen: Einerseits kann mit den etablierten Therapien oft keine ausreichende Symptomkontrolle erreicht werden und andererseits sind insbesondere OCS mit schwerwiegenden medikamentenassoziierten Nebenwirkungen verbunden. Aufgrund des anti-entzündlichen und spezifisch auf die Depletion der Eosinophilen gerichteten Wirkmechanismus (vgl. Modul 2), kann Benralizumab als *Add-On*-Erhaltungstherapie in der Zielpopulation sowohl bzgl. einer erfolgreichen Symptomkontrolle als auch bzgl. einer Minimierung von zukünftigen Risiken, zu einer guten Asthmakontrolle beitragen [22, 38-40].

## Fazit

Die Zielpopulation gemäß zu erwartender deutscher Versorgungsrealität umfasst Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, bei denen eine Therapie mit HD ICS plus LABA und ggf. LAMA (Tiotropium) als inhalative *Add-On*-Erhaltungstherapie nicht ausreicht, um eine adäquate Asthmakontrolle zu erreichen und/oder, die bereits dauerhaft mit OCS behandelt werden müssen und daher zusätzlich von einer Reduktion der OCS-Last bei gleichbleibender oder besserer Asthmakontrolle profitieren können. Für diese Patienten bedeutet das schwere unzureichend kontrollierte Asthma, dass sie trotz der bestehenden ausgeschöpften Erhaltungstherapie in ihrem Leben stark eingeschränkt sind und durch dauerhafte Kurzatmigkeit, Engegefühl in der Brust oder starken Husten belastet werden, unter nächtlichem Erwachen leiden, plötzliche und zum Teil schwere Exazerbationen durchleben müssen, oder, dass zur Kontrolle solcher Symptome erhebliche medikamentenassoziierte Risiken und Nebenwirkungen in Kauf genommen werden müssen.

Gerade Patienten mit schwerem Asthma des eosinophilen Phänotyps haben eine besonders schlechte Prognose im Hinblick auf ihre Asthmakontrolle, die Häufigkeit von Exazerbationen, die andauernde Behinderung des Atemflusses und Überblähung der Lunge sowie die Abhängigkeit von OCS als *Add-On*-Erhaltungstherapie. Gleichzeitig ist durch die zentrale Bedeutung der Eosinophilen für die Pathogenese der Erkrankung eine zielgerichtete Eindämmung oder Deaktivierung dieser Immunzellen für den Therapieerfolg bei den betreffenden Patienten entscheidend.

Zusammengefasst ergibt sich für die Zielpopulation ein extrem hoher therapeutischer Bedarf für eine hochwirksame und zielgerichtete *Add-On*-Erhaltungstherapie, welche die Asthmakontrolle bei schwerem eosinophilem Asthma durch Eindämmung oder Deaktivierung der chronischen eosinophilen Entzündung verbessert, und die gleichzeitig gut verträglich ist.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

#### **Vorhandene Therapiealternativen für Patienten mit schwerem eosinophilem unzureichend kontrolliertem Asthma gemäß Leitlinienempfehlungen**

Langfristiges Ziel des Asthmamanagements ist die zufriedenstellende Kontrolle der Symptome und die Minimierung des Risikos für zukünftige Verschlechterungen der Erkrankungen wie Asthmaexazerbationen, anhaltende Einschränkungen des Atemflusses und medikamentenassoziierte Nebenwirkungen [1, 12]. Weltweit akzeptierte Standards für das Vorgehen beim Asthmamanagement sind in den GINA-Empfehlungen festgehalten (siehe unten: „*Therapiestandard gemäß GINA*“) [1].

Als Erhaltungstherapie (*Controller*) wird für Patienten mit schwerem eosinophilem unzureichend kontrolliertem Asthma in den Stufen 4 und 5 mittel- bis hochdosiertes ICS in Kombination mit LABA eingesetzt. Ab Stufe 5, d.h. in sehr schweren Fällen, in denen auch diese Kombination keine ausreichende Asthmakontrolle bewirkt, sind zusätzliche *Add-On*-Erhaltungstherapien indiziert. Zu den derzeitigen anti-entzündlichen oder anti-allergischen *Add-On*-Erhaltungstherapien in Stufe 5 zählen verschiedene mAB (anti-IL-5-mAB oder anti-IgE-mAB) und nachrangig OCS [1], sowie als weitere Option zur Bronchodilatation LAMA (Tiotropium) (Abbildung 3-1).

***Limitationen der vorhandenen Therapiealternativen für Patienten mit schwerem eosinophilem unzureichend kontrolliertem Asthma***

Benralizumab ist als *Add-On*-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz HD ICS plus LABA unzureichend kontrolliert ist, zugelassen. Der Wirkstoff ergänzt damit die bisherigen Optionen der Therapieanpassung um einen neuartigen, die eosinophile Entzündung direkt adressierenden, anti-IL-5R-Antikörper (monoklonaler Antikörper gegen den Interleukin-5-Rezeptor; anti-IL-5R-mAB) [22].

Trotz HD ICS-Gabe in Kombination mit LABA bleibt in einer Teilpopulation der schweren Asthmapatienten mit eosinophilem Phänotyp die Erkrankung nur unzureichend kontrolliert. Die Betroffenen leiden weiterhin unter der schweren Symptomatik, den häufigen Exazerbationen oder müssen für eine Symptomkontrolle erhebliche medikamentenassoziierte Risiken und Nebenwirkungen in Kauf nehmen.

In der Regel erfolgt in diesen Fällen eine weitere Anpassung der bestehenden Therapie, wie bspw. die Initiierung einer zusätzlichen inhalativen Komponente mit LAMA (Tiotropium) und/oder einer OCS-Erhaltungstherapie [12]. Aufgrund dieser etablierten Behandlungsschemata wird Benralizumab insbesondere bei Patienten zum Einsatz kommen, bei denen eine inhalative Therapie mit ICS/LABA mit ggf. LAMA (Tiotropium) ausgeschöpft ist und/oder, die bereits regelmäßig mit OCS behandelt werden müssen.

Auch wenn Tiotropium für Patienten mit schwerem Asthma eine relevante Erweiterung der therapeutischen Optionen darstellt, hat dieser Wirkstoff wegen des vorwiegend symptomatischen Effektes Grenzen: Laut Experten sind im klinischen Alltag gerade für Patienten mit schwerem Asthma, deren Asthma trotz intensivierter Erhaltungstherapie (HD ICS/LABA) unzureichend kontrolliert ist, die Effekte von Tiotropium in vielen Fällen nicht ausreichend, um die Symptomkontrolle in einem ausreichenden Maß zu verbessern [36]. Dennoch wird in der im Herbst 2017 aktualisierten deutschen S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma die Empfehlung ausgesprochen, dass ein Therapieversuch mit Tiotropium, vor Initiierung einer Behandlung mittels mAB, angestrebt werden sollte [12].

OCS als weitere Therapieoption, die häufig bei schwer erkrankten Asthmapatienten zum Einsatz kommt, zeichnen sich durch eine durchaus effektive Wirkung auf die Symptomkontrolle aus [6, 10, 41-48]. Jedoch ist eine OCS-Erhaltungstherapie mit erheblichen, oft irreversiblen, Nebenwirkungen verbunden, die zu schwersten Beeinträchtigungen des Patienten (z.B. Osteoporose mit Wirbelbrüchen) führen können [49]. Generell gilt deshalb, dass eine Vermeidung von OCS bzw. der möglichst seltene und niedrig-dosierte OCS-Einsatz Bestandteil des Asthmanagements ist [12, 14].

Zusätzlich zu Tiotropium und OCS standen bis zum jetzigen Zeitpunkt drei mAB als weitere kausale Therapieoptionen zur Verfügung. Diese monoklonalen Antikörper adressieren spezifische Entzündungsprozesse, die dem IgE-vermittelten, d.h. allergischen Asthma oder dem eosinophilen Asthma zugrunde liegen [17, 20, 21]:

Der bereits seit 2005 in Europa verfügbare anti-allergisch wirkende anti-IgE-mAB Omalizumab inaktiviert indirekt, aber spezifisch den IgE-Signalweg. Omalizumab ist deshalb nur wirksam, wenn der Asthmaerkrankung eine Soforttyp-(Typ 1)-allergische Reaktion oder Mastzellreaktion zugrunde liegt [17]. Aus diesem Grund ist die Verordnung von Omalizumab in Deutschland an bestimmte Voraussetzungen geknüpft [50]. Auch wenn es Überschneidungen zwischen IgE-vermitteltem Asthma und eosinophilem Asthma gibt, stellt die spezifische Inaktivierung von IgE für den Großteil der Patienten mit eosinophiler Entzündung keine effektive Behandlung dar [28, 51]. Liegt ein normaler oder nur ein moderat erhöhter IgE-Spiegel vor und wird der zugrundeliegende chronische Entzündungsprozess durch Eosinophilie getrieben, ist eine Omalizumab-Behandlung bei eosinophilem Asthma möglicherweise nicht immer effektiv und führt nicht zur angestrebten Asthmakontrolle [28, 51]. Die anti-IL-5-mAB Mepolizumab (2016) und Reslizumab (2017) wirken durch Bindung des Zytokinmoleküls IL-5 und der daraus resultierenden Inhibierung der Bindung an den IL-5-Rezeptor anti-entzündlich. Durch die Hemmung der IL-5-Signaltransduktion werden eosinophile Entzündungsprozesse eingedämmt. Diese mAB bewirken eine deutliche Reduktion der Eosinophilenspiegel im Blut. Vor allem im tatsächlich betroffenen Lungengewebe sind jedoch weitere Faktoren für Aktivität und Überleben der Eosinophilen verantwortlich, sodass die IL-5-Inhibierung nur in einer schwankenden Reduktion der Eosinophilenzahlen im Lungengewebe resultiert [52, 53]. In Abgrenzung dazu bindet Benralizumab direkt an den IL-5-Rezeptor – welcher auf der Zelloberfläche der Eosinophilen lokalisiert ist – und inhibiert dadurch direkt die darüber vermittelte proinflammatorische Signalweiterleitung. Zusätzlich verstärkt Benralizumab über die hochaffine Bindung an natürliche Killerzellen (NK-Zellen) mittels antikörperabhängiger zellvermittelter Zytotoxizität die Apoptose der Eosinophilen [3, 30, 31, 54, 55]. Diese Unterschiede im Wirkmechanismus tragen dazu bei, dass Benralizumab – im Gegensatz zu Mepolizumab und Reslizumab – innerhalb von 24 Stunden zu einer nahezu vollständigen Depletion der Eosinophilen im Blut führt [22]. Zudem kann Benralizumab ebenfalls eine Reduktion der Vorläuferzellen der Eosinophilen im Knochenmark bewirken [52, 56-59]. Inwieweit die entzündungseindämmende Wirkung von Benralizumab dadurch einer anti-IL-5-Therapie in der Behandlung des schweren Asthmas überlegen sein könnte, kann zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht umfassend bewertet werden [60-62]. Im Rahmen der abgeschlossenen klinischen Studien konnte jedenfalls für die, auf Eosinophile nur indirekt wirkenden, anti-IL-5-mAB nicht gezeigt werden, dass eine bestehende Begleittherapie mit OCS vollständig abgesetzt werden kann [20, 21, 37, 63, 64].



**Ungedeckter therapeutischer Bedarf**

Im Vergleich zu leicht bzw. moderat erkrankten Asthmapatienten, liegt bei Patienten mit schwerem unzureichend kontrolliertem und insbesondere schwerem unzureichend kontrolliertem eosinophilem Asthma ein hoher therapeutischer Bedarf an hochwirksamen und gut verträglichen Therapien vor. Wie im Folgenden dargestellt, begründet sich dieser Bedarf durch die in dieser Population auftretenden und den jeweiligen Patienten direkt betreffenden Folgen einer fehlenden Symptomkontrolle oder unzureichenden Minimierung von zukünftigen Risiken einschließlich medikamentenassoziierter Nebenwirkungen.

***Patienten mit schwerem eosinophilem unzureichend kontrolliertem Asthma leiden immer noch an einer unzureichenden Symptomkontrolle, an medikamentenassozierten Nebenwirkungen sowie Exazerbationen******Negative Auswirkungen durch häufige oder dauerhafte OCS-Behandlung***

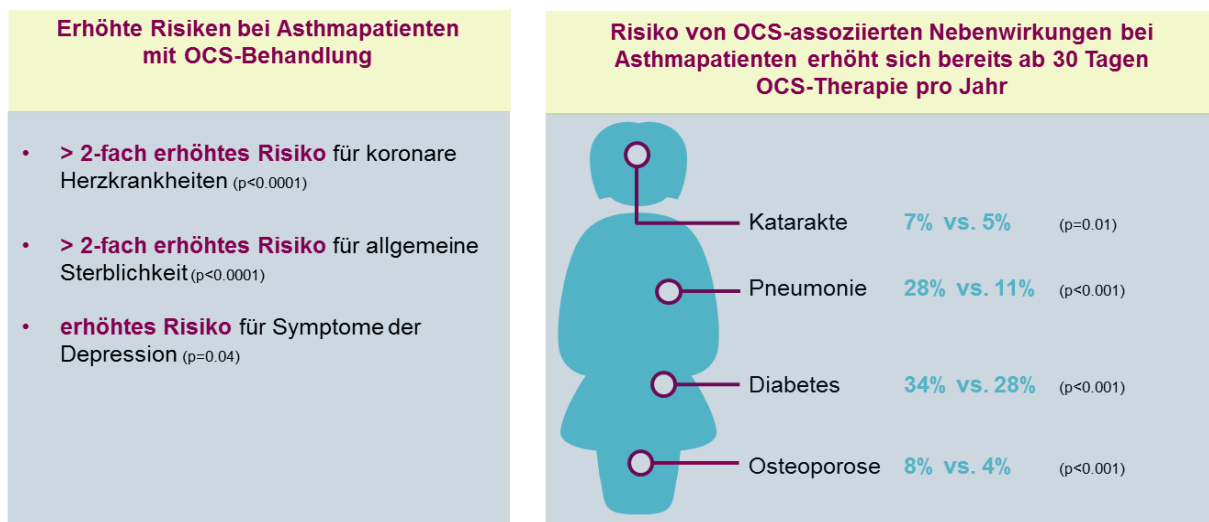
Bei Patienten mit schwerem unzureichend kontrolliertem Asthma besteht im Vergleich zu Patienten mit moderatem Krankheitsgrad eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit, dass ein wiederholter oder sogar langfristiger Einsatz von OCS notwendig wird [31]. Ergebnisse einer umfangreichen Studie zu den Krankheitsmechanismen des Asthmas zeigen darüber hinaus, dass Patienten mit eosinophilem Asthma häufiger OCS für eine Symptomkontrolle benötigen als Patienten mit nicht-eosinophilem Asthma [28]. Das heißt unzureichend kontrolliertes und insbesondere unzureichend kontrolliertes eosinophiles Asthma erfordert in vielen Fällen eine häufige oder chronische Einnahme von OCS.

Eine systemische Behandlung mit OCS hat weitreichende Auswirkungen auf den betroffenen Patienten wie z.B. ein signifikant höheres Risiko für überwiegend schwerwiegende Nebenwirkungen. Hierzu zählen z.B. Osteoporose – die zu Knochenbrüchen und Verformung der Wirbelsäule und damit verbundenen Einschränkungen der Lebensqualität führen kann –, Magengeschwüre, Sehverlust (Katarakt), adrenale Suppression, Gewichtszunahme, Stimmungsschwankungen, hoher Bluthochdruck und steroidinduzierter Diabetes [9, 10]. Das Ausmaß der Nebenwirkungen hängt dabei sowohl von Frequenz und Dauer der OCS-Gabe als auch von der Höhe der täglichen OCS-Dosis ab.

Aus Vergleichen zwischen Asthmapatienten mit und ohne OCS-Behandlung lassen sich folgende Konsequenzen ableiten (Abbildung 3-2) [9, 10]:

- Patienten unter dauerhafter OCS-Behandlung haben ein mindestens zweifach erhöhtes Risiko für koronare Herzerkrankungen [46].
- Patienten unter dauerhafter OCS-Behandlung haben ein mindestens zweifach erhöhtes Risiko bzgl. der allgemeinen Sterblichkeit [46].
- Patienten unter dauerhafter OCS-Behandlung haben ein erhöhtes Risiko für Symptome einer Depression [65].
- Patienten mit häufiger OCS-Behandlung ( $\geq 30$  Tage im Jahr) haben ein erhöhtes Risiko für OCS-assoziierte Nebenwirkungen (Katarakte, Pneumonie, Diabetes, Osteoporose) [66].

Vor allem aufgrund dieser negativen Auswirkungen durch häufige oder dauerhafte OCS-Behandlung, sollte bei betroffenen Patienten die Minimierung von asthmabezogenen Risiken und medikamentenassoziierten Nebenwirkungen unbedingt angestrebt werden, indem bei Erhaltung oder sogar Verbesserung der Symptomkontrolle die tägliche OCS-Dosis reduziert oder OCS komplett abgesetzt werden sollte.



Quelle: [46, 65, 66]

Abbildung 3-2: Konsequenzen einer chronischen oder häufigen OCS-Behandlung

OCS: orales Kortikosteroid

*Frustration durch fehlende Asthmakontrolle trotz adäquater Therapie und Compliance*

Für eine gute Asthmakontrolle ist die Zusammenarbeit zwischen Arzt und Patient entscheidend. In diesem Sinne spielen die *Compliance* des Patienten (d.h. die Therapietreue inkl. korrekter Inhalationstechnik) sowie das kooperative Verhalten zwischen Patient und Arzt (d.h. die Therapieadhärenz) eine wesentliche Rolle [67]. In Fachkreisen wird davon ausgegangen, dass sich die Symptomkontrolle bei kooperativem Verhalten seitens des Patienten, dies beinhaltet bspw. auch Veränderungen hin zu einer gesünderen Lebensweise (Raucherentwöhnung, geeignete körperliche Aktivitäten), sowie bei guter Zusammenarbeit zwischen Patient und Arzt, verbessern lässt [14, 67]. Jedoch ist dies nicht zwangsweise der Fall: Insbesondere Patienten mit schwerem Asthma investieren viel Energie in die Einhaltung und Aufrechterhaltung der adäquaten Therapie und haben evtl. trotz einer individuell hohen *Compliance* und Adhärenz eine unzureichend kontrollierte Erkrankung [68-71]. So wurde gezeigt, dass auch bei Patienten mit persistierendem Asthma und hoher Adhärenz ( $\geq 75\%$ ) sowie leitlinienkonformer Therapieanpassung keine Verbesserung der Symptomatik beobachtet werden konnte [69]. Bei dem Großteil dieser Patienten handelte es sich um Patienten mit den Schweregradstufen 4 oder 5 gemäß GINA-Schema [69]. Folglich lassen sich bei einigen Patienten mit schwerem Asthma trotz adäquater Therapie und individuell hoher *Compliance* und Adhärenz mit den bestehenden Therapieoptionen keine zufriedenstellenden Verbesserungen der Symptomatik erzielen. Dies ist für den betroffenen Patienten oft mit Frustration und Aussichtslosigkeit verbunden [65, 72, 73]. Diese Frustration bleibt auch dann bestehen, wenn Verbesserungen mit erhöhten Risiken und Nebenwirkungen einer OCS-Therapie erkaufte werden. Wenngleich eine anti-IL-5-Therapie Verbesserungen der Asthmasymptomatik versprechen, bleiben für viele Patienten Bedenken bzgl. der dauerhaften Abhängigkeit von einer OCS-Erhaltungstherapie. Die abgeschlossenen klinischen Studien für Reslizumab und Mepolizumab konnten bisher nicht belegen, dass ein vollständiges Absetzen der risiko- und nebenwirkungsassoziierten OCS-Erhaltungstherapie bei gleichzeitiger Erhaltung der Symptomkontrolle für einen signifikanten Anteil von Patienten möglich ist [20, 21, 63, 74].

*Beeinträchtigung durch das Auftreten von Exazerbationen*

Häufig treten Asthmaexazerbationen plötzlich auf. Diese sind durch eine akute Zunahme von Symptomen wie Luftnot, Husten, Keuchen, Engegefühl in der Brust bis hin zum Erstickengefühl und eine fortschreitende Verschlechterung der Lungenfunktion gekennzeichnet [1]. Bei schwerem Asthma stehen Exazerbationen für eine akute Verschlechterung des bis dahin gewohnten Krankheitsstatus in einem Maße, dass eine Anpassung der ohnehin schon intensiven Therapie notwendig wird [75]. Bei Patienten mit eosinophilem Asthma treten Exazerbationen häufiger auf als bei Patienten mit nicht-eosinophilem Phänotyp [3, 4]. Schwere Exazerbationen sind außerdem potenziell lebensgefährlich [1]. Aufgrund dessen, und da einer Behandlungsanpassung oft eine sorgfältige ärztliche Untersuchung und eine enge klinische Überwachung vorausgehen, werden für Patienten mit schwerem Asthma im Vergleich zu Patienten mit leichtem bis moderatem Asthma mehr als doppelt so viele asthmabedingte Krankenhausaufenthalte verzeichnet [70].

Häufige und plötzlich auftretende Exazerbationen an sich – oft einhergehend mit einer schweren Symptomatik mit zunehmender Atemnot oder schwerer, keuchender Atmung, evtl. mit zunehmendem nächtlichen Erwachen und vermehrter Einnahme von Notfallmedikation – und die daraus folgenden OCS-Stoßbehandlungen, Besuche der Notaufnahme oder Hospitalisierungen sind für den Patienten schwerwiegende und einschneidende Ereignisse und können neben Frustration in besonders schweren Fällen auch zu Angstgefühlen sowie Todesangst führen [65, 72]. Diese Aspekte vermindern die Lebensqualität der Patienten und können weitere gesundheitliche Folgen, bspw. psychiatrische Erkrankungen wie Depression und Angststörungen, verursachen [35, 65, 73]. Patienten mit schwerem Asthma und häufigen Exazerbationen erreichen oft nur mit OCS eine Symptomkontrolle und müssen schwerwiegende, OCS-assoziierte Nebenwirkungen in Kauf nehmen.

#### *Beeinträchtigung durch eine verminderte Lebensqualität im Alltag*

Systematische Erhebungen zur patientenberichteten Lebensqualität zeigen, dass das Krankheitsbild des schweren unzureichend kontrollierten Asthmas trotz leitliniengemäßer medikamentöser und nicht-medikamentöser Behandlung mit erheblichen Beeinträchtigungen der Lebensqualität der betroffenen Patienten verbunden ist [76-82]. Einige dieser Beeinträchtigungen werden durch Nebenwirkungen der zur Symptomkontrolle notwendigen Therapien, insbesondere OCS, hervorgerufen. Neben den in Studien systematisch erhobenen klinischen Morbiditäts- und Lebensqualitätsdaten, sind für Patienten mit schwerem unzureichend kontrolliertem Asthma außerdem die durch die Erkrankung ausgelösten erheblichen Aktivitätsbeeinträchtigungen sowie asthmabezogener Stress relevant. Studienergebnisse zeigen einen Zusammenhang zwischen einer Verschlechterung von Asthmasymptomen und einer gesteigerten Einschränkung täglicher Aktivitäten, schlechterer Lebensqualität und erhöhtem asthmabezogenem Stress [83]. Verbesserte sich die Symptomatik, nahmen die Einschränkungen von Lebensqualität und täglichen Aktivitäten sowie der Stress ab. Die Lebensqualität von Patienten mit unzureichend kontrolliertem eosinophilem Asthma wurde in systematischen Erhebungen noch ungünstiger beurteilt als die Lebensqualität von Patienten ohne deutlichen eosinophilen Phänotyp [55].

#### *Höhere Mortalität bei fehlender Asthmakontrolle*

Laut derzeitigen Schätzungen wird weltweit ungefähr einer von 250 Todesfällen durch Asthma verursacht [1]. Das Risiko durch die-atmung-betreffende Komplikationen zu sterben ist bei Patienten mit schwerem unzureichend kontrolliertem Asthma annähernd achtmal größer als bei Patienten mit kontrolliertem Asthma desselben Schweregrades [84]. Dabei steigt die allgemeine Sterblichkeitsrate nicht nur mit höherem Krankheitsgrad und verminderter Asthmakontrolle, sondern hängt auch mit dem erhöhten Eosinophilenspiegel im Blut zusammen. So wurde in einer in den Niederlanden durchgeführten Langzeitstudie für Patienten mit eosinophilem Asthma eine im Vergleich zur Population ohne eosinophilen Phänotyp um 35% höhere jährliche Sterblichkeitsrate berichtet [29].

### Zwischenfazit

Eosinophiles Asthma ist mit erhöhter Krankheitschwere, häufigeren Exazerbationen, mangelhafter Symptomkontrolle, stärker ausgeprägter Symptomlast, vermehrter Sterblichkeit und nach wie vor hohem Bedarf an einer OCS-Therapie verknüpft. Patienten mit schwerem eosinophilem unzureichend kontrolliertem Asthma zeigen signifikante klinische, psychologische und gesundheitliche Beeinträchtigungen, die einer individuell optimierten Therapie mit verbessertem Ausgang bedürfen [23, 29-31, 55]. Aktuell bleibt Asthma bei einem Teil dieser Patienten trotz maximaler Therapieeskalation nur teilweise oder gar nicht kontrolliert. Dementsprechend bedarf es für diese Patienten mit besonderer Krankheitslast höchst wirksamer und verträglicher Therapien. Eine Therapie mit Tiotropium bewirkt bei vielen Patienten keine ausreichende Verbesserung der Symptomkontrolle [36], eine Behandlung mit OCS führt beim betroffenen Patienten häufig zu schweren Nebenwirkungen [9, 10, 46, 65, 66] und die bisher verfügbaren spezifischen mAB scheinen sehr effektiv bzgl. der Exazerbationsratensenkung zu sein, vermeiden OCS-assoziierte Nebenwirkungen und damit verbundene „zukünftige Risiken“ jedoch nur unzureichend [20, 21, 37, 63, 64].

Zur Verbesserung des Asthmanagements in dieser Population sind für die betroffenen Patienten folgende Zielsetzungen anzustreben:

- Reduzierung der täglichen OCS-Dosis oder bestenfalls vollständige Vermeidung von OCS und der damit einhergehenden OCS-assoziierten Nebenwirkungen,
- Reduzierung von Exazerbationen,
- Verbesserung der Symptomkontrolle,
- Geringerer Bedarf an Notfallmedikation,
- Fähigkeit körperlichen und alltäglichen Aktivitäten nachzugehen,
- Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität,
- Generell seltenerer Medikamenteneinsatz.

Aus den vorangehend dargestellten Beeinträchtigungen und den derzeit im Rahmen der Zulassungen und Leitlinienempfehlungen verfügbaren Möglichkeiten zur Therapieanpassung ergibt sich für Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus LABA unzureichend kontrolliert ist und für die daher diese patientenrelevanten Ziele ganz oder teilweise nicht erreicht werden, nach wie vor ein hoher therapeutischer Bedarf. Das heißt, insbesondere für die Patientenpopulation, die dem Anwendungsgebiet von Benralizumab entspricht, werden weiterhin neue Therapien benötigt, um die genannten Zielsetzungen zu erreichen.

### **Benralizumab deckt den therapeutischen Bedarf durch Adressierung der verschiedenen Komponenten einer ganzheitlichen Asthmakontrolle**

Benralizumab stellt eine ebensolche neue Therapieoption für diese Patienten dar. Als humanisierter afukosylierter anti-IL-5R-mAB bewirkt Benralizumab eine direkte und nahezu vollständige Eosinophilendepletion im Blut und in betroffenen Geweben inklusive der Lungenschleimhaut [22, 38, 52, 85-88]. Diese Eosinophilendepletion ist bei Absetzen von Benralizumab reversibel [88]. Wie in Modul 4A dieses Dokuments dargelegt wird, bewirkt Benralizumab beim Einsatz als *Add-On*-Erhaltungstherapie zusätzlich zu einer bestehenden Erhaltungstherapie mit HD ICS plus LABA sowie in der für den deutschen Versorgungskontext relevanten Zielpopulation, welche ggf. zusätzlich eine Therapie mit LAMA (Tiotropium) und/oder eine OCS-Erhaltungstherapie erhält:

- eine signifikante Reduktion von Exazerbationen [38-40, 89],
- eine Minderung von Asthmasymptomen [38-40, 90, 91],
- einen geringeren Bedarf an Notfallmedikation [38-40, 91] und
- eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [38-40, 92, 93].

Für Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, die zur Symptomkontrolle eine OCS-Erhaltungstherapie benötigen, kann Benralizumab als *Add-On*-Erhaltungstherapie zusätzlich

- die tägliche OCS-Dosis im Vergleich zur zVT signifikant reduzieren bzw. bei einem Großteil der Patienten sogar ein vollständiges Absetzen der OCS-Erhaltungstherapie ermöglichen [38, 94].

Dabei zeichnet sich Benralizumab gleichzeitig durch eine einfache subkutane Applikation mit einer Fertigspritze, durch eine verlängerte Applikationsfrequenz im Vergleich zu den anderen verfügbaren mAB und durch eine gute Verträglichkeit aus [38-40, 95].

### **Fazit**

Schweres unzureichend kontrolliertes Asthma bedeutet für die betroffenen Patienten, dass trotz leitliniengerechter Therapieanpassung keine anhaltende oder nur eine teilweise Asthmakontrolle erreicht werden kann. Diese Patienten sind derzeit oft in einer belastenden Situation gefangen, die alle Bereiche ihres Lebens beeinträchtigt. Zusätzlich bedeutet schweres unzureichend kontrolliertes Asthma oft auch, dass die Risikofaktoren einer Asthmaerkrankung nicht ausreichend minimiert werden können oder sogar zusätzliche Risiken zum Beispiel durch Nebenwirkungen einer chronischen OCS-Behandlung in Kauf genommen werden müssen. Daraus abgeleitet besteht für diese Patientenpopulation derzeit ein hoher medizinischer Bedarf nach wirksamen und verträglichen Therapieoptionen.

Ein Großteil der betroffenen Population entspricht der Zielpopulation Benralizumabs. Benralizumab kann basierend auf einer kausalen, entzündungshemmenden Wirkweise für die Patienten der Zielpopulation den therapeutischen Bedarf bedienen, und grenzt sich dabei durch seinen neuartigen Therapieansatz als anti-IL-5R-mAB von bestehenden *Add-On*-Erhaltungstherapien mit mehreren Vorteilen ab, von denen

- der zielgerichtete anti-entzündliche Wirkansatz, im Gegensatz zur unspezifischen Wirkweise von OCS und
- die direkte Depletion von Eosinophilen durch Bindung am IL-5-Rezeptor und der Rekrutierung natürlicher Killerzellen, im Gegensatz zur indirekten Eindämmung der eosinophilen Entzündung durch anti-IL-5-Therapien,

hervorzuheben sind.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Benralizumab wurde bei Patienten mit schwerem unzureichend kontrolliertem eosinophilem Asthma in umfangreichen, randomisierten, kontrollierten und abgeschlossenen klinischen Studien gezeigt (*WINDWARD*-Studienprogramm<sup>1</sup>; vgl. auch Ergebnisdarstellung zu den Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA in Modul 4). Benralizumab zeigte als *Add-On*-Erhaltungstherapie im Vergleich zur zVT in vielen patientenrelevanten Endpunkten eine deutlich bessere Wirksamkeit. Benralizumab ermöglichte sowohl eine höhere Qualität der Symptomkontrolle – gezeigt anhand von Vorteilen bzgl. der Kontrolle von schweren Exazerbationen und anderen Symptomen, sowie direkt erhoben durch den ACQ-5 –, als auch zusätzlich eine höhere Qualität einer ganzheitlichen Asthmakontrolle durch Symptomkontrolle und Minimierung zukünftiger asthabezogener Risiken einschließlich medikamentenassoziierter Nebenwirkungen – gezeigt durch die Reduktion bzw. Vermeidung einer mit erheblichen Nebenwirkungen assoziierten OCS-Erhaltungstherapie sowie anhand der Vorteile bzgl. der Reduktion insbesondere schwerer Exazerbationen –. Dabei kann die Therapie als gut verträglich angesehen werden.

---

<sup>1</sup> WINDWARD ist weltweit das größte Phase-III-Entwicklungsprogramm eines Biologikums für die Behandlung von Asthma. Insgesamt wurden bzw. werden sechs Phase-III-Studien mit 3.068 Patienten an 798 Studienzentren in 26 Ländern durchgeführt.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Benralizumab ist als *Add-On*-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz HD ICS plus LABA unzureichend kontrolliert ist, zugelassen [22]. Die Grunderkrankung Asthma betrifft ca. 315 Millionen Menschen weltweit [96, 97]. Damit gehört Asthma zu den häufigsten chronischen Erkrankungen. Angaben zur Prävalenz des Asthmas und der Schweregrade der Erkrankung variieren in einzelnen Staaten oder Regionen. Für die Europäische Union (EU) wurde im Rahmen der Europäischen Gesundheitsumfrage (EHIS) für Personen im Alter von mindestens 15 Jahren im Jahr 2012 eine durchschnittliche Prävalenz von 3,7% bestimmt [98].

#### **Bisherige Angaben zur Prävalenz und Inzidenz in Deutschland**

Die aktuellsten epidemiologischen Studien zu Asthma mit Aussagen für die deutsche Gesamtbevölkerung wurden im Rahmen der Studien „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS1) und „Gesundheit in Deutschland aktuell 2012“ (GEDA 2012) berichtet und variieren in einer Spanne von 5,0-6,3% [99, 100]. Dabei beruhen diese Daten auf Befragungen von Erwachsenen und/oder Ärzten. Mehr als zehn Jahre alte Analysen basierend auf Krankenkassendaten geben für Asthma eine Zwölfmonatsprävalenz von 4,6-6,3% an [101, 102]. Eine bisherige Trendanalyse geht von sinkenden absoluten Fallzahlen aus, welche aber unter Berücksichtigung einer gleichzeitig sinkenden Gesamtbevölkerungszahl in höheren Raten resultiert [103]. Unterschiedliche Definitionen des schweren Asthmas erschweren eine allgemeingültige Bestimmung der Prävalenz aus Literaturangaben. Eine häufige Schätzung gibt bzgl. der schweren Form der Erkrankung einen Anteil von 5-10% der Gesamtpopulation der Asthmatiker an [97].



## **Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz in Deutschland durch Auswertungen von GKV-Routinedaten**

Wie vorhergehend beschrieben sind bisherige Angaben zu den epidemiologischen Kennzahlen von Asthma inklusive Schweregrad, Krankheitskontrolle und Phänotyp für Deutschland veraltet oder nicht ausreichend, um genaue Aussagen zur Population im zu bewertenden Anwendungsgebiet, welches u.a. eine Eingrenzung auf Patienten beinhaltet, welche trotz einer Behandlung mit HD ICS und LABA eine unzureichende Asthmakontrolle aufweisen, treffen zu können. Hinzu kommt, dass eine Übertragung von epidemiologischen Daten anderer Länder auf den deutschen Versorgungskontext nur eingeschränkt möglich ist. Gründe für die eingeschränkte Übertragbarkeit sind vor allem mögliche Unterschiede der Definitionen zur Asthmakontrolle, der Einteilung in Schweregrade oder zu den Kriterien, die eine Asthmaexazerbation charakterisieren.

Um die Bestimmung der relevanten epidemiologischen Kennzahlen auf einer aktuellen und fundierten Grundlage mit direktem Bezug zum deutschen Versorgungskontext aufzubauen, wird auf aktuelle GKV-Routinedaten der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) zurückgegriffen [104] (Abbildung 3-3). Die Grundlage der herangezogenen Forschungsdatenbank bilden die anonymisierten Routinedaten von 6,7 Millionen Versicherungsnehmern von ca. 75 gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland. Auswertungen dieser GKV-Routinedaten werden auf Basis einer Stichprobe (der sogenannten Forschungsdatenbank) aus der Gesamtdatenbank von ca. vier Millionen Versicherungsnehmern durchgeführt und repräsentieren damit ca. 5,7% aller gesetzlich Krankenversicherten in Deutschland und 5% der Gesamtbevölkerung. Diese Stichprobe entspricht hinsichtlich Alter und Geschlecht der Struktur der deutschen Gesamtbevölkerung. Zudem weist die zugrundeliegende Datenbank eine hohe externe Validität in Bezug auf Art und Häufigkeit von Erkrankungen auf [105].

Auf der Grundlage des beschriebenen Studienpools werden zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz zwei Auswertungen durchgeführt (Abbildung 3-3):

1. Auswertung: Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der Grunderkrankung Asthma in der deutschen Gesamtbevölkerung für die Jahre 2012 bis 2015 anhand von GKV-Routinedaten:
  - zu demographischen Merkmalen,
  - zur Asthmadiagnose.
2. Auswertung: Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz des Asthmas gemäß Stufe 4/5 des GINA-Schemas (Abbildung 3-1) in der deutschen Gesamtbevölkerung für die Jahre 2012 bis 2015 anhand von GKV-Routinedaten:
  - zu demographischen Merkmalen,
  - zur Asthmadiagnose,
  - zu Verschreibungen und Verbrauch von bestimmten Asthmamedikationen (Erhaltungstherapie).

Die Ergebnisse der ersten und zweiten Auswertung werden neben der Darstellung der Prävalenz und Inzidenz in den Jahren 2012 bis 2015 für eine Trendanalyse der Prävalenz und Inzidenz in den Folgejahren (2016-2022) herangezogen.

Eine Hochrechnung der jeweiligen Patientenzahlen im Studienpool auf die deutsche Gesamtbevölkerung stellt jeweils den letzten Schritt der Auswertungen dar. Die in der Forschungsdatenbank abgelegten demographischen Angaben ermöglichen jeweils eine stratifizierte Darstellung nach Alter und Geschlecht.

Nachfolgend wird das methodische Vorgehen für die Auswertungen zu Prävalenz und Inzidenz in Deutschland schrittweise dargestellt [104].

### ***Methodisches Vorgehen***

#### *1. Auswertung: Prävalenz und Inzidenz der Grunderkrankung Asthma im Studienpool*

Zur Bestimmung der Prävalenz des Asthmas in Deutschland werden die Abrechnungsjahre 2012, 2013, 2014 und 2015 sowie jeweils ein Vorbeobachtungszeitraum von zwei Jahren berücksichtigt (Abbildung 3-3). Es wird insbesondere bei leichten oder mittleren Asthmaschweregraden davon ausgegangen, dass nicht alle Versicherten regelmäßig einen Arzt aufgrund ihrer Erkrankung aufsuchen. Die oben genannten Zeitspannen wurden daher gewählt, um die Abgrenzung zwischen prävalenten und inzidenten Fällen zu gewährleisten [104].

1. Zur Bestimmung der Prävalenz des Asthmas werden alle Versicherten eingeschlossen, die entweder im Vorbeobachtungszeitraum von zwei Jahren oder im jeweiligen betrachteten Jahr (z.B. 01. Januar 2013 bis 31. Dezember 2015) mindestens eine Asthmadignose erhalten haben. Dabei werden die Versicherten anhand einer stationären Haupt- oder Nebendiagnose oder anhand einer ambulant gesicherten Diagnose mittels der folgenden Kodierungen der Internationalen Klassifikation der Krankheiten, 10. Revision, Modifikation für Deutschland (ICD-10-GM-Code) alters- und geschlechtsspezifisch identifiziert:
  - J45.- Asthma bronchiale,
  - J45.0 Vorwiegend allergisches Asthma bronchiale,
  - J45.1 Nicht-allergisches Asthma bronchiale,
  - J45.8 Mischformen des Asthma bronchiale,
  - J45.9 Asthma bronchiale, nicht näher bezeichnet,
  - J46 Status asthmaticus.

Zur Bestimmung der Inzidenz des Asthmas in Deutschland werden die Abrechnungsjahre 2012, 2013, 2014 und 2015 jeweils einzeln und jeweils mit einem Vorbeobachtungszeitraum von zwei Jahren berücksichtigt. Die Zahl der inzidenten Asthmafälle wird aus dem Studienpool für das jeweilige Jahr anhand der oben genannten ICD-10-GM ermittelt. Dabei werden nur solche Fälle für die Inzidenzberechnung berücksichtigt, die innerhalb des jeweiligen Abrechnungsjahres mindestens eine Asthmdiagnose erhalten haben und keine Asthmdiagnose im jeweiligen Vorbeobachtungszeitraum aufweisen [104].

*2. Auswertung: Prävalenz und Inzidenz des Asthmas gemäß Stufe 4/5 des GINA-Schemas im Studienpool*

Zur Bestimmung der Prävalenz des Asthmas gemäß Stufe 4/5 des GINA-Schemas wird die 1. Auswertung erweitert, d.h. es werden dabei folgende Kriterien zur weiteren Einschränkung der Population herangezogen (Abbildung 3-3) [104]:

1. Es werden nur die Versicherten eingeschlossen, die im jeweiligen betrachteten Jahr eine Asthmdiagnose erhalten haben. Dabei werden die Versicherten analog zum Vorgehen in der 1. Auswertung identifiziert.
2. Es muss im entsprechenden Jahr mindestens ein Intervall vorliegen, in dem zwischen zwei ICS-Verschreibungen die für den Patienten berechnete durchschnittliche Tagesdosierung an ICS mindestens dem entsprechenden Schwellenwert für eine mittlere ICS-Tagesdosierung gemäß GINA entspricht oder darüber liegt (siehe Tabelle 3-1). Die ICS-Verschreibungen, die das Intervall definieren, können je nach Datenverfügbarkeit im Jahr vor dem zu betrachtenden Jahr, im betrachteten Jahr selbst und/oder im Folgejahr erfolgt sein. Die durchschnittliche Tagesdosierung berechnet sich als Quotient aus der Wirkstoffmenge der ersten ICS-Verschreibung und der Dauer des Intervalls in Tagen [104].

Zur Bestimmung der Inzidenz des Asthmas gemäß Stufe 4/5 des GINA-Schemas in Deutschland werden die Abrechnungsjahre 2012, 2013, 2014 und 2015 jeweils einzeln und jeweils mit einem Vorbeobachtungszeitraum von zwei Jahren berücksichtigt. Unter den inzidenten Patienten mit Asthma, welche analog zur Inzidenzbestimmung der 1. Auswertung bestimmt werden, findet die Auswahl bzgl. der Teilpopulation an Patienten mit Asthma gemäß Stufe 4/5 des GINA-Schemas statt. Dazu wird das Intervall zwischen der ersten Diagnose im entsprechenden Jahr bis zur ersten Verschreibung von ICS im darauffolgenden Jahr bzw. der letzten Verschreibung im entsprechenden Jahr, falls keine Verordnung im darauffolgenden Jahr verzeichnet ist, betrachtet. In diesem Zeitraum müssen aus Gründen der Berechenbarkeit und in Anlehnung an die Definition des Asthmas gemäß Stufe 4/5 des GINA-Schemas über eine intensivierete Therapie folgende Kriterien erfüllt sein [104]:

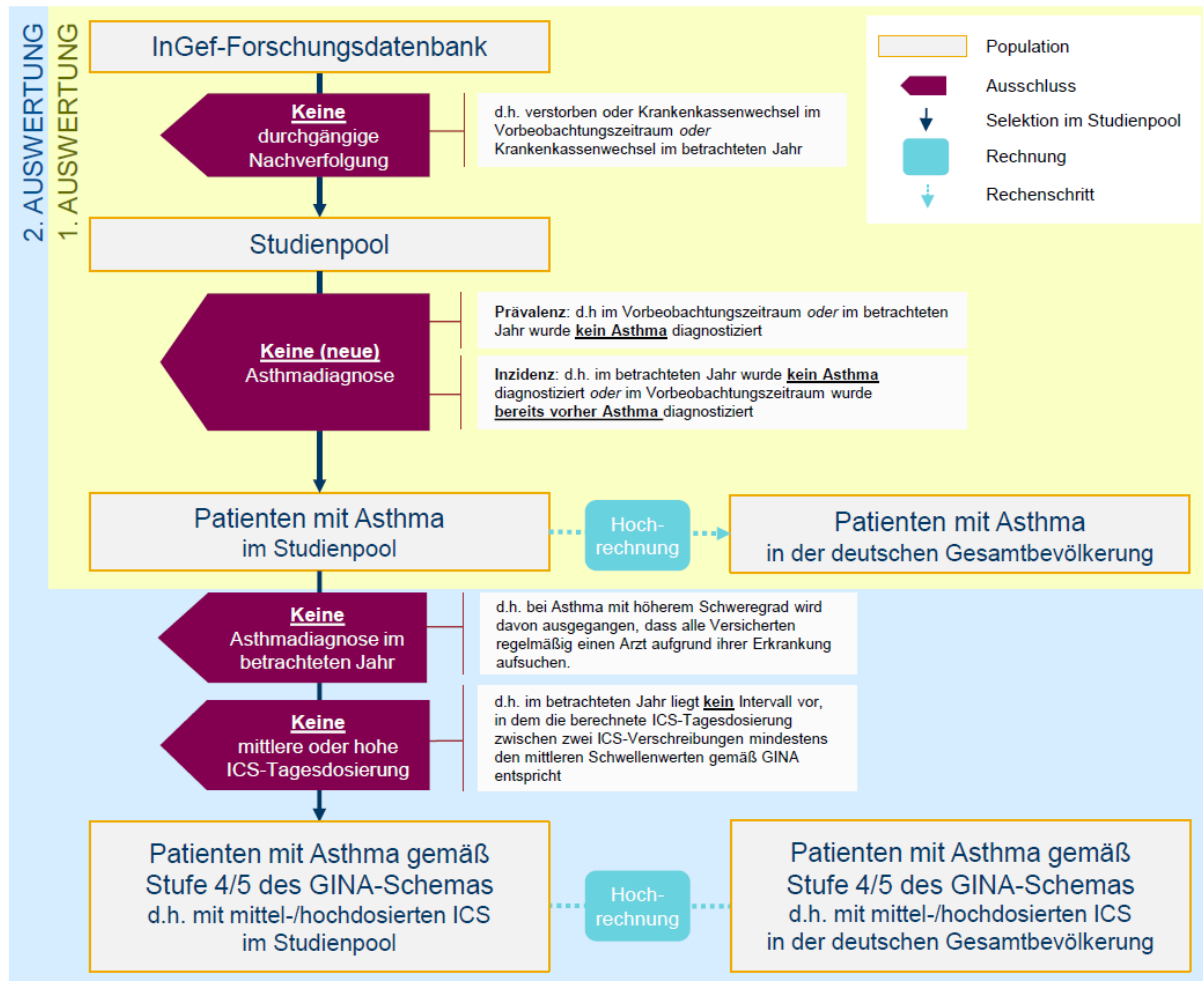
- Es sind mindestens zwei ICS-Verschreibungen verzeichnet.
- Es gibt im entsprechenden Jahr mindestens ein Intervall, in dem zwischen zwei ICS-Verschreibungen die für den Patienten berechnete durchschnittliche ICS-Tagesdosierung mindestens dem entsprechenden Schwellenwert für eine mittlere ICS-Tagesdosierung gemäß GINA entspricht oder darüber liegt (siehe Tabelle 3-1).

*Beide Auswertungen: Hochrechnung der hergeleiteten Patientenzahlen im Studienpool auf die deutsche Gesamtbevölkerung*

Grundlage für die Hochrechnung der Ergebnisse der Auswertungen im Studienpool für das Referenzjahr 2015 auf die deutsche Gesamtbevölkerung ist die Gesamtbevölkerungszahl in Deutschland zum 31. Dezember 2014 in Höhe von 81.197.500 [106] und die Größe der GKV-Versichertenpopulation im Jahr 2015 von 70.728.000 [107]. Der Umrechnungsfaktor für die Hochrechnung ist der Quotient aus der Anzahl aller Patienten im Studienpool und der Gesamtbevölkerungszahl ( $81.197.500/3.641.088=22,30$ ). Zusätzlich werden Spannweiten in der Form eines 95%-Konfidenzintervalls (KI) auf Basis einer Binomialverteilung (Clopper-Pearson) angegeben [104].

*Beide Auswertungen: Darstellung der Ergebnisse*

Für das Referenzjahr 2015 werden die prävalenten und inzidenten Fälle in Deutschland inklusive einer demographischen Stratifikation nach Alter und Geschlecht dargestellt. Darstellungen zu anderen Jahren (2012-2014, sowie 2016-2022) beschränken sich auf die Angabe der Prävalenz und Inzidenz in Deutschland insgesamt pro 100.000 Einwohner.



Quelle: [104]

Abbildung 3-3: Prävalenz und Inzidenz des Asthmas (1. Auswertung) und des Asthmas gemäß Stufe 4/5 des GINA-Schemas (2. Auswertung) basierend auf GKV-Routinedaten  
GINA: *Global Initiative for Asthma*; ICS: inhalatives Kortikosteroid; InGef: Institut für angewandte Versorgungsforschung

### **Ergebnisse zu Prävalenz und Inzidenz des Asthmas sowie des Asthmas gemäß Stufe 4/5 des GINA-Schemas in Deutschland basierend auf GKV-Routinedaten**

Für das Jahr 2015 wird basierend auf GKV-Routinedaten eine Prävalenz von 8.347.129 Asthmapatienten (10.280/100.000 Einwohner) ermittelt (Tabelle 3-2, Tabelle 3-3). Im Jahr 2015 erkrankten 1.041.671 Patienten neu bzw. wurden neu diagnostiziert (Inzidenzrate=1.283/100.000 Einwohner) (Tabelle 3-2, Tabelle 3-4). Die Analysen ergeben im selben Jahr bzgl. des Asthmas gemäß Stufe 4/5 des GINA-Schemas, definiert durch eine mindestens mitteldosierte ICS-Erhaltungstherapie, 1.215.190 prävalente (1.497/100.000 Einwohner) bzw. 92.100 inzidente Fälle (113/100.000 Einwohner) (Tabelle 3-2, Tabelle 3-5, Tabelle 3-6). Im Vergleich zu den männlichen Patienten werden unter Frauen in allen Auswertungen insgesamt leicht höhere Fallzahlen registriert. Bezüglich der Altersverteilung des Asthmas gemäß Stufe 4/5 des GINA-Schemas zeigen die Daten, dass ca. 66-70% der jeweiligen Gesamtanzahl der inzidenten bzw. prävalenten Fälle im Jahr 2015 Patienten im Alter zwischen 40 und 80 Jahren betreffen.

#### ***Einordnung der Ergebnisse***

##### *Geschlechter- und Altersverteilung*

Bezüglich der Geschlechter- und Altersverteilung des Asthmas und des Asthmas gemäß Stufe 4/5 des GINA-Schemas bestätigen die Auswertungen der GKV-Routinedaten vorherige Angaben bzgl. geschlechtsspezifischer Unterschiede in der Prävalenz und Inzidenz, sowie einer Häufung der schwereren Fälle ( $\geq$ Stufe 4) bei über 40-Jährigen [99, 100]. Diese leichten Unterschiede werden jedoch bei gültigen Empfehlungen zur Therapie des Asthmas nicht berücksichtigt [1].

##### *Epidemiologie der Grunderkrankung Asthma*

Die basierend auf GKV-Routinedaten für das Referenzjahr 2015 bestimmte Prävalenzrate des Asthmas von 10,3% liegt über den bisherigen für Deutschland verfügbaren Prävalenzangaben: Gemäß der repräsentativen Befragungen des RKI im Rahmen der Studien DEGS1 oder GEDA 2012 liegt die Zwölfmonatsprävalenz des Asthmas bei 5,0-6,3% [99, 100]. Ältere Sekundärdatenanalysen geben eine Spanne von 4,6-6,3% an [101, 102]. Bei einer Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz des Asthmas aus dem repräsentativen Studienpool anhand von ICD-10-GM-Codes können Diagnosefehler als Grund für eine Überschätzung in Betracht gezogen werden. Gemäß Literatur beträgt die Fehldiagnoserate bei der Grunderkrankung Asthma 33% [108-110]. Dabei können Diagnosefehler initial erfolgen oder in der Form, dass eine bereits existente Asthmadignose bestehen bleibt, obwohl eine Spontanremission stattgefunden hat.

### *Anzahl an Patienten mit Asthma gemäß Stufe 4/5 des GINA-Schemas*

Insbesondere sobald eine präzise Definition des schweren Asthmas herangezogen werden soll, bleiben bisherige Angaben zur Epidemiologie des schweren unzureichend kontrollierten Asthmas u.a. aufgrund der Heterogenität der Erkrankung potentiell unsicher [97]. Übliche Schätzungen gehen jedoch davon aus, dass fünf bis zehn Prozent der Asthmatiker unter schwerem Asthma leiden [97]. Laut GINA-Empfehlung ist für epidemiologische Untersuchungen jedoch eine Kategorisierung von Asthmapatienten alleinig auf Basis ihrer Therapiestufe gemäß GINA-Schema, bestimmt anhand von Verschreibungen, einer Einteilung in leichtes, mittelgradiges oder schweres Asthma vorzuziehen [1]. Im Rahmen der 2. Auswertung der GKV-Routinedaten wird daher die Asthmaerkrankung anhand des Verbrauchs an ICS pro Tag kategorisiert und zeigt für das Referenzjahr 2015, dass 14,6% der Asthmatiker (1.215.190/8.347.129 im Jahr 2015, Tabelle 3-2) gemäß Stufe 4/5 des GINA-Schemas mit einer intensivierten Erhaltungstherapie behandelt wurden (mindestens mittlere ICS-Tagesdosierung). Im Vergleich zu den genannten Schätzwerten zu schwerem unzureichend kontrolliertem Asthma ist zu beachten, dass eine Auswertung basierend auf Verschreibung und Verbrauch von ICS keine Aussage darüber erlaubt, ob mit der Behandlung eine Asthmakontrolle erreicht werden kann oder eine unzureichende Asthmakontrolle trotz intensivierter Erhaltungstherapie vorliegt. Zudem kann in keiner der Auswertungen basierend auf GKV-Routinedaten auf Informationen zurückgegriffen werden, um im nächsten Schritt nach noch spezifischeren Unterscheidungen, bspw. bzgl. der Gründe einer unzureichenden Asthmakontrolle oder bzgl. der dem Asthma zugrundeliegenden Entzündungsform, zu selektieren. Erst im Rahmen der Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation basierend auf GKV-Routinedaten (3. Auswertung Abschnitt 3.2.4) erfolgt (i) eine Selektion von Patienten mit einer unzureichenden Asthmakontrolle aus GKV-Routinedaten und (ii) eine weitere Einschränkung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation basierend auf ergänzenden Quellen zur Häufigkeit des eosinophilen Phänotyps.

### **Fazit**

Die durchgeführten GKV-Routinedatenanalysen ermöglichen die Bestimmung von epidemiologischen Kennzahlen des Asthmas und des Asthmas gemäß Stufe 4/5 des GINA-Schemas mit direktem Bezug zum deutschen Versorgungskontext, mit hoher Aktualität, sowie mit der Möglichkeit zusätzlicher Auswertungen bspw. zur Demographie, zu unmittelbarer Vor- und Begleittherapie und zu Komorbiditäten [104]. Methodische Limitationen der Analyse bestehen u.a. durch fehlende Informationen zur weiteren Spezifizierung des Asthmas oder zur Absicherung der Asthmad Diagnose per se. Da die Ergebnisse gut mit bisherigen Angaben zur Epidemiologie des Asthmas vereinbar sind, wird trotz der bestehenden Unsicherheiten nicht von einer bedeutsamen Überschätzung der Fallzahlen ausgegangen. Zur Inzidenz des Asthmas und des Asthmas gemäß Stufe 4/5 des GINA-Schemas waren bis jetzt zudem keine vergleichbar detaillierten Angaben verfügbar. Für die Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland werden die Ergebnisse der hier dargestellten Auswertungen herangezogen. Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird im Abschnitt 3.2.4 durch die Kombination einer ähnlichen Analyse von GKV-Routinedaten mit Angaben aus weiteren Quellen hergeleitet.

Tabelle 3-2: Prävalenz und Inzidenz in der deutschen Gesamtbevölkerung im Referenzjahr 2015

<b>Epidemiologische Kennzahl (Punktwert)</b>	<b>Fälle pro 100.000</b>	<b>Fälle in Deutschland [95%-KI]</b>
<b>Asthma</b>		
Prävalenz	10.280	8.347.129 [8.321.814; 8.372.494]
Inzidenz	1.283	1.041.671 [1.032.306; 1.051.100]
<b>Asthmas gemäß Stufe 4/5 des GINA-Schemas</b>		
Prävalenz	1.497	1.215.190 [1.205.084; 1.225.359]
Inzidenz	113	92.100 [89.314; 94.951]
GINA: <i>Global Initiative for Asthma</i> ; KI: Konfidenzintervall Quelle: [104]		



Tabelle 3-3: Prävalenz des Asthmas im Jahr 2015

Alter in Jahren	Prävalente Fälle in Deutschland [95%-KI]		
	Männlich	Weiblich	Gesamt
0-5	163.551 [159.832; 167.334]	112.305 [109.226; 115.448]	275.855 [271.023; 280.752]
6-17	680.316 [672.735; 687.962]	446.564 [440.417; 452.776]	1.126.881 [1.117.144; 1.136.680]
18-30	576.330 [569.349; 583.375]	586.610 [579.568; 593.717]	1.162.940 [1.153.051; 1.172.892]
31-40	427.141 [421.128; 433.217]	498.457 [491.963; 505.015]	925.598 [916.765; 934.494]
41-50	559.159 [552.282; 566.099]	681.097 [673.511; 688.746]	1.240.256 [1.230.047; 1.250.527]
51-60	560.764 [553.878; 567.714]	740.237 [732.331; 748.207]	1.301.002 [1.290.550; 1.311.516]
61-70	394.069 [388.294; 399.909]	598.563 [591.450; 605.741]	992.633 [983.488; 1.001.840]
71-80	350.940 [345.490; 356.455]	571.513 [564.561; 578.529]	922.454 [913.635; 931.335]
81-90	120.578 [117.387; 123.833]	237.722 [233.236; 242.271]	358.300 [352.792; 363.871]
91-100	9.388 [8.513; 10.329]	31.354 [29.737; 33.037]	40.743 [38.896; 42.654]
>100	112 [36; 260]	357 [204; 579]	468 [290; 716]
<b>Gesamt</b>	<b>3.842.349</b> <b>[3.824.658; 3.860.097]</b>	<b>4.504.780</b> <b>[4.485.706; 4.523.912]</b>	<b>8.347.129</b> <b>[8.321.814; 8.372.494]</b>
<i>davon ≥18</i>	<i>2.998.481</i> <i>[2.982.772; 3.014.251]</i>	<i>3.945.911</i> <i>[3.927.996; 3.963.885]</i>	<i>6.944.393</i> <i>[6.921.084; 6.967.755]</i>
KI: Konfidenzintervall Quelle: [104]			

Tabelle 3-4: Inzidenz des Asthmas im Jahr 2015

Alter in Jahren	Inzidente Fälle in Deutschland [95%-KI]		
	Männlich	Weiblich	Gesamt
0-5	30.886 [29.281; 32.556]	22.390 [21.026; 23.818]	53.276 [51.161; 55.455]
6-17	75.799 [73.273; 78.390]	61.883 [59.603; 64.229]	137.682 [134.272; 141.157]
18-30	69.867 [67.443; 72.356]	80.995 [78.383; 83.671]	150.862 [147.291; 154.497]
31-40	53.298 [51.183; 55.478]	68.351 [65.953; 70.813]	121.648 [118.444; 124.918]
41-50	66.589 [64.223; 69.020]	83.515 [80.863; 86.232]	150.104 [146.542; 153.730]
51-60	69.912 [67.487; 72.401]	89.737 [86.987; 92.551]	159.648 [155.975; 163.386]
61-70	46.006 [44.042; 48.034]	69.086 [66.676; 71.562]	115.092 [111.975; 118.273]
71-80	40.431 [38.591; 42.335]	64.782 [62.449; 67.181]	105.213 [102.234; 108.257]
81-90	15.075 [13.960; 16.255]	27.809 [26.287; 29.396]	42.884 [40.989; 44.844]
91-100	1.115 [828; 1.470]	4.103 [3.532; 4.741]	5.218 [4.571; 5.931]
>100	<112 <sup>a</sup>	<112 <sup>a</sup>	<112 <sup>a</sup>
<b>Gesamt</b>	<b>468.998</b> <b>[462.699; 475.362]</b>	<b>572.673</b> <b>[565.714; 579.695]</b>	<b>1.041.671</b> <b>[1.032.306; 1.051.100]</b>
<i>davon</i> <i>≥18</i>	<i>362.314</i> <i>[356.776; 367.916]</i>	<i>488.400</i> <i>[481.972; 494.892]</i>	<i>850.713</i> <i>[842.242; 859.248]</i>
a: Für Subpopulationen mit <121 Fällen (entspricht <5 Fällen im Studienpool) wurden keine genaueren Angaben gemacht. KI: Konfidenzintervall Quelle: [104]			

Tabelle 3-5: Prävalenz des Asthmas gemäß Stufe 4/5 des GINA-Schemas im Jahr 2015

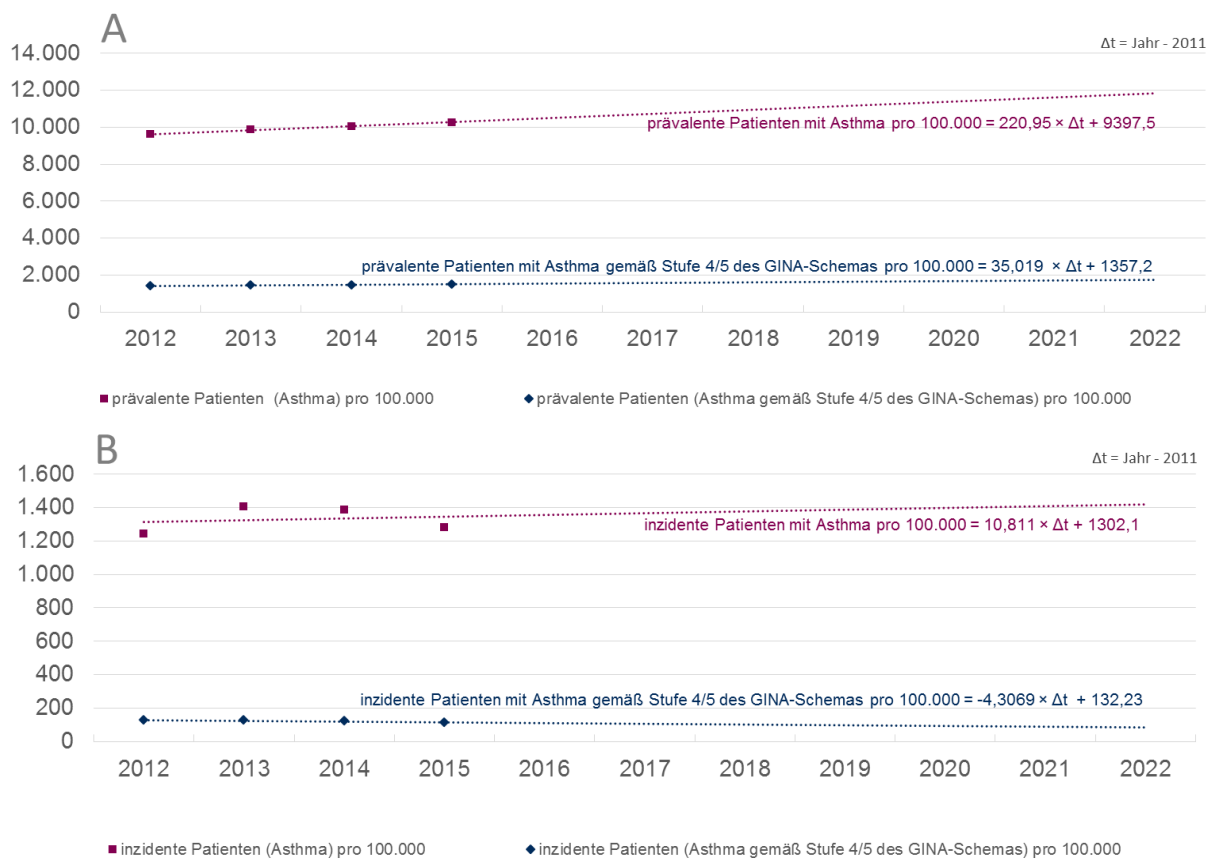
Alter in Jahren	Prävalente Fälle in Deutschland [95%-KI]		
	Männlich	Weiblich	Gesamt
0-5	11.953 [10.962; 13.009]	7.002 [6.249; 7.821]	18.955 [17.702; 20.273]
6-17	54.903 [52.757; 57.115]	30.641 [29.042; 32.304]	85.544 [82.860; 88.293]
18-30	34.543 [32.845; 36.307]	37.375 [35.608; 39.208]	71.919 [69.459; 74.443]
31-40	43.820 [41.904; 45.801]	49.730 [47.688; 51.837]	93.550 [90.742; 96.423]
41-50	74.751 [72.243; 77.324]	95.825 [92.982; 98.732]	170.575 [166.778; 174.437]
51-60	105.458 [102.476; 108.506]	137.682 [134.272; 141.157]	243.141 [238.605; 247.741]
61-70	87.083 [84.374; 89.856]	136.188 [132.796; 139.645]	223.271 [218.925; 227.682]
71-80	84.072 [81.411; 86.798]	137.437 [134.030; 140.909]	221.509 [217.180; 225.903]
81-90	27.853 [26.330; 29.441]	52.584 [50.484; 54.750]	80.437 [77.835; 83.105]
91-100	1.695 [1.335; 2.121]	4.527 [3.926; 5.194]	6.222 [5.513; 6.996]
>100	<112 <sup>a</sup>	<112 <sup>a</sup>	<112 <sup>a</sup>
<b>Gesamt</b>	<b>526.154</b> <b>[519.483; 532.889]</b>	<b>689.036</b> <b>[681.406; 696.729]</b>	<b>1.215.190</b> <b>[1.205.084; 1.225.359]</b>
<i>davon</i> <i>≥18</i>	<i>459.298</i> <i>[453.064; 465.596]</i>	<i>651.393</i> <i>[643.974; 658.876]</i>	<i>1.110.691</i> <i>[1.101.024; 1.120.421]</i>
a: Für Subpopulationen mit <121 Fällen (entspricht <5 Fällen im Studienpool) wurden keine genaueren Angaben gemacht. KI: Konfidenzintervall Quelle: [104]			

Tabelle 3-6: Inzidenz des Asthmas gemäß Stufe 4/5 des GINA-Schemas im Jahr 2015

Alter in Jahren	Inzidente Fälle in Deutschland [95%-KI]		
	Männlich	Weiblich	Gesamt
0-5	2.185 [1.774; 2.663]	1.494 [1.158; 1.897]	3.680 [3.140; 4.286]
6-17	4.192 [3.615; 4.836]	3.724 [3.181; 4.334]	7.917 [7.114; 8.784]
18-30	2.185 [1.774; 2.663]	3.345 [2.831; 3.925]	5.530 [4.864; 6.263]
31-40	2.074 [1.674; 2.541]	4.170 [3.594; 4.813]	6.244 [5.534; 7.020]
41-50	4.683 [4.071; 5.361]	6.935 [6.186; 7.751]	11.618 [10.642; 12.660]
51-60	8.028 [7.220; 8.902]	9.834 [8.938; 10.797]	17.863 [16.647; 19.143]
61-70	6.512 [5.786; 7.303]	9.322 [8.449; 10.259]	15.833 [14.690; 17.042]
71-80	6.400 [5.681; 7.185]	9.834 [8.938; 10.797]	16.235 [15.077; 17.458]
81-90	2.230 [1.814; 2.712]	4.192 [3.615; 4.836]	6.422 [5.702; 7.209]
91-100	156 [63; 322]	602 [397; 876]	758 [525; 1.060]
>100	<112 <sup>a</sup>	<112 <sup>a</sup>	<112 <sup>a</sup>
<b>Gesamt</b>	<b>38.646</b> <b>[36.849; 40.509]</b>	<b>53.454</b> <b>[51.336; 55.637]</b>	<b>92.100</b> <b>[89.314; 94.951]</b>
<i>davon</i> <i>≥18</i>	<i>32.269</i> <i>[30.627; 33.975]</i>	<i>48.236</i> <i>[46.225; 50.312]</i>	<i>80.504</i> <i>[77.901; 83.173]</i>
a: Für Subpopulationen mit <121 Fällen (entspricht <5 Fällen im Studienpool) wurden keine genaueren Angaben gemacht. KI: Konfidenzintervall Quelle: [104]			

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

Anhand der Herleitung der Prävalenz und Inzidenz für die Jahre 2012 bis 2015 (siehe methodisches Vorgehen 1. und 2. Auswertung) ist eine Trendanalyse für die darauffolgenden Jahre möglich. Für die Hochrechnungen der Jahre 2016 bis 2022 werden die Raten der Vorjahre zugrunde gelegt und linear fortgeschrieben (Abbildung 3-4). Die Ergebnisse aus der GKV-Routinedatenanalyse für die Jahre 2012 bis 2015 und die voraussichtlichen Entwicklungen der Prävalenz und Inzidenz bis zum Jahr 2022 sind in Tabelle 3-7 und Tabelle 3-8 dargestellt [104]. Demnach nehmen die Fallzahlen für Asthma geringfügig bis moderat zu. Die Inzidenz des Asthmas gemäß Stufe 4/5 des GINA-Schemas nimmt gemäß hochgerechnetem Trend hingegen ab bzw. stagniert.



Quelle: modifiziert nach Xcenda GmbH (2017) [104]

Abbildung 3-4: Entwicklung der Prävalenz (A) und Inzidenz (B) des Asthmas und des Asthmas gemäß Stufe 4/5 des GINA-Schemas in Deutschland vom Jahr 2012 bis zum Jahr 2022 (pro 100.000 Einwohner)

GINA: *Global Initiative for Asthma*

Tabelle 3-7: Entwicklung der Prävalenz des Asthmas und des Asthmas gemäß Stufe 4/5 des GINA-Schemas in Deutschland bis zum Jahr 2022

Jahr	Asthma	Asthma gemäß Stufe 4/5 des GINA-Schemas
	Prävalenz pro 100.000	
<b>Gemäß Bestimmung auf Basis von GKV-Routinedaten</b>		
2012	9.616	1.390
2013	9.843	1.431
2014	10.061	1.461
2015	10.280	1.497
<b>Daraus abgeleitete, voraussichtliche Entwicklung<sup>a</sup></b>		
2016	10.502	1.532
2017	10.723	1.567
2018	10.944	1.602
2019	11.165	1.637
2020	11.386	1.672
2021	11.607	1.707
2022	11.828	1.742
<p>a: Lineare Fortschreibung auf Basis der Raten der Jahre 2012-2015. Eine Abnahme der Gesamtbevölkerungszahl im großen Maße wurde bei der Trendanalyse nicht berücksichtigt.  GINA: <i>Global Initiative for Asthma</i>; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung  Quelle: [104]</p>		

Tabelle 3-8: Entwicklung der Inzidenz des Asthmas und des Asthmas gemäß Stufe 4/5 des GINA-Schemas in Deutschland bis zum Jahr 2022

Jahr	Asthma	Asthma gemäß Stufe 4/5 des GINA-Schemas
	Inzidenz pro 100.000	
<b>Gemäß Bestimmung auf Basis von GKV-Routinedaten</b>		
2012	1.241	126
2013	1.404	126
2014	1.388	121
2015	1.283	113
<b>Daraus abgeleitete, voraussichtliche Entwicklung<sup>a</sup></b>		
2016	1.356	111
2017	1.367	106
2018	1.378	102
2019	1.389	98
2020	1.399	93
2021	1.410	89
2022	1.421	85
<p>a: Lineare Fortschreibung auf Basis der Raten der Jahre 2012-2015. Eine Abnahme der Gesamtbevölkerungszahl im großen Maße wurde bei der Trendanalyse nicht berücksichtigt.  GINA: <i>Global Initiative for Asthma</i>; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung  Quelle: [104]</p>		

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) <sup>a</sup>	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) <sup>a</sup>
Benralizumab (Fasenra®) als eine <i>Add-On</i> -Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus langwirksamer Beta-Agonisten (LABA) unzureichend kontrolliert ist.	7.843 [7.673; 8.015]	6.831 [6.684; 6.982]
	- 91.483 [89.506; 93.494]	- 79.688 [77.965; 81.439]
a: Angabe der Unsicherheit in Form von 95%-Konfidenzintervallen. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Benralizumab ist als *Add-On*-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz HD ICS plus LABA unzureichend kontrolliert ist, zugelassen [22].



## **Bisherige epidemiologische Angaben zu schwerem unzureichend kontrolliertem eosinophilem Asthma**

### ***Schweres unzureichend kontrolliertes Asthma***

Es wird zwischen schwierig-zu-behandelndem Asthma (kurz: schwieriges Asthma), bei dem eine fehlende Asthmakontrolle aufgrund anderer Faktoren als der Krankheits schwere selbst verursacht wird, und schwerem unzureichend kontrolliertem Asthma, bei dem die fehlende Asthmakontrolle aufgrund der zugrundeliegenden Pathologie einer schweren Form des Asthmas verursacht wird, unterschieden [1, 15, 111-113]. Nicht-krankheitsbedingte Faktoren für den Verlust der Asthmakontrolle sind u.a. fehlende Therapieadhärenz, inkorrekte Inhalationstechnik, unzureichende Vermeidung von Allergenen oder keine Umstellung auf eine gesündere Lebensweise (Raucherentwöhnung, geeignete körperliche Aktivitäten) [1, 14, 111, 112]. Für die westlichen Industrieländer werden Angaben zur Adhärenz der Asthmatherapie in einer Spanne von 12,3-70% gemacht [97, 112-114]. Angaben zur korrekten Inhalationstechnik liegen in einer Spanne von 50-80% [1, 115].

Bei Patienten mit schwierigem Asthma kann zum Teil durch verbesserte Aufklärung und Therapieadhärenz sowie weiterer Maßnahmen eine Asthmakontrolle erreicht werden, sodass diese Patienten nicht Teil der primären Zielpopulation für eine *Add-On*-Erhaltungstherapie mit Benralizumab darstellen [113]. Laut Schätzungen bleibt bei ca. 4% der Asthmatiker eine Asthmaerkrankung unzureichend kontrolliert, obwohl eine angemessene Therapieanpassung gemäß des aktuellen Behandlungsstandards und eine zufriedenstellende Therapieadhärenz vorliegen [1, 111]. Patienten, die eine gesicherte Diagnose mit schwerem unzureichend kontrolliertem Asthma aufweisen und trotz adäquatem Asthmanagement und entsprechender Therapieanpassung unter einer unzureichenden Asthmakontrolle leiden [69, 70, 116] und einen eosinophilen Phänotyp zeigen, liegen demnach im Anwendungsgebiet von Benralizumab [1, 22].

### ***Schweres eosinophiles Asthma***

Unterschiede in der genauen klinischen Definition des eosinophilen Asthmas und fehlende Daten aus deutschen Registern oder vergleichbaren Quellen erschweren eine genaue Eingrenzung der Patienten mit eosinophilem Asthma bzw. mit schwerem unzureichend kontrolliertem eosinophilem Asthma in Deutschland. Obwohl ca. 50% aller Asthmatiker Merkmale einer eosinophilen Entzündung zeigen [25, 117-120], wird bzgl. des schweren eosinophilen Asthmas, je nach genauer Definition der klinischen Diagnoseparameter, ein Anteil von 23-55% der schweren Asthmatiker berichtet [120-122].

## **Aktuelle Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation basierend auf GKV-Routinedaten**

Um bei der Bestimmung der Anzahl der erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz HD ICS plus LABA unzureichend kontrolliert ist, von einer aktuellen und fundierten Grundlage auszugehen, wird ebenso wie zur Bestimmung der Prävalenz der Grunderkrankung auf eine Auswertung von aktuellen GKV-Routinedaten auf Basis der InGef-Forschungsdatenbank zurückgegriffen (siehe Abschnitt 3.2.3) [104].

Auf Grundlage der bereits beschriebenen Stichprobe (1. und 2. Auswertung, Abschnitt 3.2.3) wird zur Bestimmung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation die 3. Auswertung ebenfalls auf Basis von GKV-Routinedaten durchgeführt [104]:

3. Auswertung: Bestimmung der Anzahl an erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz HD ICS plus LABA unzureichend kontrolliert ist, in der deutschen Gesamtbevölkerung (Abbildung 3-5) im Jahr 2015:

Indem

- a) anhand von GKV-Routinedaten

- zu demographischen Merkmalen,
- zur Asthmdiagnose,
- zu Verschreibungen und Verbrauch von bestimmten Asthmamedikationen (Erhaltungstherapie und *Add-On*-Erhaltungstherapie) und
- zu Krankenhausaufenthalten sowie zusätzlichen GKV-Leistungen

die Anzahl der erwachsenen Patienten mit schwer-zu-kontrollierendem Asthma, d.h. mit unzureichender Asthmakontrolle trotz intensivierter Erhaltungstherapie im betrachteten Zeitraum, im Studienpool bestimmt wird

und, nach einer Hochrechnung dieser Patientenzahlen auf die deutsche Gesamtbevölkerung,

- b) bereits veröffentlichte Angaben mit bestmöglicher Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

- zum Anteil der Patienten mit schwerem unzureichend kontrolliertem Asthma unter Berücksichtigung von Therapieadhärenz und korrekter Inhalationstechnik und
- zum Anteil der Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma

herangezogen werden, um die Zielpopulation in Form einer Spanne herzuleiten.

Nachfolgend wird das methodische Vorgehen bei der Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation gemäß des zu bewertenden Anwendungsgebiets im Referenzjahr 2015 in der deutschen Gesamtbevölkerung im Detail dargestellt [104].

### ***Methodisches Vorgehen***

#### *3. Auswertung: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation*

Zur Bestimmung der Anzahl der erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz HD ICS plus LABA unzureichend kontrolliert ist, wird das Abrechnungsjahr 2015 als Referenzjahr bestimmt. Da für diese Analyse nicht zwischen prävalenten und inzidenten Fällen unterschieden werden muss, wird die Datengrundlage in Bezug auf den Umfang der zugrundeliegenden Stichprobengröße im Vergleich zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der Grunderkrankung Asthma verbessert, indem kein Vorbeobachtungszeitraum berücksichtigt wird und somit mehr Patienten berücksichtigt werden können. Es werden spezifische Kriterien herangezogen, um die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation schrittweise herzuleiten (Abbildung 3-5, Tabelle 3-10) [104].

1. Zur Bestimmung der Patienten mit Asthma werden nur die Versicherten eingeschlossen, die im Referenzjahr 2015 eine Asthmdiagnose erhalten haben. Dabei werden die Versicherten anhand einer stationären Haupt- oder Nebendiagnose oder anhand einer ambulant gesicherten Diagnose mittels der bereits aufgeführten ICD-10-GM-Codes (siehe 1. Auswertung in Abschnitt 3.2.3) alters- und geschlechtsspezifisch identifiziert.
2. Patienten unter 18 Jahren werden ausgeschlossen (Stichtag: 31. Dezember 2015).
3. Patienten ohne eine LABA-Therapie werden ausgeschlossen, d.h. im Weiteren werden nur Datensätze von Patienten mit Verschreibung im Referenzjahr 2015 für mindestens ein LABA-Präparat (gemäß des Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen-(ATC)-Codes) berücksichtigt.
4. Patienten ohne mindestens eine mitteldosierte ICS-Therapie werden ausgeschlossen, d.h. im Weiteren werden nur Datensätze von Patienten berücksichtigt, für die im Referenzjahr 2015 mindestens ein Intervall liegt, in dem die zwischen zwei ICS-Verschreibungen für den Patienten berechnete durchschnittliche ICS-Tagesdosierung einer mindestens mittleren ICS-Tagesdosierung gemäß GINA entspricht (siehe Tabelle 3-1).

5. Patienten ohne eine *Add-On*-Erhaltungstherapie oder ohne eine Asthmaexazerbation werden ausgeschlossen, d.h. im Weiteren werden nur Datensätze von Patienten berücksichtigt, für die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:
- zusätzliche Verschreibung (gemäß ATC-Code) von
    - Tiotropium,
    - OCS oder anderen systemischen Kortikosteroiden in Form von Präparaten, die für eine Asthmabehandlung in Deutschland zugelassen sind (zusätzliche Beachtung der Pharmazentralnummer (PZN))
  - oder
  - Omalizumab,
  - Abrechnung einer Hospitalisierung mit Hauptdiagnose Asthma (gemäß ICD-10-GM-Code),
  - Besuch der Notfallaufnahme gemäß Kodierung nach dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM-Ziffer) und eine Asthmadiagnose (ICD-10-GM-Code) im selben Quartal.
6. Nur Patienten mit mindestens HD ICS werden eingeschlossen, bzw. genauer nur Patienten, bei denen in mindestens einem Intervall zwischen zwei ICS-Verschreibungen direkt vor der Verschreibung einer der oben genannten *Add-On*-Erhaltungstherapien bzw. direkt vor dem Auftreten einer Asthmaexazerbation, eine durchschnittliche ICS-Tagesdosierung berechnet wurde, die einer hohen ICS-Tagesdosierung gemäß GINA entspricht (siehe Tabelle 3-1).

Die bis zu diesem Schritt anhand von GKV-Routinedaten hergeleitete Population entspricht den erwachsenen Patienten mit schwer-zu-kontrollierendem Asthma, d.h. mit unzureichender Asthmakontrolle trotz intensivierter Erhaltungstherapie, im Studienpool im Jahr 2015 [104].

7. Diese Population wird auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet. Umrechnungsfaktor für die Hochrechnung ist der Quotient aus der Anzahl aller Patienten im Studienpool und der Gesamtbevölkerungszahl (zum 31. Dezember 2014) ( $81.197.500/3.961.429=20,50$ ) [106]. Der Unterschied im Vergleich zum Umrechnungsfaktor der 1. und 2. Analyse (vgl. Abschnitt 3.2.3) kommt dabei dadurch zu Stande, dass kein Vorbeobachtungszeitraum berücksichtigt wird.

In den abschließenden Schritten der Herleitung zur Anzahl der erwachsenen Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung im Jahr 2015 mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz HD ICS plus LABA unzureichend kontrolliert ist, werden Angaben weiterer Quellen herangezogen. Hierdurch werden für diese Population relevante Patientenanteile gemäß dem betrachteten Anwendungsgebiet berücksichtigt:

8. 20,5-100% der Patienten mit schwer-zu-kontrollierendem Asthma können unter Berücksichtigung von Therapieadhärenz und korrekter Inhalationstechnik als tatsächlich unzureichend kontrolliert trotz intensivierter Erhaltungstherapie im Sinne der Definition des schweren unzureichend kontrollierten Asthmas klassifiziert werden.
9. 23-55% der Patienten mit schwerem unzureichend kontrolliertem Asthma weisen, je nach genauer Definition der klinischen Diagnoseparameter, ein eosinophiles Asthma auf.

*Gründe für das Heranziehen weiterer Quellen zu relevanten Patientenanteilen*

Genauere Diagnoseergebnisse, bspw. Laborergebnisse zu Eosinophilenzahlen im peripheren Blut oder induziertem Sputum, sowie Aspekte der Anamnese, bspw. Informationen zur Therapieadhärenz oder korrekten Inhalationstechnik, können der Forschungsdatenbank nicht entnommen werden. Aufgrund dieser Einschränkungen wird die Auswertung der GKV-Routinedaten für die Herleitung der Zielpopulation durch Angaben aus weiteren Quellen ergänzt. Dazu wurden unter Berücksichtigung von Aktualität und Übertragbarkeit folgende Publikationen aus den jeweils im Folgenden genannten Gründen als bestmögliche Quellen identifiziert und für die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation herangezogen [111, 120, 121].

### Anteil der Patienten mit schwerem unzureichend kontrolliertem Asthma (weitere Quellen)

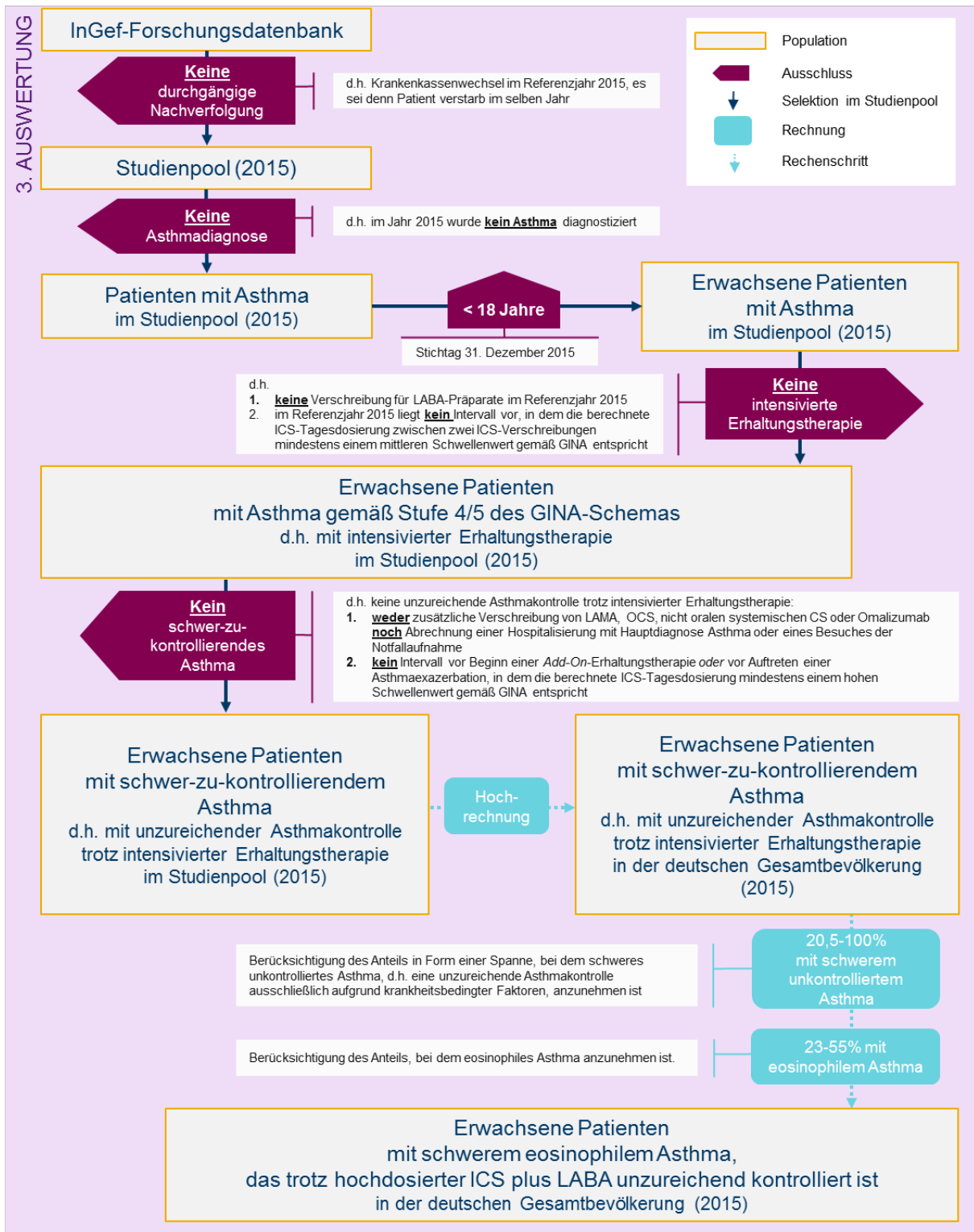
Die Bedeutung von Therapieadhärenz, korrekter Inhalationstechnik und weiteren Maßnahmen des Asthmamanagements wird in Leitlinien und Veröffentlichungen durch Fachgesellschaften adressiert (siehe Abschnitt 3.2.3). In einer niederländischen Studie wurde die relative Prävalenz zwischen schwer-zu-kontrollierendem Asthma und schwerem unzureichend kontrolliertem Asthma basierend auf Verschreibungsdaten und Fragebogenerhebungen bestimmt [111]. Die Ergebnisse dieser Studie können aufgrund einer zu Deutschland ähnlichen Versorgungssituation (gesetzliche Krankenversicherung, einfach zugängliche Gesundheitsversorgung, allgemein verfügbare Medikamente) und Populationsstruktur (europäisches Nachbarland, vergleichbare demographische Grunddaten) sowie den methodischen Ähnlichkeiten der Analysen (basierend auf Sekundärdaten zu Verschreibungen von Asthmamedikationen wie ICS und LABA) herangezogen werden, um aus der Population der Patienten mit schwer-zu-kontrollierendem Asthma den Anteil an Patienten mit schwerem unzureichend kontrolliertem Asthma, d.h. einem schweren Asthma, bei dem die Erkrankungsschwere der unmittelbare Grund für eine unzureichende Asthmakontrolle ist, abzuleiten. Es ist zu beachten, dass im klinischen Alltag und im Rahmen der Therapiefreiheit auch Patienten mit schwierigem Asthma, bei denen die Beseitigung von nicht krankheitsbedingten Faktoren angegangen wird, zumindest zeitweise eine *Add-On*-Erhaltungstherapie erhalten können. Um einer Unterschätzung der Patientenzahlen gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet entgegenzusteuern, wird die Angabe gemäß Hekking et al. (2015) nur zur Berechnung eines unteren Grenzwertes herangezogen und die Gesamtanzahl der Patienten mit schwer-zu-kontrollierendem Asthma als oberer Grenzwert festgelegt [111].

### Anteil der Patienten mit eosinophilem Asthma (weitere Quellen)

In einer belgischen Studie wurde der Anteil an Patienten mit eosinophilem Asthma anhand von Daten eines Asthmaregisters bestimmt [121]. Die Ergebnisse dieser Studie zum Anteil der Patienten mit eosinophilem Asthma wurden bereits im Rahmen einer Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet des schweren eosinophilen Asthmas herangezogen und als bestmögliche Quelle für diese Angabe identifiziert [122]. Trotz Anmerkung zur Unklarheit einer Übertragbarkeit der Daten auf Deutschland, wurde die darauf basierende Herleitung der Prävalenzzahlen vom G-BA und vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als nachvollziehbar angesehen und im Rahmen des weiteren Bewertungsprozesses bis hin zur Berechnung der Kosten berücksichtigt [37, 123]. In der Studie wurden verschiedene Definitionen eines eosinophilen Asthmas anhand von Bestimmungen der Eosinophilenzahlen im peripheren Blut oder im induzierten Sputum beachtet. Gemäß der Registerauswertung zeigen 23-55% der Patienten mit schwerem unzureichend kontrolliertem Asthma einen eosinophilen Phänotyp [121]. Ergebnisse einer retrospektiven Feldstudie derselben Arbeitsgruppe bestätigen die obere Grenze dieser Spanne und erklären dies damit, dass in einer nicht selektierten Studienpopulation, höhere Patientenanteile mit schwerem eosinophilem Asthma identifiziert werden, als in einer kontrollierten klinischen Studie [120].

*Darstellung der Ergebnisse*

Das methodische Vorgehen der Selektion und Berechnung der Zielpopulation in Deutschland wird zur Nachvollziehbarkeit in Tabelle 3-10 schrittweise und mit Ergebnissen für relevante Zwischenpopulationen dargestellt. Anhand der Größe der GKV-Versichertenpopulation im Jahr 2015 wird aus der Zielpopulation in der deutschen Gesamtbevölkerung die Anzahl der GKV-versicherten Patienten in der Zielpopulation berechnet ( $70.728.000/81.197.500=87,11\%$ ) (Tabelle 3-9) [104, 106, 107]. Die Darstellung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2015 in Deutschland und in der GKV erfolgt in Form einer Spanne. Es werden 95%-KI auf Basis einer Binomialverteilung (Clopper-Pearson) angegeben.



Quelle: [104, 111, 121]

Abbildung 3-5: Bestimmung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2015 basierend auf GKV-Routinedaten und weiteren Quellen

CS: Kortikosteroid; GINA: *Global Initiative for Asthma*; ICS: inhalatives Kortikosteroid; InGef: Institut für angewandte Versorgungsforschung; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; OCS: orales Kortikosteroid



### **Ergebnisse zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation basierend auf GKV-Routinedaten**

Die geschätzte Anzahl der erwachsenen Patienten im Jahr 2015 in Deutschland mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz HD ICS plus LABA unzureichend kontrolliert ist, liegt bei 7.843-91.483. Dies entspricht ca. 10-113 Patienten pro 100.000 Einwohner (Tabelle 3-9). Bei einem Anteil von 87,11% GKV-versicherter Patienten in Deutschland ist demnach davon auszugehen, dass 6.831-79.688 GKV-versicherte Patienten zur Zielpopulation Benralizumabs gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet zu zählen sind [104]. In der Versorgungsrealität wird eine Behandlung mit Benralizumab jedoch vorrangig für die Patienten infrage kommen, die bereits zusätzlich zu HD ICS und LABA ggf. eine Therapie mit LAMA (Tiotropium) und/oder eine OCS-Erhaltungstherapie erhalten [104]. Somit ist die rechnerische Anzahl von Patienten in der Zielpopulation gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet in der Versorgungsrealität als die Höchstgrenze zu definieren.

#### ***Einordnung der Ergebnisse***

Die basierend auf GKV-Routinedaten bestimmte Anzahl an Patienten in der Zielpopulation gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet von 6.831-79.688 liegt in derselben Größenordnung von Patientenzahlen, die für bereits zugelassene und durch den G-BA bewertete *Add-On*-Erhaltungstherapien bei schwerem eosinophilem Asthma angegeben wurden [122, 124]. In den zu gewissen Teilen mit der Indikation von Benralizumab übereinstimmenden Anwendungsgebieten von Reslizumab und Mepolizumab wurden sowohl Angaben von 4.800-12.000 GKV-Patienten, als auch von 16.000-100.000 GKV-Patienten vom IQWiG als nachvollziehbar angesehen und jeweils im Rahmen der weiteren Bewertungsprozesse durch den G-BA berücksichtigt [37, 64, 123, 125]. Zusätzlich dazu, dass die Größenordnung der bestimmten Patientenzahlen bereits von IQWiG und G-BA akzeptiert wurde, wird die Aussagekraft der für dieses Dossier hergeleiteten Zielpopulationsgröße durch eine fundierte und aktuelle Datengrundlage mit direktem Bezug zum deutschen Versorgungskontext in Form von GKV-Routinedaten gestärkt [104].

Tabelle 3-10: Schrittweise Selektion und Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Deutschland im Jahr 2015

#	Selektion/Rechnung	Resultierende Population	Anzahl an Patienten [95%-KI]
0.	Ausschluss: keine durchgängige Verfolgung im Jahr 2015	Studienpool	3.961.429
1.	Ausschluss: keine Asthmediagnose	Patienten mit Asthma im Studienpool	290.937 [289.920; 291.956]
2.	Ausschluss: <18 Jahre alt	Erwachsene Patienten mit Asthma im Studienpool	242.693 [241.758; 243.630]
3.	Ausschluss: keine LABA-Therapie		95.219 [94.622; 95.818]
4.	Ausschluss: keine mittlere oder hohe ICS-Tagesdosierung	Erwachsene Patienten mit Asthma gemäß Stufe 4/5 des GINA-Schemas, d.h. mit intensivierter Erhaltungstherapie im Studienpool	43.328 [42.923; 43.736]
5.	Ausschluss: keine <i>Add-On</i> -Erhaltungstherapie oder keine Asthmaexazerbation		16.408 [16.158; 16.660]
6.	Ausschluss: keine hohe ICS-Tagesdosierung direkt vor <i>Add-On</i> -Erhaltungstherapie oder direkt vor Asthmaexazerbation	Erwachsene Patienten mit schwer-zu-kontrollierendem Asthma, d.h. mit unzureichender Asthmakontrolle trotz intensivierter Erhaltungstherapie im Studienpool	8.115 [7.940; 8.293]
7.	Rechnung: Faktor von 20,5 <sup>a</sup> um vom Studienpool auf die dts. Gesamtbevölkerung zu extrapolieren	Erwachsene Patienten mit schwer-zu-kontrollierendem Asthma, d.h. mit unzureichender Asthmakontrolle trotz intensivierter Erhaltungstherapie in der deutschen Gesamtbevölkerung	166.333 [162.737; 169.989]
8.	Rechnung: Anteil mit schwerem unzureichend kontrolliertem Asthma von 20,5 <sup>b</sup> -100%	Erwachsene Patienten mit <u>schwerem unzureichend kontrolliertem</u> Asthma trotz intensivierter Erhaltungstherapie in der deutschen Gesamtbevölkerung	34.098 [33.361; 34.848] - 166.333 [162.737; 169.989]
9.	Rechnung: Anteil mit eosinophilem Asthma von 23-55% <sup>c</sup>	<b>Zielpopulation in Deutschland:</b> Erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus langwirksamer Beta-Agonisten (LABA) unzureichend kontrolliert ist, in der deutschen Gesamtbevölkerung (gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet)	7.843 [7.673; 8.015] - 91.483 [89.506; 93.494]

a: Quotient aus der Anzahl aller Patienten im Studienpool und der Gesamtbevölkerungszahl zum 31. Dezember 2014 (81.197.500/3.961.429=20,50).  
b: untere Grenze gemäß Hekking et al. 2015.  
c: gemäß Schleich et al. 2014.

GINA: *Global Initiative for Asthma*; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; ICS: inhalatives Kortikosteroid;  
KI: Konfidenzintervall

Quelle: [104, 106, 107, 111, 121]

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV <sup>a</sup>
Benralizumab	Gesamte Zielpopulation	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	6.831 [6.684; 6.982] - 79.688 [77.965; 81.439]

a: Angabe der Unsicherheit in Form von 95%-Konfidenzintervallen.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit einem therapeutischen Zusatznutzen ergibt sich aus den Angaben zur Zielpopulation gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet. Aufgrund der Beschreibung des Zusatznutzens und der Angabe der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in Modul 4A, Abschnitt 4.4.3, wurde der Zusatznutzen von Benralizumab für die in Tabelle 3-11 genannte Patientengruppe bestimmt. Aufgrund der Konsistenz der Ergebnisse über die Subgruppen hinweg, ist der Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Es wurde medizinisch-wissenschaftliche Fachliteratur herangezogen. Zudem wurden international und national anerkannte Leitlinien konsultiert. Spezifische Informationen zu einzelnen Wirkstoffen wurden den jeweiligen aktuellen Fachinformationen und in medizinischen Datenbanken verfügbaren Übersichtsarbeiten entnommen.

Zur Erstellung der Abschnitte 3.2.3 bis 3.2.5 wurden epidemiologische Daten der Erkrankung und Stadien der Erkrankung in Deutschland durch Auswertungen von GKV-Routinedaten in der InGef-Forschungsdatenbank bestimmt [104]. Zur Identifikation weiterer relevanter Quellen zur Epidemiologie im deutschen Versorgungskontext wurde am 17. November 2017 eine orientierende bibliografische Recherche durchgeführt.

Zur Hochrechnung der Zielpopulation und der Berechnung des Anteils von GKV-Patienten an der Zielpopulation wurden Daten des Statistischen Bundesamtes zur deutschen Gesamtbevölkerung sowie Informationen des Bundesministeriums für Gesundheit zum Versichertenstatus in der GKV (Kennzahlen und Faustformeln GKV Stand: Juli 2017) verwendet [106, 107].

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2017.
2. Lommatzsch M, Virchow JC. Severe asthma: definition, diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int. 2014;111(50):847-55.
3. Tran TN, Khattry DB, Ke X, Ward CK, Gossage D. High blood eosinophil count is associated with more frequent asthma attacks in asthma patients. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2014;113(1):19-24.
4. Zeiger RS, Schatz M, Li Q, Chen W, Khattry DB, Gossage D, et al. High Blood Eosinophil Count Is a Risk Factor for Future Asthma Exacerbations in Adult Persistent Asthma. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2014;2(6):741-50.e4.
5. Pascual RM, Peters SP. Airway remodeling contributes to the progressive loss of lung function in asthma: an overview. J Allergy Clin Immunol. 2005;116(3):477-86.
6. Price D, Fletcher M, van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey. NPJ Prim Care Respir Med. 2014;24:14009.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Asthma; 2017. Adresse: <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/asthma.htm>. Aufgerufen am: 26.07.2017.
8. Gullach AJ, Risgaard B, Lynge TH, Jabbari R, Glinge C, Haunso S, et al. Sudden death in young persons with uncontrolled asthma—a nationwide cohort study in Denmark. BMC Pulm Med. 2015;15:35.
9. Manson SC, Brown RE, Cerulli A, Vidaurre CF. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. Respir Med. 2009;103(7):975-94.
10. Lefebvre P, Duh MS, Lafeuille MH, Gozalo L, Desai U, Robitaille MN, et al. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. J Allergy Clin Immunol. 2015;136(6):1488-95.
11. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung 2. Auflage Version 5 (zuletzt geändert: August 2013). 2009.

12. Buhl R, Bals R, Baur X, Berdel D, Criée C-P, Gappa M, et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. AWMF online: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) und Deutsche Atemwegsliga e.V. und unter Beteiligung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. und der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie. 2017.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2015-B-158 Benralizumab/ 2015-B-159 Tralokinumab. 2016.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von Strukturierten Behandlungsprogrammen nach §137f Abs. 2 SGB V (DMP-Richtlinie/DMP-RL). 2017.
15. Bel EH, Sousa A, Fleming L, Bush A, Chung KF, Versnel J, et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax*. 2011;66(10):910-7.
16. Gauthier M, Ray A, Wenzel SE. Evolving Concepts of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(6):660-8.
17. Novartis Pharma GmbH (Novartis). Fachinformation Xolair® 75 mg Injektionslösung (Stand: September 2016). 2016.
18. Westerhof GA, Korevaar DA, Amelink M, de Nijs SB, de Groot JC, Wang J, et al. Biomarkers to identify sputum eosinophilia in different adult asthma phenotypes. *Eur Respir J*. 2015;46(3):688-96.
19. Pavord ID, Bafadhel M. Exhaled nitric oxide and blood eosinophilia: independent markers of preventable risk. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(4):828-9.
20. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK). Fachinformation Nucala® 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Stand: Februar 2017). 2017.
21. Teva Pharmaceuticals Limited (Teva). Fachinformation CINQAERO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: April 2017). 2017.
22. AstraZeneca GmbH (AstraZeneca). Fachinformation Fasenra® (Stand: Januar 2018). 2018.
23. Garcia G, Taille C, Laveneziana P, Bourdin A, Chanez P, Humbert M. Anti-interleukin-5 therapy in severe asthma. *Eur Respir Rev*. 2013;22(129):251-7.
24. Schleich FN, Manise M, Sele J, Henket M, Seidel L, Louis R. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. *BMC Pulmonary Medicine*. 2013;13(1).
25. Zhang JY, Wenzel SE. Tissue and BAL based biomarkers in asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007;27(4):623-32; vi.

26. Patterson MF, Borish L, Kennedy JL. The past, present, and future of monoclonal antibodies to IL-5 and eosinophilic asthma: a review. *J Asthma Allergy*. 2015;8:125-34.
27. Brusselle G, Bracke K. Targeting immune pathways for therapy in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11 Suppl 5:S322-8.
28. de Groot JC, Ten Brinke A, Bel EH. Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins. *ERJ Open Res*. 2015;1(1).
29. Hospers JJ, Schouten JP, Weiss ST, Postma DS, Rijcken B. Eosinophilia Is Associated with Increased All-Cause Mortality after a Follow-Up of 30 Years in a General Population Sample. *Epidemiology*. 2000;11(3):261-8.
30. Talini D, Novelli F, Bacci E, Bartoli M, Cianchetti S, Costa F, et al. Sputum eosinophilia is a determinant of FEV<sub>1</sub> decline in occupational asthma: results of an observational study. *BMJ Open*. 2015;5(1):e005748.
31. Price D, Wilson AM, Chisholm A, Rigazio A, Burden A, Thomas M, et al. Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. *J Asthma Allergy*. 2016;9:1-12.
32. Myers J, Bly C, Smolen H. Systematic Literature Review on the Burden of Illness Associated with Severe Uncontrolled Asthma (GINA Step 4 and 5). 6.1 ed: AstraZeneca (AstraZeneca). 2017.
33. Custovic A, Johnston SL, Pavord I, Gaga M, Fabbri L, Bel EH, et al. EAACI position statement on asthma exacerbations and severe asthma. *Allergy*. 2013;68(12):1520-31.
34. Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N, et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy*. 2011;66(5):671-8.
35. Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Engl J Med*. 2017;377(10):965-76.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses – hier: Wirkstoff Reslizumab. 2017.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe – zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Reslizumab. 2017.
38. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2017.

39. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2016;388(10056):2128-41.
40. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta_2$ -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2016;388(10056):2115-27.
41. ratiopharm GmbH (ratiopharm). Fachinformation Prednisolon-ratiopharm<sup>®</sup> 5 mg / 50 mg Tabletten (Stand: August 2017). 2017.
42. ratiopharm GmbH (ratiopharm). Fachinformation Prednison-ratiopharm<sup>®</sup> 5 mg Tabletten (Stand: August 2017). 2017.
43. Barnes PJ, Adcock IM. How do corticosteroids work in asthma? *Ann Intern Med*. 2003;139(5 Pt 1):359-70.
44. Walsh LJ. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Thorax*. 2001;56(4):279-84.
45. Dean BB, Calimlim BM, Kindermann SL, Khandker RK, Tinkelman D. The impact of uncontrolled asthma on absenteeism and health-related quality of life. *J Asthma*. 2009;46(9):861-6.
46. Iribarren C, Tolstykh IV, Miller MK, Sobel E, Eisner MD. Adult asthma and risk of coronary heart disease, cerebrovascular disease, and heart failure: a prospective study of 2 matched cohorts. *Am J Epidemiol*. 2012;176(11):1014-24.
47. Hyland ME, Whalley B, Jones RC, Masoli M. A qualitative study of the impact of severe asthma and its treatment showing that treatment burden is neglected in existing asthma assessment scales. *Qual Life Res*. 2015;24(3):631-9.
48. Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2013;9(1):30.
49. Barnes PJ. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):636-45.
50. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Bekanntmachung [1926 A] eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Omalizumab. 2010.



51. Hamelmann E, Cieslewicz G, Schwarze J, Ishizuka T, Joetham A, Heusser C, et al. Anti-interleukin 5 But Not Anti-IgE Prevents Airway Inflammation and Airway Hyperresponsiveness. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999;160(3):934-41.
52. Mukherjee M, Sehmi R, Nair P. Anti-IL5 therapy for asthma and beyond. *World Allergy Organization Journal*. 2014;7(1):32.
53. Shen ZJ, Malter JS. Determinants of eosinophil survival and apoptotic cell death. *Apoptosis*. 2015;20(2):224-34.
54. Casciano J, Krishnan JA, Small MB, Buck PO, Gopalan G, Li C, et al. Burden of asthma with elevated blood eosinophil levels. *BMC Pulmonary Medicine*. 2016;16(1).
55. de Groot JC, Storm H, Amelink M, de Nijs SB, Eichhorn E, Reitsma BH, et al. Clinical profile of patients with adult-onset eosinophilic asthma. *ERJ Open Research*. 2016;2(2):00100-2015.
56. Busse WW. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma–Summary Report 2007. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007;120(5):S94-S138.
57. Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(1):9-22.
58. Straumann A, Conus S, Grzonka P, Kita H, Kephart G, Bussmann C, et al. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Gut*. 2009;59(01):21-30.
59. Fulkerson PC, Rothenberg ME. Targeting eosinophils in allergy, inflammation and beyond. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2013;12(2):117-29.
60. Haldar P, Brightling CE, Singapuri A, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, et al. Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: a 12-month follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):921-3.
61. Legrand F, Klion AD. Biologic therapies targeting eosinophils: current status and future prospects. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(2):167-74.
62. Menzella F, Lusuardi M, Galeone C, Taddei S, Zucchi L. Profile of anti-IL-5 mAb mepolizumab in the treatment of severe refractory asthma and hypereosinophilic diseases. *J Asthma Allergy*. 2015;8:105-14.
63. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1189-97.

64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe – zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Mepolizumab. 2016.
65. Amelink M, Hashimoto S, Spinhoven P, Pasma HR, Sterk PJ, Bel EH, et al. Anxiety, depression and personality traits in severe, prednisone-dependent asthma. *Respiratory Medicine*. 2014;108(3):438-44.
66. Zazzali JL, Broder MS, Omachi TA, Chang E, Sun GH, Raimundo K. Risk of corticosteroid-related adverse events in asthma patients with high oral corticosteroid use. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36(4):268-74.
67. World Health Organization (WHO). Adherence to long-term therapies: evidence for action. 2003.
68. Izbicki G, Grosman A, Weiler Z, Shulimzon T, Laxer U, Fink G. National asthma observational survey of severe asthmatics in Israel: the no-air study. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2012;8(1):8.
69. Zeiger RS, Schatz M, Chen W, Li Q, Khatry DB, Tran TN. Adherent uncontrolled adult persistent asthma: Characteristics and asthma outcomes. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2015;3(6):986-90.e2.
70. Chastek B, Korrer S, Nagar SP, Albers F, Yancey S, Ortega H, et al. Economic Burden of Illness Among Patients with Severe Asthma in a Managed Care Setting. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2016;22(7):848-61.
71. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJH, Pauwels RA, et al. Can Guideline-defined Asthma Control Be Achieved? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004;170(8):836-44.
72. Kui SL, How CH, Koh J. PILL Series. The 'problematic' asthma patient. *Singapore Med J*. 2015;56(7):368-71.
73. Baiardini I, Sicuro F, Balbi F, Canonica GW, Braido F. Psychological aspects in asthma: do psychological factors affect asthma management? *Asthma Res Pract*. 2015;1:7.
74. Shrimanker R, Pavord ID. Interleukin-5 Inhibitors for Severe Asthma: Rationale and Future Outlook. *BioDrugs*. 2017;31(2):93-103.
75. Ivanova JI, Bergman R, Birnbaum HG, Colice GL, Silverman RA, McLaurin K. Effect of asthma exacerbations on health care costs among asthmatic patients with moderate and severe persistent asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;129(5):1229-35.
76. Leggett JJ, Johnston BT, Mills M, Gamble J, Heaney LG. Prevalence of Gastroesophageal Reflux in Difficult Asthma. *Chest*. 2005;127(4):1227-31.

77. Gamble J, Stevenson M, McClean E, Heaney LG. The Prevalence of Nonadherence in Difficult Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009;180(9):817-22.
78. Brusselle G, Michils A, Louis R, Dupont L, Van de Maele B, Delobbe A, et al. “Real-life” effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respiratory Medicine*. 2009;103(11):1633-42.
79. Amelink M, de Groot JC, de Nijs SB, Lutter R, Zwinderman AH, Sterk PJ, et al. Severe adult-onset asthma: A distinct phenotype. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;132(2):336-41.
80. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and Exacerbations of Refractory Eosinophilic Asthma. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(10):973-84.
81. Tajiri T, Niimi A, Matsumoto H, Ito I, Oguma T, Otsuka K, et al. Comprehensive efficacy of omalizumab for severe refractory asthma: a time-series observational study. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2014;113(4):470-5.e2.
82. Quirce S, Plaza V, Picado C, Vennera M, Casafont J. Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(6):466-71.
83. Xu X, O'Quinn S, Hirsch I, Gopalan G, editors. Asthma Symptom Improvements With Benralizumab Are Associated With Improvements in Activity Functions and Health-Related Quality of Life for Patients With Severe, Uncontrolled Asthma: Results of Pooled Phase III Benralizumab Studies. American Thoracic Society International Conference, ATS 2017 United States. 2017.
84. Fernandes AGO, Souza-Machado C, Coelho RCP, Franco PA, Esquivel RM, Souza-Machado A, et al. Risk factors for death in patients with severe asthma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2014;40(4):364-72.
85. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, Peng L, Andersson CK, Damschroder MM, et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(6):1344-53 e2.
86. Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, Leigh R, Olivenstein R, Katial R, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1086-96 e5.
87. Pham TH, Damera G, Newbold P, Ranade K. Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. *Respir Med*. 2016;111:21-9.
88. Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, Pizzichini E, Kuna P, Busse WW, et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2014;2(11):879-90.

89. AstraZeneca GmbH (AstraZeneca). Post-hoc Analyses for the German value dossier – Asthma Exacerbation Tables. 2017.
90. AstraZeneca GmbH (AstraZeneca). Post-hoc Analyses for the German value dossier – ACQ-5 and ACQ-6 Tables. 2017.
91. AstraZeneca GmbH (AstraZeneca). Post-hoc Analyses for the German value dossier – Asthma Symptom Tables. 2017.
92. AstraZeneca GmbH (AstraZeneca). Post-hoc Analyses for the German value dossier – AQLQ Tables. 2017.
93. AstraZeneca GmbH (AstraZeneca). Post-hoc Analyses for the German value dossier – PGIC Tables. 2017.
94. AstraZeneca GmbH (AstraZeneca). Post-hoc Analyses for the German value dossier – OCS-Reduction Tables. 2017.
95. Ferguson G, Mansur AH, Jacobs JS, editors. Functionality, reliability and performance of an accessoriesed pre-filled syringe with home-administered subcutaneous benralizumab for adult patients with severe asthma. American Thoracic Society (ATS) International Conference. 2017.
96. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health*. 2012;12:204.
97. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343-73.
98. Thelen J, Kirsch N, Hoebel J. Gesundheit in Europa – Daten des Gesundheitsmonitorings der EU GBE kompakt: Robert Koch-Institut (RKI). 2012.
99. Robert Koch Institut (RKI). Asthma bronchiale - Faktenblatt zu GEDA 2012: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2012«. 2015.
100. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland : Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013;56(5-6):698-706.
101. Hasford J, Uricher J, Tauscher M, Bramlage P, Virchow JC. Persistence with asthma treatment is low in Germany especially for controller medication - a population based study of 483,051 patients. *Allergy*. 2010;65(3):347-54.
102. Stock S, Redaelli M, Luengen M, Wendland G, Civello D, Lauterbach KW. Asthma: prevalence and cost of illness. *Eur Respir J*. 2005;25(1):47-53.

103. Pritzkeleit R, Beske F, Katalinic A. Erkrankungszahlen in der Pneumologie – eine Projektion bis 2060. *Pneumologie*. 2010;64(9):535-40.
104. Xcenda GmbH (Xcenda). Analyse der Prävalenz und Inzidenz von Patienten mit schwerem Asthma anhand von GKV-Routinedaten zur Unterstützung des Modul 3 einer frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Xcenda GmbH. 2017.
105. Andersohn F, Walker J. Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25(1):106-9.
106. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung und Erwerbstätigkeit – Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. 2016.
107. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln. 2017.
108. Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM, Ainslie M, Gupta S, Lemiere C, et al. Reevaluation of Diagnosis in Adults With Physician-Diagnosed Asthma. *JAMA*. 2017;317(3):269-79.
109. Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP, McIvor RA, Fitzgerald JM, Hernandez P, et al. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *CMAJ*. 2008;179(11):1121-31.
110. [www.aerzteblatt.de](http://www.aerzteblatt.de). Asthma: Jeder dritte erwachsene Patient benötigt keine Medikamente [aerzteblatt.de](http://www.aerzteblatt.de); 2017. Adresse: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/72578/Asthma-Jeder-dritte-erwachsene-Patient-benoetigt-keine-Medikamente>. Aufgerufen am: 08.08.2017.
111. Hekking PP, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):896-902.
112. Chung KF. Clinical management of severe therapy-resistant asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2017;11(5):395-402.
113. Barczok M. So unterscheiden Sie schweres und schwieriges Asthma. *MMW Fortschr Med*. 2016;158(10):73-4.
114. Jobin MS, Moisan J, Bolduc Y, Dorval E, Boulet LP, Gregoire JP. Factors associated with the appropriate use of asthma drugs. *Can Respir J*. 2011;18(2):97-104.
115. Hämmerlein A, Müller U, Schulz M. Pharmacist-led intervention study to improve inhalation technique in asthma and COPD patients. *J Eval Clin Pract*. 2011;17(1):61-70.
116. Sadatsafavi M, Lynd L, Marra C, Carleton B, Tan WC, Sullivan S, et al. Direct Health Care Costs Associated with Asthma in British Columbia. *Canadian Respiratory Journal*. 2010;17(2):74-80.

117. Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax*. 2002;57(7):643-8.
118. Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(1):101-8.
119. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibbs RL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(3):1001-8.
120. Schleich FN, Chevremont A, Paulus V, Henket M, Manise M, Seidel L, et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. *Eur Respir J*. 2014;44(1):97-108.
121. Schleich F, Brusselle G, Louis R, Vandenplas O, Michils A, Pilette C, et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med*. 2014;108(12):1723-32.
122. TEVA GmbH (TEVA). Modul 3 A – Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Reslizumab (CINQAERO®). 2017.
123. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Reslizumab (Asthma) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2017.
124. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK). Modul 3 A – Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Mepolizumab (Incruse®). 2016.
125. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Mepolizumab (Asthma) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2016.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-19 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-9 bis 3-19 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe in Tabelle 3-12 bezieht sich auf die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Zielpopulation der erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz HD ICS plus LABA unzureichend kontrolliert ist [1]. Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Benralizumab		alle 8 Wochen 1-mal täglich	6-7 <sup>a</sup>	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b><i>Hochdosierte inhalatives Kortikosteroid (HD ICS)<sup>b</sup></i></b>				
Beclometason (Dosieraerosol mit Norfluran) >400 µg/Tag <sup>c</sup>	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich 2-mal täglich	kontinuierlich	365
Budesonid >800 µg/Tag <sup>c</sup>		kontinuierlich 2-mal täglich	kontinuierlich	365
Ciclesonid >320 µg/Tag <sup>c</sup>		kontinuierlich 2-mal täglich	kontinuierlich	365
Fluticason (Propionat) >500 µg/Tag <sup>c</sup>		kontinuierlich 2-mal täglich	kontinuierlich	365
Mometason >440 µg/Tag <sup>c</sup>		kontinuierlich 2-mal täglich	kontinuierlich	365
<b><i>Langwirksamer Beta-Agonist (LABA)<sup>b</sup></i></b>				
Bambuterol	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich 1-mal täglich	kontinuierlich	365
Clenbuterol		kontinuierlich 2-mal täglich	kontinuierlich	365
Formoterol		kontinuierlich 2-mal täglich	kontinuierlich	365
Salmeterol		kontinuierlich 2-mal täglich	kontinuierlich	365
<b><i>Hochdosierte ICS in fixer Kombination mit einem langwirksamen Beta-Agonisten (HD ICS/LABA)<sup>b</sup></i></b>				
Beclometason   Formoterol (Dosieraerosol mit Norfluran) >400 µg ICS/Tag <sup>c</sup>	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich 2-mal täglich	kontinuierlich	365
Budesonid   Formoterol >800 µg ICS/Tag <sup>c</sup>		kontinuierlich 2-mal täglich	kontinuierlich	365
Fluticason (Propionat)   Formoterol >500 µg ICS/Tag <sup>c</sup>		kontinuierlich 2-mal täglich	kontinuierlich	365
Fluticason (Propionat)   Salmeterol >500 µg ICS/Tag <sup>c</sup>		kontinuierlich 2-mal täglich	kontinuierlich	365



Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Fluticason (Furoat)   Vilanterol ≥200 µg ICS/Tag <sup>c</sup>		kontinuierlich 1-mal täglich	kontinuierlich	365
<b>Orales Kortikosteroid (OCS)<sup>d</sup></b>				
Prednisolon	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich 1-mal täglich	kontinuierlich	365
Prednison		kontinuierlich 1-mal täglich	kontinuierlich	365
<b>Langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist (LAMA)<sup>d</sup></b>				
Tiotropium	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich 1-mal täglich	kontinuierlich	365
<b>Anti-IgE-Antikörper (anti-IgE-mAB)<sup>d</sup></b>				
Omalizumab	Gesamte Zielpopulation	alle 2 oder 4 Wochen 1-mal täglich	13 oder 26	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Mit einem Behandlungsabstand von 8 Wochen finden pro Patient pro Jahr durchschnittlich 6,5 Behandlungen (52/8) bzw. im jahresweisen Wechsel 6 oder 7 Behandlungen statt. Die <i>Run-In</i>-Phase mit kürzerem Abstand zwischen den ersten drei Behandlungen (4 Wochen) bedingt eine höhere Anzahl an Behandlungen nur im ersten Behandlungsjahr (8 Behandlungen). Um dem langfristigen Einsatz von Benralizumab als Erhaltungstherapie Rechnung zu tragen, wird zur Berechnung von Verbrauch und Kosten die Spanne von 6-7 Behandlungen pro Patient pro Jahr herangezogen.</p> <p>b: Zweckmäßige Vergleichstherapie ist die patientenindividuelle Therapieanpassung durch zusätzliche Gabe von mindestens einer der <i>Add-On</i>-Erhaltungstherapien OCS, LAMA (Tiotropium) oder anti-IgE-mAB (vgl. Abschnitt 3.1.1).</p> <p>c: Schwellenwert für eine hohe ICS-Tagesdosierung gemäß GINA.</p> <p>d: <i>Add-On</i>-Erhaltungstherapie (Stufe 5) gemäß GINA.</p> <p>anti-IgE-mAB: Anti-IgE-Antikörper; GINA: <i>Global Initiative for Asthma</i>; HD: hochdosiert; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; OCS: orales Kortikosteroid; µg: Mikrogramm</p> <p>Quelle: [1-23]</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### ***Benralizumab***

Gemäß Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Benralizumab im betrachteten Anwendungsgebiet zu Beginn der Behandlung alle vier Wochen und nach der dritten Verabreichung alle acht Wochen [1]. Die Dauer einer einzelnen Behandlung liegt unter einem Tag. Die *Run-In*-Phase mit kürzerem Abstand zwischen den ersten drei Verabreichungen (vier Wochen) bedingt eine höhere Anzahl an Behandlungen nur im ersten Behandlungsjahr (acht Behandlungen). Um dem langfristigen Einsatz von Benralizumab als Erhaltungstherapie Rechnung zu tragen, wird zur Berechnung von Verbrauch und Kosten die Spanne von sechs bis sieben Behandlungen pro Patient pro Jahr herangezogen. Die durchschnittliche Anzahl liegt bei  $52 \text{ Wochen} / 8 \text{ Wochen} = 6,5$  Behandlungen.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Hochdosiertes inhalatives Kortikosteroid (HD ICS)***

Gemäß der jeweilig relevanten Fachinformation wird die Tagesdosis an Beclometason, Budesonid, Ciclesonid, Fluticason und Mometason, im betrachteten Anwendungsgebiet auf zwei Gaben täglich aufgeteilt. Eine Einschränkung hinsichtlich der Behandlungsdauer liegt bei keinem der ICS vor, sodass jeweils eine kontinuierliche Behandlung mit einer Dauer von 365 Tagen pro Jahr berücksichtigt wird [1-8].

#### ***Langwirksamer Beta-Agonist (LABA)***

Gemäß der jeweilig relevanten Fachinformation wird die Tagesdosis an Clenbuterol, Formoterol und Salmeterol im betrachteten Anwendungsgebiet auf zwei Gaben täglich aufgeteilt. Im Falle von Bambuterol wird die Tagesdosis laut Fachinformation in Form einer einzelnen Gabe eingenommen. Das LABA Clenbuterol kann auch im Rahmen einer fixen Kombination mit dem Schleimlöser Ambroxol eingesetzt werden. Da eine Gabe von Clenbuterol in fixer Kombination mit Ambroxol nicht wirtschaftlicher ist als eine Verabreichung von Clenbuterol im Monopräparat, werden Verbrauch und Kosten von Clenbuterol | Ambroxol im Folgenden nicht berücksichtigt. Eine Einschränkung hinsichtlich der Behandlungsdauer liegt bei keinem der LABA vor, sodass jeweils eine kontinuierliche Behandlung mit einer Dauer von 365 Tagen pro Jahr berücksichtigt wird [9-12].

***Hochdosiertes ICS in fixer Kombination mit einem langwirksamen Beta-Agonisten (HD ICS/LABA)***

Gemäß der jeweilig relevanten Fachinformation wird die Tagesdosis an Beclometason in Kombination mit Formoterol, Budesonid in Kombination mit Formoterol, Fluticason in Kombination mit Formoterol oder Fluticason in Kombination mit Salmeterol im betrachteten Anwendungsgebiet auf zwei Gaben täglich aufgeteilt. Im Falle von Fluticason in Kombination mit Vilanterol wird die Tagesdosis laut Fachinformation in Form einer einzelnen Gabe eingenommen. Eine Einschränkung hinsichtlich der Behandlungsdauer liegt bei keinem der ICS/LABA-Kombinationspräparate vor, sodass jeweils eine kontinuierliche Behandlung mit einer Dauer von 365 Tagen pro Jahr berücksichtigt wird [13-18].

***Orales Kortikosteroid (OCS)***

Der Großteil der Patienten im betrachteten Anwendungsgebiet erhält als OCS Prednison oder Prednisolon, weshalb im Folgenden nur für diese Wirkstoffe Verbrauch und Kosten berechnet werden. Gemäß der jeweilig relevanten Fachinformation wird die Tagesdosis an Prednison oder Prednisolon im betrachteten Anwendungsgebiet frühmorgens in Form einer einzigen Gabe täglich eingenommen. Eine Einschränkung hinsichtlich der Behandlungsdauer liegt bei keinem der OCS vor, sodass jeweils eine kontinuierliche Behandlung mit einer Dauer von 365 Tagen pro Jahr berücksichtigt wird [19, 20].

***Langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist (LAMA)***

Gemäß der Fachinformation wird die Tagesdosis an Tiotropiumbromid in Form einer einzelnen Gabe bestehend aus zwei Hüben eingenommen. Eine Einschränkung hinsichtlich der Behandlungsdauer liegt nicht vor, sodass eine kontinuierliche Behandlung mit einer Dauer von 365 Tagen pro Jahr berücksichtigt wird [21].

***Anti-IgE-Antikörper (anti-IgE-mAB)***

Gemäß Fachinformation erfolgt die Gabe von Omalizumab im betrachteten Anwendungsgebiet durch eine subkutane Injektion. Der Behandlungsabstand hängt vom initial gemessenen IgE-Basiswert sowie dem Körpergewicht ab und liegt bei zwei oder vier Wochen. Es ergibt sich eine Spanne von 13 bis 26 Behandlungen pro Patient pro Jahr [22].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Benralizumab	Gesamte Zielpopulation	alle 8 Wochen 1-mal täglich <sup>a</sup>	6-7 <sup>a</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Hochdosierte inhalatives Kortikosteroid (HD ICS)</b>			
Beclometason (Dosieraerosol mit Norfluran) >400 µg/Tag <sup>b</sup>	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich 2-mal täglich	365
Budesonid >800 µg/Tag <sup>b</sup>		kontinuierlich 2-mal täglich	365
Ciclesonid >320 µg/Tag <sup>b</sup>		kontinuierlich 2-mal täglich	365
Fluticason (Propionat) >500 µg/Tag <sup>b</sup>		kontinuierlich 2-mal täglich	365
Mometason >440 µg/Tag <sup>b</sup>		kontinuierlich 2-mal täglich	365
<b>Langwirksamer Beta-Agonist (LABA)</b>			
Bambuterol	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich 1-mal täglich	365
Clenbuterol		kontinuierlich 2-mal täglich	365
Formoterol		kontinuierlich 2-mal täglich	365
Salmeterol		kontinuierlich 2-mal täglich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Hochdosiertes ICS in fixer Kombination mit einem langwirksamen Beta-Agonisten (HD ICS/LABA)</b>			
Beclometason   Formoterol (Dosieraerosol mit Norfluran) >400 µg ICS/Tag <sup>b</sup>	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich 2-mal täglich	365
Budesonid   Formoterol >800 µg ICS/Tag <sup>b</sup>		kontinuierlich 2-mal täglich	365
Fluticason (Propionat)   Formoterol >500 µg ICS/Tag <sup>b</sup>		kontinuierlich 2-mal täglich	365
Fluticason (Propionat)   Salmeterol >500 µg ICS/Tag <sup>b</sup>		kontinuierlich 2-mal täglich	365
Fluticason (Furoat)   Vilanterol ≥200 µg ICS/Tag <sup>b</sup>		kontinuierlich 1-mal täglich	365
<b>Orales Kortikosteroid (OCS)</b>			
Prednisolon	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich 1-mal täglich	365
Prednison		kontinuierlich 1-mal täglich	365
<b>Langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist (LAMA)</b>			
Tiotropium	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich 1-mal täglich	365
<b>Anti-IgE-Antikörper (anti-IgE-mAB)</b>			
Omalizumab	Gesamte Zielpopulation	alle 2-4 Wochen 1-mal täglich	13 oder 26
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Mit einem Behandlungsabstand von 8 Wochen finden pro Patient pro Jahr durchschnittlich 6,5 Behandlungen (52/8) bzw. im jahresweisen Wechsel 6 oder 7 Behandlungen statt. Die <i>Run-In</i>-Phase mit kürzerem Abstand zwischen den ersten drei Behandlungen (4 Wochen) bedingt eine höhere Anzahl an Behandlungen nur im ersten Behandlungsjahr (8 Behandlungen). Um dem langfristigen Einsatz von Benralizumab als Erhaltungstherapie Rechnung zu tragen, wird zur Berechnung von Verbrauch und Kosten die Spanne von 6-7 Behandlungen pro Patient pro Jahr berücksichtigt.</p> <p>b: Schwellenwert für eine hohe ICS-Tagesdosierung gemäß GINA.</p> <p>anti-IgE-mAB: Anti-IgE-Antikörper; GINA: <i>Global Initiative for Asthma</i>; HD: hochdosiert; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; OCS: orales Kortikosteroid; µg: Mikrogramm</p> <p>Quelle: [1-23]</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Benralizumab				
<i>Benralizumab, 30 mg, (FASENRA®)</i>	Gesamte Zielpopulation	<b>Min.:<sup>a</sup></b>		
		6	1 Injektionslösung à 30 mg =30 mg	6 Tage × 1 Gabe/Tag × 30 mg/Gabe =180 mg (6 Injektionslösungen in Fertigspritze)
		<b>Max.:<sup>a</sup></b>		
		7	1 Injektionslösung à 30 mg =30 mg	7 Tage × 1 Gabe/Tag × 30 mg/Gabe =210 mg (7 Injektionslösungen in Fertigspritze)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Hochdosiertes inhalatives Kortikosteroid (HD ICS)</b>				
Beclometason (Dosieraerosol mit Norfluran) >400 µg/Tag <sup>b</sup>				
<i>Beclometasondi-propionat, wasserfreies 0,25 mg (BECLOMETASON-RATIOPHARM®)</i>	Gesamte Zielpopulation	365	<b>Min.:</b>	
			1 Hub Dosieraerosol à 0,25 mg =0,25 mg	365 Tage × 2 Gaben/Tag × 0,25 mg/Gabe =182,5 mg (730 Hübe Dosieraerosol)
			<b>Max.:</b>	
			2 Hübe Dosieraerosol à 0,25 mg =0,5 mg	365 Tage × 2 Gaben/Tag × 0,5 mg/Gabe =365 mg (1.460 Hübe Dosieraerosol)
Budesonid >800 µg/Tag <sup>b</sup>				
<i>Budesonid 0,4 mg (NOVOPULMON® NOVOLIZER®)</i>  <i>Budesonid 0,8 mg (CYCLOCAPS® CYCLOHALER®)</i>	Gesamte Zielpopulation	365	<b>Min.:</b>	
			1,5 Pulverinhalationen à 0,4 mg =0,6 mg	365 Tage × 2 Gaben/Tag × 0,6 mg/Gabe =438 mg (1.095 Pulverinhalationen)
			<b>Max.:</b>	
			1 Pulverinhalation à 0,8 mg =0,8 mg	365 Tage × 2 Gaben/Tag × 0,8 mg/Gabe =584 mg (730 Pulverinhalationen)
Ciclesonid >320 µg/Tag <sup>b</sup>				
<i>Ciclesonid 160 µg (ALVESCO®)</i>	Gesamte Zielpopulation	365	<b>Min.:</b>	
			1,5 Hübe Dosieraerosol à 0,16 mg =0,24 mg	365 Tage × 2 Gaben/Tag × 0,24 mg/Gabe =175,2 mg (1.095 Hübe Dosieraerosol)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			<b>Max.:</b>	
			2 Hübe Dosieraerosol à 0,16 mg <b>=0,32 mg</b>	365 Tage × 2 Gaben/Tag × 0,32 mg/Gabe <b>=233,6 mg</b> (1.460 Hübe Dosieraerosol)
Fluticason (Propionat) >500 µg/Tag <sup>b</sup>				
<i>Fluticason 17-propionat 0,25 mg (FLUTIDE®)</i>	Gesamte Zielpopulation	365	<b>Min.:</b>	
			2 Hübe Dosieraerosol à 0,25 mg <b>=0,5 mg</b>	365 Tage × 2 Gaben/Tag × 0,5 mg/Gabe <b>=365 mg</b> (1.460 Hübe Dosieraerosol)
<i>Fluticason 17-propionat 0,5 mg (FLUTIDE® FORTE DISKUS®)</i>			<b>Max.:</b>	
			2 Pulverinhalationen à 0,5 mg <b>=1 mg</b>	365 Tage × 2 Gaben/Tag × 1 mg/Gabe <b>=730 mg</b> (1.460 Pulverinhalationen)
Mometason >440 µg/Tag <sup>b</sup>				
<i>Mometason furoat 0,4 mg (ASMANEX® TWISTHALER®)</i>	Gesamte Zielpopulation	365	1 Pulverinhalation à 0,4 mg <b>=0,4 mg</b>	365 Tage × 2 Gaben/Tag × 0,4 mg/Gabe <b>=292 mg</b> (730 Pulverinhalationen)
<b>Langwirksamer Beta-Agonist (LABA)</b>				
Bambuterol				
<i>Bambuterol hydrochlorid 10 mg (BAMBEC®)</i>	Gesamte Zielpopulation	365	<b>Min.:</b>	
			1 Tablette à 10 mg <b>=10 mg</b>	365 Tage × 1 Gabe/Tag × 10 mg/Gabe <b>=3.650 mg</b> (365 Tabletten)
			<b>Max.:</b>	
			2 Tabletten à 10 mg <b>=20 mg</b>	365 Tage × 1 Gabe/Tag × 20 mg/Gabe <b>=7.300 mg</b> (730 Tabletten)



Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Clenbuterol				
<i>Clenbuterol hydrochlorid 0,02 mg (SPIROPENT®)</i>	Gesamte Zielpopulation	365	<b>Min.:</b>	
			0,5 Tabletten à 0,02 mg =0,01 mg	365 Tage × 2 Gaben/Tag × 0,01 mg/Gabe =7,3 mg (365 Tabletten)
			<b>Max.:</b>	
			1 Tablette à 0,02 mg =0,02 mg	365 Tage × 2 Gaben/Tag × 0,02 mg/Gabe =14,6 mg (730 Tabletten)
Formoterol				
<i>Formoterol hemifumarat-1-Wasser 12 µg (OXIS® TURBOHALER®)</i>	Gesamte Zielpopulation	365	<b>Min.:</b>	
			1 Pulverinhalation à 0,012 mg =0,012 mg	365 Tage × 2 Gaben/Tag × 0,012 mg/Gabe =8,76 mg (730 Pulverinhalationen)
			<b>Max.:</b>	
			2 Pulverinhalation à 0,012 mg =0,024 mg	365 Tage × 2 Gaben/Tag × 0,024 mg/Gabe =17,52 mg (1.460 Pulverinhalationen)
Salmeterol				
<i>Salmeterol xinafoat 50 µg (SEREVENT® DISKUS®)</i>	Gesamte Zielpopulation	365	<b>Min.:</b>	
			1 Pulverinhalation à 0,05 mg =0,05 mg	365 Tage × 2 Gaben/Tag × 0,05 mg/Gabe =36,5 mg (730 Pulverinhalationen)
			<b>Max.:</b>	
			2 Pulverinhalationen à 0,05 mg =0,1 mg	365 Tage × 2 Gaben/Tag × 0,1 mg/Gabe =73 mg (1.460 Pulverinhalationen)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Hochdosiertes ICS in fixer Kombination mit einem langwirksamen Beta-Agonisten (HD ICS/LABA)</b>				
Beclometasondipropionat   Formoterol (Dosieraerosol mit Norfluran) >400 µg ICS/Tag <sup>b</sup>				
<i>Beclometasondipropionat, wasserfreies 200 µg   Formoterol hemifumarat-1-Wasser 6 µg (INUVAIR®)</i>	Gesamte Zielpopulation	365	<b>Min.:</b>	
			1,5 Hübe Dosieraerosol à 0,2   0,006 mg =0,3   0,009 mg	365 Tage × 2 Gaben/Tag × 0,3   0,009 mg/Gabe =219   6,57 mg (1.095 Hübe Dosieraerosol)
			<b>Max.:</b>	
			2 Hübe Dosieraerosol à 0,2   0,006 mg =0,4   0,012 mg	365 Tage × 2 Gaben/Tag × 0,4   0,012 mg/Gabe =292   8,76 mg (1.460 Hübe Dosieraerosol)
Budesonid   Formoterol >800 µg ICS/Tag <sup>b</sup>				
<i>Budesonid 400 µg   Formoterol hemifumarat-1-Wasser 12 µg (SYMBICORT® TURBOHALER®)</i>	Gesamte Zielpopulation	365	<b>Min.:</b>	
			1,5 Pulverinhalationen à 0,4   0,012 mg =0,6   0,018 mg	365 Tage × 2 Gaben/Tag × 0,6   0,018 mg/Gabe =438   13,14 mg (1.095 Pulverinhalationen)
			<b>Max.:</b>	
			2 Pulverinhalationen à 0,4   0,012 mg =0,8   0,024 mg	365 Tage × 2 Gaben/Tag × 0,8   0,024 mg/Gabe =584   17,52 mg (1.460 Pulverinhalationen)
Fluticason (Propionat)   Formoterol >500 µg ICS/Tag <sup>b</sup>				
<i>Fluticason 17-propionat 250 µg   Formoterol hemifumarat-1-Wasser 10 µg (FLUTIFORM®)</i>	Gesamte Zielpopulation	365	<b>Min.:</b>	
			1,5 Hübe Dosieraerosol à 0,25   0,01 mg =0,375   0,015 mg	365 Tage × 2 Gaben/Tag × 0,375   0,015 mg/Gabe =273,75   10,95 mg (1.095 Hübe Dosieraerosol)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			<b>Max.:</b>	
			2 Hübe Dosieraerosol à 0,25   0,01 mg <b>=0,5   0,02 mg</b>	365 Tage × 2 Gaben/Tag × 0,5   0,02 mg/Gabe <b>=365   14,6 mg</b> (1.460 Hübe Dosieraerosol)
Fluticason (Propionat)   Salmeterol >500 µg ICS/Tag <sup>b</sup>				
<i>Fluticason 17-propionat</i> 250 µg   <i>Salmeterol xinafoat</i> 25 µg ( <i>AIRFLUSAL</i> <sup>®</sup> )	Gesamte Zielpopulation	365	<b>Min.:</b>	
			1,5 Pulverinhalationen à 0,25   0,025 mg <b>=0,375   0,038 mg</b>	365 Tage × 2 Gaben/Tag × 0,375   0,038 mg/Gabe <b>=273,75   27,38 mg</b> (1.095 Pulverinhalationen)
<i>Fluticason 17-propionat</i> 500 µg   <i>Salmeterol xinafoat</i> 50 µg ( <i>ATMADISC</i> <sup>®</sup> <i>DISKUS</i> <sup>®</sup> )	Gesamte Zielpopulation	365	<b>Max.:</b>	
			1 Pulverinhalation à 0,5   0,05 mg <b>=0,5   0,05 mg</b>	365 Tage × 2 Gaben/Tag × 0,5   0,05 mg/Gabe <b>=365   36,5 mg</b> (730 Pulverinhalationen)
Fluticason (Furoat)   Vilanterol ≥200 µg ICS/Tag <sup>b</sup>				
<i>Fluticason furoat</i> 200 µg   <i>Vilanterol trifenatat</i> 25 µg ( <i>RELVAR</i> <sup>®</sup> <i>ELLIPTA</i> <sup>®</sup> )	Gesamte Zielpopulation	365	1 Pulverinhalation à 0,2   0,025 mg <b>=0,2   0,025 mg</b>	365 Tage × 1 Gabe/Tag × 0,2   0,025 mg/Gabe <b>=73   9,13 mg</b> (365 Pulverinhalationen)
<b>Orales Kortikosteroid (OCS)</b>				
Prednisolon				
<i>Prednisolon</i> 5 mg ( <i>PREDNISOLON-RATIOPHARM</i> <sup>®</sup> ) bzw. <i>Prednisolon</i> 10 mg ( <i>GALEN</i> <sup>®</sup> )	Gesamte Zielpopulation	365	<b>Min.:</b>	
			1 Tablette à 5 mg <b>=5 mg</b>	365 Tage × 1 Gabe/Tag × 5 mg/Gabe <b>=1.825 mg</b> (365 Tabletten)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			<b>Max.:</b>	
			1 Tablette à 5 mg + 1 Tablette à 10 mg <b>=15 mg</b>	365 Tage × 1 Gaben/Tag × 15 mg/Gabe <b>=5.475 mg</b> (365 Tabletten (5 mg) + 365 Tabletten (10 mg))
<b>Prednison</b>				
<i>Prednison 5 mg (PREDNISON-RATIOPHARM®)</i> bzw. <i>Prednison 10 mg (GALEN®)</i>	Gesamte Zielpopulation	365	<b>Min.:</b>	
			1 Tablette à 5 mg <b>=5 mg</b>	365 Tage × 1 Gabe/Tag × 5 mg/Gabe <b>=1.825 mg</b> (365 Tabletten)
			<b>Max.:</b>	
			1 Tablette à 5 mg + 1 Tablette à 10 mg <b>=15 mg</b>	365 Tage × 1 Gaben/Tag × 15 mg/Gabe <b>=5.475 mg</b> (365 Tabletten (5 mg) + 365 Tabletten (10 mg))
<b>Langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist (LAMA)</b>				
<b>Tiotropium</b>				
<i>Tiotropium bromid-1-Wasser 2,5 µg (SPIRIVA® RESPIMAT®)</i>	Gesamte Zielpopulation	365	2 Hübe Dosieraerosol à 0,0025 mg <b>=0,005 mg</b>	365 Tage × 1 Gabe/Tag × 0,005 mg/Gabe <b>=1,825 mg</b> (730 Hübe Dosieraerosol)
<b>Anti-IgE-Antikörper (anti-IgE-mAB)</b>				
<b>Omalizumab</b>				
<i>Omalizumab 75 mg (XOLAIR®)</i>	Gesamte Zielpopulation	<b>Min.:</b>		
		13	1 Injektionslösung à 75 mg <b>=75 mg</b>	13 Tage × 1 Gabe/Tag × 75 mg/Gabe <b>=975 mg</b> (13 Injektionslösungen in Fertigspritze)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Omalizumab 150 mg (XOLAIR®)</i>		<b>Max.:</b>		
		26	4 Injektionslösungen à 150 mg <b>=600 mg</b>	26 Tage × 1 Gabe/Tag × 600 mg/Gabe <b>=15.600 mg</b> (104 Injektionslösungen in Fertigspritze)

a: Mit einem Behandlungsabstand von 8 Wochen finden pro Patient pro Jahr durchschnittlich 6,5 Behandlungen (52/8) bzw. im jahresweisen Wechsel 6 oder 7 Behandlungen statt. Die *Run-In*-Phase mit kürzerem Abstand zwischen den ersten drei Behandlungen (4 Wochen) bedingt eine höhere Anzahl an Behandlungen nur im ersten Behandlungsjahr (8 Behandlungen). Um dem langfristigen Einsatz von Benralizumab als Erhaltungstherapie Rechnung zu tragen, wird zur Berechnung von Verbrauch und Kosten die Spanne von 6-7 Behandlungen pro Patient pro Jahr berücksichtigt.

b: Schwellenwert für eine hohe ICS-Tagesdosierung gemäß GINA.

anti-IgE-mAB: Anti-IgE-Antikörper; GINA: *Global Initiative for Asthma*; HD: hochdosiert; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; Max.: Maximum; Min.: Minimum; OCS: orales Kortikosteroid

Quelle: [1-24]

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe in Tabelle 3-14 bezieht sich auf die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Zielpopulation der erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus langwirksamer Beta-Agonisten (LABA) unzureichend kontrolliert ist. Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### ***Benralizumab***

Gemäß Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Benralizumab mit einer Dosierung von 30 mg pro Gabe. Bei sechs bis sieben Behandlungstagen pro Patient und Jahr ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch in der Spanne von 180-210 mg pro Patient. Dies entspricht sechs bis sieben Injektionslösungen in einer Fertigspritze [1].

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### *Hochdosiertes inhalatives Kortikosteroid (HD ICS)*

Bei der Berechnung des Jahresverbrauches der aufgeführten hochdosierten ICS im betrachteten Anwendungsgebiet wird in allen Fällen eine kontinuierliche Behandlung über 365 Tage pro Patient und Jahr zugrunde gelegt. Es werden die Schwellenwerte für eine hohe Tagesdosis gemäß GINA (Tabelle 3-1) sowie Angaben zur Tageshöchstdosis gemäß relevanter Fachinformationen berücksichtigt. Bei der Auswahl des Präparates bzgl. Wirkstoffmenge pro Einheit und herangezogene Packungsgröße wird sowohl auf einfache Handhabung, d.h. unter anderem die Vermeidung eines Wechsels zwischen unterschiedlichen Inhalationsgeräten, als auch auf die Wirtschaftlichkeit geachtet.

#### *Beclometason*

Wird der Wirkstoff Beclometason als Dosieraerosol verabreicht, so kann eine geringere Partikelgröße und ein geringerer Verbrauch im Vergleich zur Applikation als Inhalationspulver erzielt werden. Der Schwellenwert zur Hochdosierung liegt daher für den Wirkstoff Beclometasondipropionat als Dosieraerosol mit Norfluran als Treibmittel bei >400 µg pro Behandlungstag. Dieser Schwellenwert wird bei zweimal täglicher Gabe von jeweils einem Hub des Präparates „*Beclometasondipropionat, wasserfreies 0,25 mg (BECLOMETASON-RATIOPHARM®)*“ überschritten. In der Fachinformation wird als Tageshöchstdosis die zweimal tägliche Gabe von zwei Hüben des Präparates „*Beclometasondipropionat, wasserfreies 0,25 mg (BECLOMETASON-RATIOPHARM®)*“ angegeben [2].

Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 182,5-365 mg bzw. 730-1.460 Hüben Dosieraerosol des Präparates „*Beclometasondipropionat, wasserfreies 0,25 mg (BECLOMETASON-RATIOPHARM®)*“.

#### *Budesonid*

Der Schwellenwert zur Hochdosierung liegt für den Wirkstoff Budesonid bei >800 µg pro Behandlungstag. Dieser Schwellenwert wird bei täglich insgesamt drei Pulverinhalationen des Präparates „*Budesonid 0,4 mg (NOVOPULMON® NOVOLIZER®)*“ überschritten. Laut Fachinformation sind diese auf zwei Gaben aufzuteilen (im Durchschnitt 1,5 Pulverinhalationen/Gabe). Als Tageshöchstdosis für den Wirkstoff wird 1,6 mg angegeben, was einer zweimal täglichen Gabe einer Pulverinhalation des Präparates „*Budesonid 0,8 mg (CYCLOCAPS® CYCLOHALER®)*“ entspricht [3, 4].

Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von mindestens 438 mg bzw. 1.095 Pulverinhalationen „*Budesonid 0,4 mg (NOVOPULMON® NOVOLIZER®)*“ und von höchstens 584 mg bzw. 730 Pulverinhalationen „*Budesonid 0,8 mg (CYCLOCAPS® CYCLOHALER®)*“.

### *Ciclesonid*

Der Schwellenwert zur Hochdosierung liegt für den Wirkstoff Ciclesonid bei >320 µg pro Behandlungstag. Dieser Schwellenwert wird bei täglich insgesamt drei Hüben Dosieraerosol des Präparates „*Ciclesonid 160 µg (ALVESCO®)*“ überschritten. Laut Fachinformation sind diese auf zwei Gaben aufzuteilen (im Durchschnitt 1,5 Hübe Dosieraerosol/Gabe). Als Tageshöchstdosis für den Wirkstoff wird 0,64 mg angegeben, was einer zweimal täglichen Gabe von zwei Hüben Dosieraerosol „*Ciclesonid 160 µg (ALVESCO®)*“ entspricht [5].

Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 175,2-233,6 mg bzw. 1.095-1.460 Hüben Dosieraerosol „*Ciclesonid 160 µg (ALVESCO®)*“.

### *Fluticason*

Der Schwellenwert zur Hochdosierung liegt für den Wirkstoff Fluticasonpropionat bei >500 µg pro Behandlungstag. Dieser Schwellenwert wird bei täglich insgesamt drei Hüben des Präparates „*Fluticason 17-propionat 0,25 mg (FLUTIDE®)*“ überschritten. Laut Fachinformation wären diese auf zwei Gaben pro Tag aufzuteilen, gleichzeitig ist angegeben, dass pro Gabe 2-4 Hübe verabreicht werden. Bei fachinformationsgerechter Anwendung liegt die kleinste mögliche Tagesdosis oberhalb des Schwellenwertes bei 1 mg (=vier Hübe). Als Tageshöchstdosis wird eine zweimal tägliche Gabe von einer Pulverinhalation des Präparates „*Fluticason 17-propionat 0,5 mg (FLUTIDE® DISKUS®)*“ angegeben [6, 7].

Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von mindestens 365 mg bzw. 1.460 Hübe Dosieraerosol „*Fluticason 17-propionat 0,25 mg (FLUTIDE®)*“ und von höchstens 730 mg bzw. 1.460 Pulverinhalationen „*Fluticason 17-propionat 0,5 mg (FLUTIDE® DISKUS®)*“.

### *Mometason*

Der Schwellenwert zur Hochdosierung liegt für den Wirkstoff Mometason bei >440 µg pro Behandlungstag. Dieser Schwellenwert wird bei dreimal täglicher Gabe von jeweils einer Pulverinhalation des Präparates „*Mometason furoat 0,2 mg (ASMANEX® TWISTHALER®)*“ überschritten. In der Fachinformation werden jedoch explizit 800 µg als tägliche Erhaltungsdosis bei schwerem Asthma angegeben und dies auch als Tageshöchstdosis festgelegt, sodass eine zweimal tägliche Gabe von einer Pulverinhalation „*Mometason furoat 0,4 mg (ASMANEX® TWISTHALER®)*“ als Minimum und Maximum berücksichtigt wird [8].

Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 292 mg bzw. 730 Pulverinhalationen „*Mometason furoat 0,4 mg (ASMANEX®)*“.

### ***Langwirksamer Beta-Agonist (LABA)***

Bei der Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauches der aufgeführten LABA im betrachteten Anwendungsgebiet wird in allen Fällen eine kontinuierliche Behandlung über 365 Tage pro Patient und Jahr zugrunde gelegt. Bei der Auswahl des Präparates bzgl. Wirkstoffmenge pro Einheit und herangezogene Packungsgröße wird sowohl auf einfache Handhabung, d.h. unter anderem die Vermeidung eines Wechsels zwischen unterschiedlichen Inhalationsgeräten, als auch auf die Wirtschaftlichkeit geachtet.

#### *Bambuterol*

Gemäß Fachinformation wird im betrachteten Anwendungsgebiet die Verwendung von einmal täglich ein bis zwei Tabletten des Präparates „*Bambuterol hydrochlorid 10 mg (BAMBEC®)*“ angegeben [9].

Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 3,65-7,3 g bzw. 365-730 Tabletten „*Bambuterol hydrochlorid 10 mg (BAMBEC®)*“.

#### *Clenbuterol*

Gemäß Fachinformation wird im betrachteten Anwendungsgebiet die Verwendung von einmal täglich einer halben bis einer Tablette des Präparates „*Clenbuterol hydrochlorid 0,02 mg (SPIROPENT®)*“ angegeben. Eine Spaltbarkeit der Tabletten ist gewährleistet [10].

Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 7,3-14,6 mg bzw. 365-730 Tabletten „*Clenbuterol hydrochlorid 0,02 mg (SPIROPENT®)*“.

#### *Formoterol*

Gemäß Fachinformation wird im betrachteten Anwendungsgebiet die Verwendung von zweimal täglich eine bis zwei Pulverinhalationen des Präparates „*Formoterol hemifumarat-1-Wasser 12 µg (OXIS® TURBOHALER®)*“ angegeben [11].

Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 8,76-17,52 mg bzw. 730-1.460 Pulverinhalationen „*Formoterol hemifumarat-1-Wasser 12 µg (OXIS® TURBOHALER®)*“.

#### *Salmeterol*

Gemäß Fachinformation wird im betrachteten Anwendungsgebiet die Verwendung von zweimal täglich einer bis zwei Pulverinhalationen des Präparates „*Salmeterol xinafoat 50 µg (SEREVENT® DISKUS®)*“ angegeben [12].

Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 36,5-73 mg bzw. 730-1.460 Pulverinhalationen „*Salmeterol xinafoat 50 µg (SEREVENT® DISKUS®)*“.



### ***Hochdosiertes ICS in fixer Kombination mit einem langwirksamen Beta-Agonisten (HD ICS/LABA)***

Bei der Berechnung des Jahresverbrauches der aufgeführten hochdosierten ICS in fixer Kombination mit einem LABA im betrachteten Anwendungsgebiet wird in allen Fällen von einer kontinuierlichen Behandlung über 365 Tage pro Patient und Jahr ausgegangen. Für die ICS-Komponente werden die Schwellenwerte für eine hohe Tagesdosis gemäß GINA (Tabelle 3-1) sowie Angaben zur maximalen Verabreichungsmenge in der Kombination gemäß Fachinformation berücksichtigt. Bei der Auswahl des Präparates bzgl. Wirkstoffmenge pro Einheit und herangezogene Packungsgröße wird sowohl auf einfache Handhabung, d.h. unter anderem die Vermeidung eines Wechsels zwischen unterschiedlichen Inhalationsgeräten, als auch auf die Wirtschaftlichkeit geachtet.

#### *Beclometason | Formoterol*

Der Schwellenwert zur Hochdosierung liegt für den Wirkstoff Beclometasondipropionat als Dosieraerosol bei >400 µg pro Behandlungstag. Dieser Schwellenwert wird bei täglicher Gabe von insgesamt drei Hüben des Präparates „*Beclometasondipropionat, wasserfreies 200 µg | Formoterol hemifumarat-1-Wasser 6 µg (INUVAIR®)*“ überschritten. Laut Fachinformation sind diese Hübe auf zwei Gaben aufzuteilen (im Durchschnitt 1,5 Hübe/Gabe). Als Tageshöchstdosis wird die zweimal tägliche Gabe von zwei Hüben des Präparates „*Beclometasondipropionat, wasserfreies 200 µg | Formoterol hemifumarat-1-Wasser 6 µg (INUVAIR®)*“ angegeben [13].

Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 219 | 6,57 bis 292 | 8,76 mg bzw. 1.095-1.460 Hüben „*Beclometasondipropionat, wasserfreies 200 µg | Formoterol hemifumarat-1-Wasser 6 µg (INUVAIR®)*“.

#### *Budesonid | Formoterol*

Der Schwellenwert zur Hochdosierung liegt für den Wirkstoff Budesonid bei >800 µg pro Behandlungstag. Dieser Schwellenwert wird bei täglicher Gabe von insgesamt drei Pulverinhalationen des Präparates „*Budesonid 400 µg | Formoterol hemifumarat-1-Wasser 12 µg (SYMBICORT® TURBOHALER®)*“ überschritten. Laut Fachinformation sind diese Pulverinhalationen auf zwei Gaben aufzuteilen (im Durchschnitt 1,5 Pulverinhalationen/Gabe). Als Tageshöchstdosis des Kombinationspräparates wird die zweimal tägliche Gabe von zwei Pulverinhalationen des Präparates „*Budesonid 400 µg | Formoterol hemifumarat-1-Wasser 12 µg (SYMBICORT® TURBOHALER®)*“ angegeben [14].

Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 438 | 13,14 mg bis 584 | 17,52 mg bzw. 1.095-1.460 Pulverinhalationen „*Budesonid 400 µg | Formoterol hemifumarat-1-Wasser 12 µg*“ (SYMBICORT® TURBOHALER®).

*Fluticason | Formoterol*

Der Schwellenwert zur Hochdosierung liegt für den Wirkstoff Fluticasonpropionat bei >500 µg pro Behandlungstag. Dieser Schwellenwert wird bei täglicher Gabe von insgesamt drei Hüben des Präparates „*Fluticason 17-propionat 250 µg | Formoterol hemifumarat-1-Wasser 10 µg (FLUTIFORM®)*“ überschritten. Laut Fachinformation sind diese Hübe auf zwei Gaben aufzuteilen (im Durchschnitt 1,5 Hübe/Gabe). Als Tageshöchstdosis wird die zweimal tägliche Gabe von zwei Hüben des Präparates „*Fluticason 17-propionat 250 µg | Formoterol hemifumarat-1-Wasser 10 µg (FLUTIFORM®)*“ angegeben [15].

Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 273,75 | 10,95 mg bis 365 | 14,6 mg bzw. 1.095-1.460 Hüben „*Fluticason 17-propionat 250 µg | Formoterol hemifumarat-1-Wasser 10 µg (FLUTIFORM®)*“.

*Fluticason | Salmeterol*

Der Schwellenwert zur Hochdosierung liegt für den Wirkstoff Fluticasonpropionat bei >500 µg pro Behandlungstag. Dieser Schwellenwert wird bei täglicher Gabe von insgesamt drei Pulverinhalationen des Präparates „*Fluticason 17-propionat 250 µg | Salmeterol xinafoat 25 µg (AIRFLUSAL®)*“ überschritten. Laut Fachinformation sind diese Hübe auf zwei Gaben aufzuteilen (im Durchschnitt 1,5 Pulverinhalationen/Gabe). Als Tageshöchstdosis wird die zweimal tägliche Gabe von einer Pulverinhalation des Präparates „*Fluticason 17-propionat 500 µg | Salmeterol xinafoat 50 µg (ATMADISC® DISKUS®)*“ angegeben [16, 18].

Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von mindestens 273,75 | 27,38 mg bzw. 1.095 Pulverinhalationen „*Fluticason 17-propionat 250 µg | Salmeterol xinafoat 25 µg (AIRFLUSAL®)*“ und von maximal 365 | 36,5 mg bzw. 730 Pulverinhalationen „*Fluticason 17-propionat 500 µg | Salmeterol xinafoat 50 µg (ATMADISC® DISKUS®)*“.

*Fluticason | Vilanterol*

Der Schwellenwert zur Hochdosierung liegt für den Wirkstoff Fluticasonfuroat bei 200 µg pro Behandlungstag. Dieser Schwellenwert und gleichzeitig die Tageshöchstdosis gemäß Fachinformation wird bei einmal täglicher Gabe einer Pulverinhalation des Präparates „*Fluticason furoat 200 µg | Vilanterol trifenatat 25 µg (RELVAR® ELLIPTA®)*“ erreicht [17].

Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 73 | 9,13 mg bzw. 365 Pulverinhalationen „*Fluticason furoat 200 µg | Vilanterol trifenatat 25 µg (RELVAR® ELLIPTA®)*“.

***Orales Kortikosteroid (OCS)***

Bei der Berechnung des Jahresverbrauches an OCS im betrachteten Anwendungsgebiet wird von einer kontinuierlichen Behandlung über 365 Tage pro Patient und Jahr ausgegangen. Bei der Auswahl des Präparates wird bzgl. Packungsgröße und Wirkstoffmenge pro Einheit vor allem auf Wirtschaftlichkeit geachtet.

### *Prednisolon*

Gemäß Fachinformation wird im betrachteten Anwendungsgebiet für eine langfristige Erhaltungstherapie die Verwendung von täglich 5-15 mg (möglichst niedrige Erhaltungsdosis) des Wirkstoffes Prednisolon empfohlen. Dies entspricht mindestens einmal täglich einer Tablette des Präparates „*Prednisolon 5 mg (PREDNISOLON-RATIOPHARM®)*“ bis höchstens täglich einer Tablette des Präparates „*Prednisolon 5 mg (PREDNISOLON-RATIOPHARM®)*“ mit einer Tablette des Präparates „*Prednisolon 10 mg (PREDNISOLON-GALEN®)*“ [19, 24].

Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 1.825-5.475 mg bzw. mindestens 365 Tabletten „*Prednisolon 5 mg (PREDNISOLON-RATIOPHARM®)*“ bis höchstens 365 Tabletten „*Prednisolon 5 mg (PREDNISOLON-RATIOPHARM®)*“ und 365 Tabletten „*Prednisolon 10 mg (PREDNISOLON-GALEN®)*“.

### *Prednison*

Gemäß Fachinformation wird für eine langfristige Erhaltungstherapie die Verwendung von täglich 5-15 mg (möglichst niedrige Erhaltungsdosis) des Wirkstoffes Prednison empfohlen. Dies entspricht mindestens einmal täglich einer Tablette des Präparates „*Prednison 5 mg (PREDNISON-RATIOPHARM®)*“ bis höchstens täglich einer Tablette des Präparates „*Prednison 5 mg (PREDNISON-RATIOPHARM®)*“ mit einer Tablette des Präparates „*Prednison 10 mg (PREDNISON-GALEN®)*“ [20].

Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 1.825-5.475 mg bzw. mindestens 365 Tabletten „*Prednison 5 mg (PREDNISON-RATIOPHARM®)*“ bis höchstens 365 Tabletten „*Prednison 10 mg (PREDNISON-GALEN®)*“ und 365 Tabletten „*Prednison 5 mg (PREDNISON-RATIOPHARM®)*“.

### ***Langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist (LAMA)***

Bei der Berechnung des Jahresverbrauches an LAMA im betrachteten Anwendungsgebiet wird von einer kontinuierlichen Behandlung über 365 Tage pro Patient und Jahr ausgegangen. Bei der Auswahl des Präparates bzgl. Wirkstoffmenge pro Einheit und herangezogene Packungsgröße wird sowohl auf einfache Handhabung, d.h. unter anderem die Vermeidung eines Wechsels zwischen unterschiedlichen Inhalationsgeräten, als auch auf die Wirtschaftlichkeit geachtet.

### *Tiotropium*

Gemäß Fachinformation wird im betrachteten Anwendungsgebiet die Verwendung von einmal täglich zwei Hüben des Präparates „*Tiotropium bromid-1-Wasser 2,5 µg (SPIRIVA® RESPIMAT®)*“ angegeben [21].

Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 1,825 mg bzw. 730 Hüben „*Tiotropium bromid-1-Wasser 2,5 µg (SPIRIVA® RESPIMAT®)*“.

**Anti-IgE-Antikörper (anti-IgE-mAB)***Omalizumab*

Gemäß Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Omalizumab im betrachteten Anwendungsgebiet mit einer Dosierung von mindestens 75 mg bis maximal 600 mg pro Gabe und Behandlungstag. Unter Berücksichtigung der minimalen (13 Tage) und maximalen (26 Tage) Anzahl an Behandlungstagen pro Patient und Jahr ergibt sich für den Jahresdurchschnittsverbrauch eine Spanne von 975 mg bis 15,6 g pro Patient. Dies entspricht 13 Injektionslösungen „Omalizumab 75 mg (XOLAIR®)“ bzw. 104 Injektionslösungen „Omalizumab 150 mg (XOLAIR®)“ [22].

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

*Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Benralizumab		
<i>Benralizumab (FASENRA®) 30 mg, NI, 1 Injektionslösung in einer Fertigspritze PZN: 13475325</i>	3.443,31	3.248,16 (3.248,16/Injektionslösung in Fertigspritze)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>a</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
<b>Hochdosiertes inhalatives Kortikosteroid (HD ICS)</b>		
Beclometason		
<i>Beclometasondipropionat, wasserfreies 0,25 mg (BECLOMETASON-RATIOPHARM®) 0,25 mg, N3, 2×200 Hübe Dosieraerosol PZN: 1660313</i>	74,21	68,80 (0,17/Hub Dosieraerosol)
Budesonid		
<i>Budesonid 0,4 mg (NOVOPULMON® NOVOLIZER®) 0,4 mg, ÷, 3×100 Pulverinhalationen PZN: 6966117</i>	63,53	57,60 (0,19/Pulverinhalation)
<i>Budesonid 0,8 mg (CYCLOCAPS® CYCLOHALER®) 0,8 mg, N2, 200 Pulverinhalationen PZN: 4535761</i>	67,81	61,55 (0,31/Pulverinhalation)
Ciclesonid		
<i>Ciclesonid 160 µg (ALVESCO®) 160 µg, ÷, 1×120 Hübe Dosieraerosol PZN: 3418958</i>	33,15	26,82 (0,22/Hub Dosieraerosol)
Fluticason		
<i>Fluticason 17-propionat 0,25 mg (FLUTIDE®) 0,25 mg, N3, 2×120 Hübe Dosieraerosol PZN: 7534213</i>	51,68	45,15 (0,19/Hub Dosieraerosol)
<i>Fluticason 17-propionat 0,5 mg (FLUTIDE® DISKUS®) 0,5 mg, N2, 2×60 Pulverinhalationen PZN: 240402</i>	45,22	39,16 (0,33/Pulverinhalation)
Mometason		
<i>Mometason furoat 0,4 mg (ASMANEX® TWISTHALER®) 0,4 mg, N2, 1×60 Pulverinhalationen PZN: 2735510</i>	26,23	19,55 (0,33/Pulverinhalation)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>a</sup>
<b>Langwirksamer Beta-Agonist (LABA)</b>		
Bambuterol		
<i>Bambuterol hydrochlorid 10 mg (BAMBEC®) 10 mg, N3, 100 Tabletten PZN: 4424530</i>	60,24	54,39 (0,54/Tablette)
Clenbuterol		
<i>Clenbuterol hydrochlorid 0,02 mg (SPIROPENT®) 0,02 mg, N3, 100 Tabletten PZN: 1980325</i>	35,38	31,68 (0,32/Tablette)
Formoterol		
<i>Formoterol hemifumarat-1-Wasser 12 µg (OXIS® TURBOHALER®) 12 µg, N3, 3×60 Pulverinhalationen PZN: 8859058</i>	83,67	74,35 (0,41/Pulverinhalation)
Salmeterol		
<i>Salmeterol xinafoat 50 µg (SEREVENT® DISKUS®) 50 µg, N2, 2×60 Pulverinhalationen PZN: 8652498</i>	66,02	56,30 (0,47/Pulverinhalation)
<b>Hochdosiertes ICS in fixer Kombination mit einem langwirksamen Beta-Agonisten (HD ICS/LABA)</b>		
Beclometasondipropionat   Formoterol		
<i>Beclometasondipropionat, wasserfreies 200 µg   Formoterol hemifumarat-1-Wasser 6 µg (INUVAIR®) 200 µg   6 µg, N3, 2×120 Hübe Dosieraerosol PZN: 11377305</i>	240,25	227,57 (0,95/Hub Dosieraerosol)
Budesonid   Formoterol		
<i>Budesonid 400 µg   Formoterol hemifumarat-1-Wasser 12 µg (SYMBICORT® TURBOHALER®) 400 µg   12 µg, N2, 3×60 Pulverinhalationen PZN: 4968218</i>	187,35	171,63 (0,95/Pulverinhalation)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>a</sup>
<b>Fluticason   Formoterol</b>		
<i>Fluticason 17-propionat 250 µg   Formoterol hemifumarat-1-Wasser 10 µg (FLUTIFORM®)</i> <i>250 µg   10 µg, N2, 3×120 Hübe Dosieraerosol</i> <i>PZN: 9101501</i>	192,90	176,74 (0,49/Hub Dosieraerosol)
<b>Fluticason   Salmeterol</b>		
<i>Fluticason 17-propionat 250 µg   Salmeterol xinafoat 25 µg (AIRFLUSAL®)</i> <i>250 µg   25 µg, ÷, 3×120 Pulverinhalationen</i> <i>PZN: 11889985</i>  <i>Fluticason 17-propionat 500 µg   Salmeterol xinafoat 50 µg (ATMADISC® DISKUS®)</i> <i>500 µg   50 µg, N3, 3×60 Pulverinhalationen</i> <i>PZN: 3180830</i>	150,92       136,34	139,71 (0,39/Pulverinhalation)       119,85 (0,67/Pulverinhalation)
<b>Fluticason   Vilanterol</b>		
<i>Fluticason furoat 200 µg   Vilanterol trifrenat 25 µg (RELVAR® ELLIPTA®)</i> <i>200 µg   25 µg, ÷, 3×30 Pulverinhalationen</i> <i>PZN: 2360754</i>	142,13	129,99 (1,44/Pulverinhalation)
<b>Orales Kortikosteroid (OCS)</b>		
<b>Prednisolon</b>		
<i>Prednisolon 5 mg (PREDNISOLON-RATIOPHARM®)</i> <i>5 mg, N3, 100 Tabletten</i> <i>PZN: 3881722</i>  <i>Prednisolon 10 mg (GALEN®)</i> <i>10 mg, N3, 100 Tabletten</i> <i>PZN: 5005048</i>	15,10      17,48	13,04 (0,13/Tablette)      15,25 (0,15/Tablette)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>a</sup>
<b>Prednison</b>		
<i>Prednison 5 mg (PREDNISON-RATIOPHARM®)</i> 5 mg, N3, 100 Tabletten PZN: 7224205	16,41	14,22 (0,14/Tablette)
<i>Prednison 10 mg (GALEN®)</i> 10 mg, N3, 100 Tabletten PZN: 11518970	20,90	18,16 (0,18/Tablette)
<b>Langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist (LAMA)</b>		
<b>Tiotropium</b>		
<i>Tiotropium bromid-1-Wasser 2,5 µg (SPIRIVA® RESPIMAT®)</i> 2,5 µg, N3, 3×60 Hübe Dosieraerosol PZN: 4913625	176,30	165,38 (0,92/Hub Dosieraerosol)
<b>Anti-IgE-Antikörper (anti-IgE-mAB)</b>		
<b>Omalizumab</b>		
<i>Omalizumab 75 mg (XOLAIR®)</i> 75 mg, N1, 1 Injektionslösung PZN: 9175103	263,67	247,91 (247,91/Injektionslösung in Fertigspritze)
<i>Omalizumab 150 mg (XOLAIR®)</i> 150 mg, N3, 10 Injektionslösungen PZN: 9175149	4.840,00	4.565,09 (456,51/Injektionslösung in Fertigspritze)
<i>Omalizumab 150 mg (XOLAIR®)</i> 150 mg, N2, 4 Injektionslösungen PZN: 9175132	1.992,70	1.880,40 (470,10/Injektionslösung in Fertigspritze)
<p>a: Inklusive zusätzlicher Angabe der Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro pro Einheit.</p> <p>anti-IgE-mAB: Anti-IgE-Antikörper; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HD: hochdosiert; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; N1/N2/N3: Normgröße 1/2/3; OCS: orales Kortikosteroid; PZN: Pharmazentralnummer; ±: Packungen, die den Grenzwert für N3 nicht übersteigen, jedoch außerhalb der Toleranzbereiche für die Normgrößen liegen.</p> <p>Quelle: [1-22, 24]</p>		



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

Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie Preise und Rabatte wurden, mit Ausnahme des zu bewertenden Arzneimittels, der Lauer-Taxe online (Stand: 01. Februar 2018) entnommen.

Die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wie Herstellerrabatt (§ 130a SGB V) und Apothekenrabatt (§ 130 SGB V) wurden vom Apothekenabgabepreis abgezogen.

Bei festbetragsgebundenen Arzneimitteln wurde, ausgehend vom Festbetrag, zusätzlich zum Apothekenabschlag (§ 130 SGB V) ein 10%iger Abschlag vom Herstellerabgabepreis (§ 130a Abs. 3b SGB V) in Abzug gebracht. Da in der Versorgungsrealität für die Mehrzahl der in Tabelle 3-15 genannten Festbetragsarzneimittel (*BECLOMETASON-RATIOPHARM*<sup>®</sup> (PZN: 1660313), *NOVOPULMON*<sup>®</sup> *NOVOLIZER*<sup>®</sup> (PZN: 6966117), *CYCLOCAPS*<sup>®</sup> *CYCLOHALER*<sup>®</sup> (PZN: 4535761), *ALVESCO*<sup>®</sup> (PZN: 3418958), *ASMANEX*<sup>®</sup> *TWISTHALER*<sup>®</sup> (PZN: 2735510), *BAMBEC*<sup>®</sup> (PZN: 4424530), *SPIROPENT*<sup>®</sup> (PZN: 1980325), *OXIS*<sup>®</sup> *TURBOHALER*<sup>®</sup> (PZN: 8859058), *INUVAIR*<sup>®</sup> (PZN: 11377305), *SYMBICORT*<sup>®</sup> *TURBOHALER*<sup>®</sup> (PZN: 4968218), *FLUTIFORM*<sup>®</sup> (PZN: 9101501), *AIRFLUSAL*<sup>®</sup> (PZN: 11889985), *ATMADISC*<sup>®</sup> *DISKUS*<sup>®</sup> (PZN: 3180830), *RELVAR*<sup>®</sup> *ELLIPTA*<sup>®</sup> (PZN: 2360754), *PREDNISOLON/PREDNISON-RATIOPHARM*<sup>®</sup> (PZN: 3881722 sowie PZN: 7224205), *GALEN*<sup>®</sup> *Prednisolon/Prednison* (PZN: 5005048 sowie PZN: 11518970)) dieser Rabatt (Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) jedoch laut Eintrag in der Lauer-Taxe nicht anfällt, sind höhere Packungskosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte und Jahrestherapiekosten aus GKV-Perspektive zu erwarten.

Es wurden die Packungsgrößen gewählt, mit denen die Behandlung am wirtschaftlichsten durchgeführt werden kann. Für die weitere einheitengenaue Berechnung der Kosten wurden zusätzlich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro pro Einheit berechnet.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### ***Benralizumab***

Für die Berechnung der Kosten, die der GKV für Benralizumab entstehen, wird der Apothekenabgabepreis von „*Benralizumab 30 mg (FASENRA*<sup>®</sup>)“ in Höhe von 3.443,31 Euro zugrunde gelegt. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V (193,38 Euro) für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel ergibt sich die Vergütung aus GKV-Perspektive.

GKV-Kosten in Euro pro Packung:  $3.443,31 - 1,77 - 193,38 = 3.248,16$

d.h. GKV-Kosten in Euro pro Injektionslösung (pro Packung=1 Injektionslösung):  $3.248,16/1 \text{ Injektionslösung} = 3.248,16$

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### *Hochdosiertes inhalatives Kortikosteroid (HD ICS)*

#### *Beclometason*

Für die Berechnung der Kosten, die der GKV entstehen, wird für Beclometason der Festbetrag von „*Beclometasondipropionat, wasserfreies 0,25 mg (BECLOMETASON-RATIOPHARM®), 2×200 Hübe*“ in Höhe von 74,21 Euro zugrunde gelegt. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V Abs. 3b für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel von 10% (3,64 Euro) des Herstellerabgabepreises (36,36 Euro) ergibt sich die Vergütung aus GKV-Perspektive.

GKV-Kosten in Euro pro Packung:  $74,21 - 1,77 - 3,64 = 68,80$

d.h. GKV-Kosten in Euro pro Hub Dosieraerosol (pro Packung=400 Hübe Dosieraerosol):  
 $68,80/400 = 0,17$

#### *Budesonid*

Für die Berechnung der Kosten, die der GKV für Budesonid entstehen, wird der Festbetrag von „*Budesonid 0,4 mg (NOVOPULMON® NOVOLIZER®), 3×100 Pulverinhalationen*“ in Höhe von 63,53 Euro zugrunde gelegt. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V Abs. 3b für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel von 10% (4,16 Euro) des Herstellerabgabepreises (41,56 Euro) ergibt sich die Vergütung aus GKV-Perspektive.

GKV-Kosten in Euro pro Packung:  $63,53 - 1,77 - 4,16 = 57,60$

d.h. GKV-Kosten in Euro pro Pulverinhalation (pro Packung=300 Pulverinhalationen):  
 $57,60/300 = 0,19$

Für die Berechnung der Kosten, die der GKV für Budesonid entstehen, wird der Festbetrag von *Budesonid 0,8 mg (CYCLOCAPS® CYCLOHALER®), 200 Pulverinhalationen*“ in Höhe von 67,81 Euro zugrunde gelegt. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V Abs. 3b für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel von 10% (4,49 Euro) des Herstellerabgabepreises (44,94 Euro) ergibt sich die Vergütung aus GKV-Perspektive.

GKV-Kosten in Euro pro Packung:  $67,81 - 1,77 - 4,49 = 61,55$

d.h. GKV-Kosten in Euro pro Pulverinhalation (pro Packung=200 Pulverinhalationen):  
 $61,55/200 = 0,31$

### *Ciclesonid*

Für die Berechnung der Kosten, die der GKV für Ciclesonid entstehen, wird der Festbetrag von „*Ciclesonid 160 µg (ALVESCO®), 120 Hübe Dosieraerosol*“ in Höhe von 33,15 Euro zugrunde gelegt. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V Abs. 3b für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel von 10% (4,56 Euro) des Herstellerabgabepreises (45,60 Euro) ergibt sich die Vergütung aus GKV-Perspektive.

GKV-Kosten in Euro pro Packung:  $33,15 - 1,77 - 4,56 = 26,82$

d.h. GKV-Kosten in Euro pro Hub Dosieraerosol (pro Packung=120 Hübe Dosieraerosol):  
 $26,82/120 = 0,22$

### *Fluticason*

Für die Berechnung der Kosten, die der GKV für Fluticason entstehen, wird der Festbetrag von „*Fluticason 17-propionat 0,25 mg (FLUTIDE®), 120 Hübe Dosieraerosol*“ in Höhe von 51,68 Euro zugrunde gelegt. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V Abs. 3b für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel von 10% (4,76 Euro) des Herstellerabgabepreises (47,58 Euro) ergibt sich die Vergütung aus GKV-Perspektive.

GKV-Kosten in Euro pro Packung:  $51,68 - 1,77 - 4,76 = 45,15$

d.h. GKV-Kosten in Euro pro Hub Dosieraerosol (pro Packung=240 Hübe):  $45,15/240 = 0,19$

Für die Berechnung der Kosten, die der GKV für Fluticason entstehen, wird der Festbetrag von „*Fluticason 17-propionat 0,5 mg (FLUTIDE® DISKUS®), 120 Pulverinhalationen*“ in Höhe von 45,22 Euro zugrunde gelegt. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V Abs. 3b für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel von 10% (4,29 Euro) des Herstellerabgabepreises (42,87 Euro) ergibt sich die Vergütung aus GKV-Perspektive.

GKV-Kosten in Euro pro Packung:  $45,22 - 1,77 - 4,29 = 39,16$

d.h. GKV-Kosten in Euro pro Pulverinhalation (pro Packung=120 Pulverinhalationen):  
 $39,16/120 = 0,33$

### *Mometason*

Für die Berechnung der Kosten, die der GKV für Mometason entstehen, wird der Festbetrag von „*Mometason furoat 0,2 mg (ASMANEX® TWISTHALER®), 60 Pulverinhalationen*“ in Höhe von 26,23 Euro zugrunde gelegt. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V Abs. 3b für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel von 10% (4,91 Euro) des Herstellerabgabepreises (49,06 Euro) ergibt sich die Vergütung aus GKV-Perspektive.

GKV-Kosten in Euro pro Packung:  $26,23 - 1,77 - 4,91 = 19,55$

d.h. GKV-Kosten in Euro pro Pulverinhalation (pro Packung=60 Pulverinhalationen):  
 $19,55/60 = 0,33$

### **Langwirksamer Beta-Agonist (LABA)**

#### *Bambuterol*

Für die Berechnung der Kosten, die der GKV für Bambuterol entstehen, wird der Festbetrag von „*Bambuterol hydrochlorid 10 mg (BAMBEC®), 100 Tabletten*“ in Höhe von 60,24 Euro zugrunde gelegt. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V Abs. 3b für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel von 10% (4,08 Euro) des Herstellerabgabepreises (40,79 Euro) ergibt sich die Vergütung aus GKV-Perspektive.

GKV-Kosten in Euro pro Packung:  $60,24 - 1,77 - 4,08 = 54,39$

d.h. GKV-Kosten in Euro pro Tablette (pro Packung=100 Tabletten):  $54,39/100 = 0,54$

#### *Clenbuterol*

Für die Berechnung der Kosten, die der GKV für Clenbuterol entstehen, wird der Festbetrag von „*Clenbuterol hydrochlorid 0,02 mg (SPIROPENT®), 100 Tabletten*“ in Höhe von 35,38 Euro zugrunde gelegt. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V Abs. 3b für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel von 10% (1,93 Euro) des Herstellerabgabepreises (19,29 Euro) ergibt sich die Vergütung aus GKV-Perspektive.

GKV-Kosten in Euro pro Packung:  $35,38 - 1,77 - 1,93 = 31,68$

d.h. GKV-Kosten in Euro pro Tablette (pro Packung=100 Tabletten):  $31,68/100 = 0,32$

#### *Formoterol*

Für die Berechnung der Kosten, die der GKV für Formoterol entstehen, wird der Festbetrag von „*Formoterol hemifumarat-1-Wasser 12 µg (OXIS® TURBOHALER®), 60 Pulverinhalationen*“ in Höhe von 83,67 Euro zugrunde gelegt. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V Abs. 3b für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel von 10% (7,55 Euro) des Herstellerabgabepreises (75,50 Euro) ergibt sich die Vergütung aus GKV-Perspektive.

GKV-Kosten in Euro pro Packung:  $83,67 - 1,77 - 7,55 = 74,35$

d.h. GKV-Kosten in Euro pro Pulverinhalation (pro Packung=180 Pulverinhalationen):  
 $74,35/180 = 0,41$

*Salmeterol*

Für die Berechnung der Kosten, die der GKV für Salmeterol entstehen, wird der Festbetrag von „*Salmeterol xinafoat 50 µg (SEREVENT® DISKUS®), 120 Pulverinhalationen*“ in Höhe von 66,02 Euro zugrunde gelegt. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V Abs. 3b für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel von 10% (7,95 Euro) des Herstellerabgabepreises (79,54 Euro) ergibt sich die Vergütung aus GKV-Perspektive.

GKV-Kosten in Euro pro Packung:  $66,02 - 1,77 - 7,95 = 56,30$

d.h. GKV-Kosten in Euro pro Pulverinhalation (pro Packung=120 Pulverinhalationen):  
 $56,30/120 = 0,47$

***Hochdosiertes ICS in fixer Kombination mit einem langwirksamen Beta-Agonisten (HD ICS/LABA)****Beclometason | Formoterol*

Für die Berechnung der Kosten, die der GKV für Beclometason | Formoterol entstehen, wird der Festbetrag von „*Beclometasondipropionat, wasserfreies 200 µg | Formoterol hemifumarat-1-Wasser 6 µg (INUVAIR®), 120 Hübe Dosieraerosol*“ in Höhe von 240,25 Euro zugrunde gelegt. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V Abs. 3b für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel von 10% (10,91 Euro) des Herstellerabgabepreises (109,10 Euro) ergibt sich die Vergütung aus GKV-Perspektive.

GKV-Kosten in Euro pro Packung:  $240,25 - 1,77 - 10,91 = 227,57$

d.h. GKV-Kosten in Euro pro Hub Dosieraerosol (pro Packung=240 Hübe):  
 $227,57/240 = 0,95$

*Budesonid | Formoterol*

Für die Berechnung der Kosten, die der GKV für Budesonid | Formoterol entstehen, wird der Festbetrag von „*Budesonid 400 µg | Formoterol hemifumarat-1-Wasser 12 µg (SYMBICORT® TURBOHALER®), 60 Pulverinhalationen*“ in Höhe von 187,35 Euro zugrunde gelegt. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V Abs. 3b für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel von 10% (13,95 Euro) des Herstellerabgabepreises (139,50 Euro) ergibt sich die Vergütung aus GKV-Perspektive.

GKV-Kosten in Euro pro Packung:  $187,35 - 1,77 - 13,95 = 171,63$

d.h. GKV-Kosten in Euro pro Pulverinhalation (pro Packung=180 Pulverinhalationen):  
 $171,63/180 = 0,95$

*Fluticason | Formoterol*

Für die Berechnung der Kosten, die der GKV für Fluticason | Formoterol entstehen, wird der Festbetrag von „*Fluticason 17-propionat 250 µg | Formoterol hemifumarat-1-Wasser 10 µg (FLUTIFORM®), 3×120 Hübe Dosieraerosol*“ in Höhe von 192,90 Euro zugrunde gelegt. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V Abs. 3b für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel von 10% (14,39 Euro) des Herstellerabgabepreises (143,89 Euro) ergibt sich die Vergütung aus GKV-Perspektive.

GKV-Kosten in Euro pro Packung:  $192,90 - 1,77 - 14,39 = 176,74$

d.h. GKV-Kosten in Euro pro Hub Dosieraerosol (pro Packung=360 Hübe Dosieraerosol):  
 $176,74/360 = 0,49$

*Fluticason | Salmeterol*

Für die Berechnung der Kosten, die der GKV für Fluticason | Salmeterol entstehen, wird der Festbetrag von „*Fluticason 17-propionat 250 µg | Salmeterol xinafoat 25 µg (AIRFLUSAL®), 3×120 Pulverinhalationen*“ in Höhe von 150,92 Euro zugrunde gelegt. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V Abs. 3b für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel von 10% (9,44 Euro) des Herstellerabgabepreises (94,39 Euro) ergibt sich die Vergütung aus GKV-Perspektive.

GKV-Kosten in Euro pro Packung:  $150,92 - 1,77 - 9,44 = 139,71$

d.h. GKV-Kosten in Euro pro Pulverinhalation (pro Packung=360 Pulverinhalationen):  
 $139,71/360 = 0,39$

Für die Berechnung der Kosten, die der GKV für Fluticason | Salmeterol entstehen, wird der Festbetrag von „*Fluticason 17-propionat 500 µg | Salmeterol xinafoat 50 µg (ATMADISC® DISKUS®), 180 Pulverinhalationen*“ in Höhe von 136,34 Euro zugrunde gelegt. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V Abs. 3b für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel von 10% (14,72 Euro) des Herstellerabgabepreises (147,24 Euro) ergibt sich die Vergütung aus GKV-Perspektive.

GKV-Kosten in Euro pro Packung:  $136,34 - 1,77 - 14,72 = 119,85$

d.h. GKV-Kosten in Euro pro Pulverinhalation (pro Packung=180 Pulverinhalationen):  
 $119,85/180 = 0,67$

*Fluticason | Vilanterol*

Für die Berechnung der Kosten, die der GKV für Fluticason | Vilanterol entstehen, wird der Festbetrag von „*Fluticason furoat 200 µg | Vilanterol trifenatat 25 µg (RELVAR® ELLIPTA®), 90 Pulverinhalationen*“ in Höhe von 142,13 Euro zugrunde gelegt. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V Abs. 3b für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel von 10% (10,37 Euro) des Herstellerabgabepreises (103,73 Euro) ergibt sich die Vergütung aus GKV-Perspektive.

GKV-Kosten in Euro pro Packung:  $142,13 - 1,77 - 10,37 = 129,99$

d.h. GKV-Kosten in Euro pro Pulverinhalation (pro Packung=90 Pulverinhalationen):  $129,99/90 = 1,44$

***Orales Kortikosteroid (OCS)****Prednisolon*

Für die Berechnung der Kosten, die der GKV für Prednisolon entstehen, wird der Festbetrag von „*Prednisolon 5 mg (PREDNISOLON-RATIOPHARM®), 100 Tabletten*“ in Höhe von 15,10 Euro zugrunde gelegt. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V Abs. 3b für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel von 10% (0,30 Euro) des Herstellerabgabepreises (2,95 Euro) ergibt sich die Vergütung aus GKV-Perspektive.

GKV-Kosten in Euro pro Packung:  $15,10 - 1,77 - 0,30 = 13,04$

d.h. GKV-Kosten in Euro pro Tablette (pro Packung=100 Tabletten):  $13,04/100 = 0,13$

Für die Berechnung der Kosten, die der GKV für Prednison entstehen, wird der Festbetrag von „*Prednisolon 10 mg (GALEN®), 100 Tabletten*“ in Höhe von 17,48 Euro zugrunde gelegt. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V Abs. 3b für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel von 10% (0,46 Euro) des Herstellerabgabepreises (4,59 Euro) ergibt sich die Vergütung aus GKV-Perspektive.

GKV-Kosten in Euro pro Packung:  $17,48 - 1,77 - 0,46 = 15,25$

d.h. GKV-Kosten in Euro pro Tablette (pro Packung = 100 Tabletten):  $15,25/100 = 0,15$

*Prednison*

Für die Berechnung der Kosten, die der GKV für Prednison entstehen, wird der Festbetrag von „*Prednison 5 mg (PREDNISON-RATIOPHARM®), 100 Tabletten*“ in Höhe von 16,41 Euro zugrunde gelegt. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V Abs. 3b für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel von 10% (0,42 Euro) des Herstellerabgabepreises (4,22 Euro) ergibt sich die Vergütung aus GKV-Perspektive.

GKV-Kosten in Euro pro Packung:  $16,41 - 1,77 - 0,42 = 14,22$

d.h. GKV-Kosten in Euro pro Tablette (pro Packung=100 Tabletten):  $14,22/100 = 0,14$

Für die Berechnung der Kosten, die der GKV für Prednison entstehen, wird der Festbetrag von „*Prednison 10 mg (GALEN®), 100 Tabletten*“ in Höhe von 20,90 Euro zugrunde gelegt. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V Abs. 3b für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel von 10% (0,97 Euro) des Herstellerabgabepreises (9,71 Euro) ergibt sich die Vergütung aus GKV-Perspektive.

GKV-Kosten in Euro pro Packung:  $20,90 - 1,77 - 0,97 = 18,16$

d.h. GKV-Kosten in Euro pro Tablette (pro Packung=10 Tabletten):  $18,16/100 = 0,18$

***Langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist (LAMA)****Tiotropium*

Für die Berechnung der Kosten, die der GKV für Tiotropium entstehen, wird der Apothekenabgabepreis von „*Tiotropium bromid-1-Wasser 2,5 µg (SPIRIVA® RESPIMAT®), 180 Hübe Dosieraerosol*“ in Höhe von 176,30 Euro zugrunde gelegt. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V (9,15 Euro) für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel ergibt sich die Vergütung aus GKV-Perspektive.

GKV-Kosten in Euro pro Packung:  $176,30 - 1,77 - 9,15 = 165,38$

d.h. GKV-Kosten in Euro pro Hub Dosieraerosol (pro Packung=180 Hübe):  $165,38/180 = 0,92$



***Anti-IgE-Antikörper (anti-IgE-mAB)******Omalizumab***

Für die Berechnung der Kosten, die der GKV für Omalizumab entstehen, wird der Apothekenabgabepreis von „*Omalizumab 75 mg (XOLAIR®), 1 Injektionslösung in Fertigspritze*“ in Höhe von 263,67 Euro zugrunde gelegt. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V (13,99 Euro) für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel ergibt sich die Vergütung aus GKV-Perspektive.

GKV-Kosten in Euro pro Packung:  $263,67 - 1,77 - 13,99 = 247,91$

d.h. GKV-Kosten in Euro pro Injektionslösung (pro Packung=1 Injektionslösung):  
 $247,91/1 \text{ Injektionslösung} = 247,91$

Für die Berechnung der Kosten, die der GKV entstehen, werden für Omalizumab die Apothekenabgabepreise von „*Omalizumab 150 mg (XOLAIR®), 10 Injektionslösungen in Fertigspritze*“ in Höhe von 4.840 Euro bzw. „*Omalizumab 150 mg (XOLAIR®), 4 Injektionslösungen in Fertigspritze*“ 1.992,70 zugrunde gelegt. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des jeweiligen Herstellerrabatts nach § 130a SGB V (273,14 Euro bzw. 110,53 Euro) für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel ergibt sich die Vergütung aus GKV-Perspektive.

GKV-Kosten in Euro pro Packung (10 Injektionslösungen):  $4.840 - 1,77 - 273,14 = 4.565,09$

d.h. GKV-Kosten in Euro pro Injektionslösung (pro Packung=10 Injektionslösungen):  
 $4.565,09/10 \text{ Injektionslösungen} = 456,51$

bzw.

GKV-Kosten in Euro pro Packung (4 Injektionslösungen):  $1.992,70 - 1,77 - 110,53 = 1.880,40$

d.h. GKV-Kosten in Euro pro Injektionslösung (pro Packung=4 Injektionslösungen):  
 $1.880,40/4 \text{ Injektionslösungen} = 470,10$

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Benralizumab	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b><i>Hochdosiertes inhalatives Kortikosteroid (HD ICS)</i></b>				
Beclometason	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
Budesonid	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
Ciclesonid	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
Fluticason	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
Mometason	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
<b><i>Langwirksamer Beta-Agonist (LABA)</i></b>				
Bambuterol	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
Clenbuterol	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
Formoterol	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
Salmeterol	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
<b><i>Hochdosiertes ICS in fixer Kombination mit einem langwirksamen Beta-Agonisten (HD ICS/LABA)</i></b>				
Beclometason   Formoterol	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
Budesonid   Formoterol	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
Fluticason   Formoterol	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
Fluticason   Salmeterol	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
Fluticason   Vilanterol	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
<b><i>Orales Kortikosteroid (OCS)</i></b>				
Prednisolon	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
Prednison	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist (LAMA)</b>				
Tiotropium	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
<b>Anti-IgE-Antikörper (anti-IgE-mAB)</b>				
Omalizumab	Gesamte Zielpopulation	Quantitative Bestimmung von Gesamt-IgE, EBM-Ziffer: 32426	1-mal (initial, vor Therapiebeginn)	1-mal
anti-IgE-mAB: Anti-IgE-Antikörper; EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab; HD: hochdosiert; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; OCS: orales Kortikosteroid Quelle: [1-22, 24, 25]				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe in Tabelle 3-16 bezieht sich auf die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Zielpopulation der erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz HD ICS plus LABA unzureichend kontrolliert ist. Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden anhand der Fachinformationen der relevanten Präparate der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie des zu bewertenden Arzneimittels ermittelt [1-22, 24]. Die Recherche in diesen Quellen ergab, dass nur bei Omalizumab (XOLAIR®) eine initiale Bestimmung von Gesamt-IgE vor Behandlungsbeginn als zusätzlich notwendige GKV-Leistung anfällt. Diese begründet sich sowohl auf dem Wortlaut des Anwendungsgebietes, aufgrund dessen ein IgE-vermitteltes Asthma nachzuweisen ist, als auch darauf, dass anhand des IgE-Basiswertes die einzusetzende Dosis festgelegt wird [22].

Die Bestimmung der Eosinophilenanzahl pro  $\mu\text{L}$  Blut erfolgt im Rahmen eines Blutbildes. Sowohl für das zu bewertende Arzneimittel, als auch für die weiteren zweckmäßigen Vergleichstherapien sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig [1-21, 24].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Quantitative Bestimmung von Gesamt-IgE, EBM-Ziffer: 32426	4,60
EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung Quelle: [25]	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) der kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) legt die Kosten fest, die für eine quantitative Bestimmung von Gesamt-IgE über die GKV abgerechnet werden können [25].

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-9 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-11 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Benralizumab	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Hochdosiertes inhalatives Kortikosteroid (HD ICS)</b>				
Beclometason	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
Budesonid	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
Ciclesonid	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
Fluticason	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
Mometason	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
<b>Langwirksamer Beta-Agonist (LABA)</b>				
Bambuterol	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
Clenbuterol	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
Formoterol	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
Salmeterol	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<b>Hochdosierte ICS in fixer Kombination mit einem langwirksamen Beta-Agonisten (HD ICS/LABA)</b>				
Beclometason   Formoterol	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
Budesonid   Formoterol	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
Fluticason   Formoterol	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
Fluticason   Salmeterol	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
Fluticason   Vilanterol	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
<b>Orales Kortikosteroid (OCS)</b>				
Prednisolon	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
Prednison	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
<b>Langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist (LAMA)</b>				
Tiotropium	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
<b>Anti-IgE-Antikörper (anti-IgE-mAB)</b>				
Omalizumab	Gesamte Zielpopulation	Quantitative Bestimmung von Gesamt-IgE, EBM-Ziffer: 32426	4,60	<b>Min.:</b>
				4,60/Patient × 6.831 Patienten = <b>31.423</b>
				<b>Max.:</b>
				4,60/Patient × 79.688 Patienten = <b>366.565</b>
anti-IgE-mAB: Anti-IgE-Antikörper; EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HD: hochdosierte; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; OCS: orales Kortikosteroid Quelle: [1-22, 24]				

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d.h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Benralizumab			
<i>Benralizumab 30 mg (FASENRA®) 30 mg, NI, 1 Injektionslösung in einer Fertigspritze</i>	Gesamte Zielpopulation	<b>Min.:</b>	
		6 Injektionslösungen × 3.248,16/Injektions- lösung <b>=19.488,96</b>	19.488,96/Patient × 6.831 Patienten <b>=133.129.085,76</b>
		<b>Max.:</b>	
		7 Injektionslösungen × 3.248,16/Injektions- lösung <b>=22.737,12</b>	22.737,12/Patient × 79.688 Patienten <b>=1.811.875.618,56</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Hochdosiertes inhalatives Kortikosteroid (HD ICS)</b>			
Beclometason			
<i>Beclometasondipropionat, wasserfreies 0,25 mg (BECLOMETASON- RATIOPHARM®) 0,25 mg, N3, 2×200 Hübe</i>	Gesamte Zielpopulation	<b>Min.:</b>	
		730 Hübe × 0,17/Hub <b>=124,10</b>	124,10/Patient × 6.831 Patienten <b>=847.727,10</b>
		<b>Max.:</b>	
		1.460 Hübe × 0,17/Hub <b>=248,20</b>	248,20/Patient × 79.688 Patienten <b>=19.778.561,60</b>



Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Budesonid</b>			
<i>Budesonid 0,4 mg (NOVOPULMON<sup>®</sup> NOVOLIZER<sup>®</sup>) 0,4 mg, ÷, 3×100 Pulverinhalationen</i>	Gesamte Zielpopulation	<b>Min.:</b> 1.095 Pulverinhalationen × 0,19/Pulverinhalation <b>=208,05</b>	208,05/Patient × 6.831 Patienten <b>=1.421.189,55</b>
		<b>Max.:</b> 730 Pulverinhalationen × 0,31/Pulverinhalation <b>=226,30</b>	226,30/Patient × 79.688 Patienten <b>=18.033.394,40</b>
<i>Budesonid 0,8 mg (CYCLOCAPS<sup>®</sup> CYCLOHALER<sup>®</sup>) 0,8 mg, N2, 200 Pulverinhalationen</i>			
<b>Ciclesonid</b>			
<i>Ciclesonid 160 µg (ALVESCO<sup>®</sup>) 160 µg, ÷, 1×120 Hübe</i>	Gesamte Zielpopulation	<b>Min.:</b> 1.095 Hübe × 0,22/Hub <b>=240,90</b>	240,90/Patient × 6.831 Patienten <b>=1.645.587,90</b>
		<b>Max.:</b> 1.460 Hübe × 0,22/Hub <b>=321,2</b>	321,20/Patient × 79.688 Patienten <b>=25.595.785,60</b>
<b>Fluticason</b>			
<i>Fluticason 17-propionat 0,25 mg (FLUTIDE<sup>®</sup>) 0,25 mg, N3, 2×120 Hübe</i>	Gesamte Zielpopulation	<b>Min.:</b> 1.460 Hübe × 0,19/Hub <b>=277,40</b>	277,40/Patient × 6.831 Patienten <b>=1.894.919,40</b>
		<b>Max.:</b> 1.460 Pulverinhalationen × 0,33/Pulverinhalation <b>=481,80</b>	481,80/Patient × 79.688 Patienten <b>=38.393.678,40</b>
<i>Fluticason 17-propionat 0,5 mg (FLUTIDE<sup>®</sup> DISKUS<sup>®</sup>) 0,5 mg, N2, 2×60 Pulverinhalationen</i>			
<b>Mometason</b>			
<i>Mometason furoat 0,4 mg (ASMANEX<sup>®</sup> TWISTHALER<sup>®</sup>) 0,4 mg, N2, 1×60 Pulverinhalationen</i>	Gesamte Zielpopulation	730 Pulverinhalationen × 0,33/Pulverinhalation <b>=240,90</b>	<b>Min.:</b> 240,90/Patient × 6.831 Patienten <b>=1.645.587,90</b>
			<b>Max.:</b> 240,90/Patient × 79.688 Patienten <b>=19.196.839,20</b>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Langwirksamer Beta-Agonist (LABA)</b>			
Bambuterol			
<i>Bambuterol hydrochlorid 10 mg (BAMBEC®) 10 mg, N3, 100 Tabletten</i>	Gesamte Zielpopulation	<b>Min.:</b>	
		365 Tabletten × 0,54/Tablette <b>=197,10</b>	197,10/Patient × 6.831 Patienten <b>=1.346.390,10</b>
		<b>Max.:</b>	
		730 Tabletten × 0,54/Tablette <b>=394,20</b>	394,20/Patient × 79.688 Patienten <b>=31.413.009,60</b>
Clenbuterol			
<i>Clenbuterol hydrochlorid 0,02 mg (SPIROPENT®) 0,02 mg, N3, 100 Tabletten</i>	Gesamte Zielpopulation	<b>Min.:</b>	
		365 Tabletten × 0,32/Tablette <b>=116,80</b>	116,80/Patient × 6.831 Patienten <b>=797.860,80</b>
		<b>Max.:</b>	
		730 Tabletten × 0,32/Tablette <b>=233,60</b>	233,60/Patient × 79.688 Patienten <b>=18.615.116,80</b>
Formoterol			
<i>Formoterol hemifumarat-1- Wasser 12 µg (OXIS® TURBOHALER) 12 µg, N3, 3×60 Pulverinhalationen</i>	Gesamte Zielpopulation	<b>Min.:</b>	
		730 Pulverinhalationen × 0,41/Pulverinhalation <b>=299,30</b>	299,30/Patient × 6.831 Patienten <b>=2.044.518,30</b>
		<b>Max.:</b>	
		1.460 Pulverinhalationen × 0,41/Pulverinhalation <b>=598,60</b>	598,60/Patient × 79.688 Patienten <b>=47.701.236,80</b>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Salmeterol			
<i>Salmeterol xinafoat 50 µg (SEREVENT® DISKUS®) 50 µg, N2, 2×60 Pulverinhalationen</i>	Gesamte Zielpopulation	<b>Min.:</b>	
		730 Pulverinhalationen × 0,47/Pulverinhalation <b>=343,10</b>	343,10/Patient × 6.831 Patienten <b>=2.343.716,10</b>
		<b>Max.:</b>	
		1.460 Pulverinhalationen × 0,47/Pulverinhalation <b>=686,20</b>	686,20/Patient × 79.688 Patienten <b>=54.681.905,60</b>
<b>Hochdosiertes ICS in fixer Kombination mit einem langwirksamen Beta-Agonisten (HD ICS/LABA)</b>			
Beclometason   Formoterol			
<i>Beclometasondipropionat, wasserfreies 200 µg   Formoterol hemifumarat-1-Wasser 6 µg (INUVAIR®) 200 µg   6 µg, N3, 2×120 Hübe</i>	Gesamte Zielpopulation	<b>Min.:</b>	
		1.095 Hübe × 0,95/Hub <b>=1.040,25</b>	1.040,25/Patient × 6.831 Patienten <b>=7.105.947,75</b>
		<b>Max.:</b>	
		1.460 Hübe × 0,95/Hub <b>=1.387</b>	1.387,0/Patient × 79.688 Patienten <b>=110.527.256,00</b>
Budesonid   Formoterol			
<i>Budesonid 400 µg   Formoterol hemifumarat-1-Wasser 12 µg (SYMBICORT® TURBOHALER®) 400 µg   12 µg, N2, 3×60 Pulverinhalationen</i>	Gesamte Zielpopulation	<b>Min.:</b>	
		1.095 Pulverinhalationen × 0,95/ Pulverinhalation <b>=1.040,25</b>	1.040,25/Patient × 6.831 Patienten <b>=7.105.947,75</b>
		<b>Max.:</b>	
		1.460 Pulverinhalationen × 0,95/Pulverinhalation <b>=1.387</b>	1.387,0/Patient × 79.688 Patienten <b>=110.527.256,00</b>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Fluticason   Formoterol			
<i>Fluticason 17-propionat 250 µg   Formoterol hemifumarat-1-Wasser 10 µg (FLUTIFORM®) 250 µg   10 µg, N2, 3×120 Hübe</i>	Gesamte Zielpopulation	<b>Min.:</b>	
		1.095 Hübe × 0,49/Hub <b>=536,55</b>	536,55/Patient × 6.831 Patienten <b>=3.665.173,05</b>
		<b>Max.:</b>	
		1.460 Hübe × 0,49/Hub <b>=715,40</b>	715,40/Patient × 79.688 Patienten <b>=57.008.795,20</b>
Fluticason   Salmeterol			
<i>Fluticason 17-propionat 250 µg   Salmeterol xinafoat 25 µg (AIRFLUSAL®) 250 µg   25 µg, ÷, 3×120 Hübe</i>	Gesamte Zielpopulation	<b>Min.:</b>	
		1.095 Hübe × 0,39/Hub <b>=427,05</b>	427,05/Patient × 6.831 Patienten <b>=2.917.178,55</b>
		<b>Max.:</b>	
		730 Pulverinhalationen × 0,67/Pulverinhalation <b>=489,10</b>	489,10/Patient × 79.688 Patienten <b>=38.975.400,80</b>
<i>Fluticason 17-propionat 500 µg   Salmeterol xinafoat 50 µg (ATMADISC® DISKUS®) 500 µg   50 µg, N3, 3×60 Pulverinhalationen</i>			
Fluticason   Vilanterol			
<i>Fluticason furoat 200 µg   Vilanterol trifenatat 25 µg (RELVAR® ELLIPTA®) 200 µg   25 µg, ÷, 3×30 Pulverinhalationen</i>	Gesamte Zielpopulation	365 Pulverinhalationen × 1,44/Pulverinhalation <b>=525,60</b>	<b>Min.:</b>
			525,60/Patient × 6.831 Patienten <b>=3.590.373,60</b>
			<b>Max.:</b>
			525,60/Patient × 79.688 Patienten <b>=41.884.012,80</b>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Orales Kortikosteroid (OCS)</b>			
Prednisolon			
<i>Prednisolon 5 mg (PREDNISOLON- RATIOPHARM®) 5 mg, N3, 100 Tabletten bzw. Prednisolon 10 mg (GALEN®) 10 mg, N3, 100 Tabletten</i>	Gesamte Zielpopulation	<b>Min.:</b>	
		365 Tabletten × 0,13/Tablette <b>=47,45</b>	47,45/Patient × 6.831 Patienten <b>=324.130,95</b>
		<b>Max.:</b>	
		365 Tabletten × 0,13/Tablette + 365 Tabletten × 0,15/Tablette <b>=102,20</b>	102,20/Patient × 79.688 Patienten <b>=8.144.113,60</b>
Prednison			
<i>Prednison 5 mg (PREDNISON- RATIOPHARM®) 5 mg, N3, 100 Tabletten bzw. Prednison 10 mg (GALEN®) 10 mg, N3, 100 Tabletten</i>	Gesamte Zielpopulation	<b>Min.:</b>	
		365 Tabletten × 0,14/Tablette <b>=51,10</b>	51,10/Patient × 6.831 Patienten <b>=349.064,10</b>
		<b>Max.:</b>	
		365 Tabletten × 0,14/Tablette + 365 Tabletten × 0,18/Tablette <b>=116,80</b>	116,80/Patient × 79.688 Patienten <b>=9.307.558,40</b>
<b>Langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist (LAMA)</b>			
Tiotropium			
<i>Tiotropium bromid-1- Wasser 2,5 µg (SPIRIVA® RESPIMAT®) 2,5 µg, N3, 3×60 Hübe</i>	Gesamte Zielpopulation	730 Hübe × 0,92/Hub <b>=671,60</b>	<b>Min.:</b>
			671,60/Patient × 6.831 Patienten <b>=4.587.699,60</b>
			<b>Max.:</b>
			671,60/Patient × 79.688 Patienten <b>=53.518.460,80</b>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Anti-IgE-Antikörper (anti-IgE-mAB)</b>			
Omalizumab			
<i>Omalizumab 75 mg (XOLAIR®) 75 mg, N1, 1 Injektions- lösung</i>	Gesamte Zielpopulation	<b>Min.:</b>	
		13 Injektionslösungen × 247,91/Injektionslösung <b>=3.222,83</b>	3.222,83/Patient × 6.831 Patienten <b>=22.015.151,73</b>
<i>Omalizumab 150 mg (XOLAIR®) 150 mg, N3, 10 Injektions- lösungen bzw. 150 mg, N2, 4 Injektions- lösungen</i>		<b>Max.:</b>	
		100 Injektionslösungen × 456,51/Injektionslösung + 4 Injektionslösungen × 470,10/Injektionslösung <b>=47.531,40</b>	47.531,40/Patient × 79.688 Patienten <b>=3.787.682.203,20</b>
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Mit einem Behandlungsabstand von 8 Wochen finden pro Patient pro Jahr durchschnittlich 6,5 Behandlungen (52/8) bzw. im jahresweisen Wechsel 6 oder 7 Behandlungen statt. Die <i>Run-In</i>-Phase mit kürzerem Abstand zwischen den ersten drei Behandlungen (4 Wochen) bedingt eine höhere Anzahl an Behandlungen nur im ersten Behandlungsjahr (8 Behandlungen). Um dem langfristigen Einsatz von Benralizumab als Erhaltungstherapie Rechnung zu tragen, wird zur Berechnung von Verbrauch und Kosten die Spanne von 6-7 Behandlungen pro Patient pro Jahr berücksichtigt.</p> <p>anti-IgE-mAB: Anti-IgE-Antikörper; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HD: hochdosiert; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; Max.: Maximum; Min.: Minimum; N1/N2/N3: Normgröße 1/2/3; OCS: orales Kortikosteroid; ±: Packungen, die den Grenzwert für N3 nicht übersteigen, jedoch außerhalb der Toleranzbereiche für die Normgrößen liegen.</p>			

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

#### **Kontraindikationen**

Laut Fachinformation bestehen keine besonderen Kontraindikationen für eine Anwendung von Benralizumab [1].

#### **Patientenpräferenzen**

Daten zu den Patientenpräferenzen liegen im betrachteten Anwendungsgebiet nicht vor. Datenbasierte Aussagen hierzu können daher nicht getroffen werden.

#### **Therapieabbrüche**

Es existieren keine Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Behandlung mit Benralizumab im Versorgungsalltag. Daher werden als Näherung die Abbruchraten der Zulassungsstudien ZONDA SIROCCO und CALIMA dargestellt.

Die Abbruchraten in der für die Bewertung relevanten klinischen Studien von Benralizumab betragen über einen Zeitraum von 28 bis 56 Wochen in den Benralizumab-Studienarmen 6-13% und in den Kontroll-Armen 4-11% [26-28]. In den Benralizumab-Studienarmen brachen 2-4% der Teilnehmer die Studien wegen unerwünschter Ereignisse ab, für keinen der Abbrüche wurde explizit eine fehlende Wirkung als primärer Grund angegeben [26-28].

Da eine Übertragung dieser Daten auf den realen Versorgungsalltag zur Abschätzung der Therapieabbrüche nur eingeschränkt möglich ist, können diese Daten zu einer Quantifizierung der Versorgungsanteile nicht herangezogen werden.

#### **Versorgungsbereich**

Benralizumab ist als *Add-On*-Erhaltungstherapie zugelassen und wird überwiegend im ambulanten Bereich Anwendung finden.

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

Es ist anzunehmen, dass die Jahrestherapiekosten für die GKV im zu bewertenden Anwendungsgebiet insgesamt geringer ausfallen werden als in Abschnitt 3.3.5 angegeben. In der Versorgungsrealität wird eine Behandlung mit Benralizumab vorrangig für die Patienten infrage kommen, die bereits zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA ggf. eine Therapie mit LAMA (Tiotropium) und/oder eine OCS-Erhaltungstherapie erhalten. Darüber hinaus existieren in der deutschen Versorgungsrealität mit anti-IL5- und anti-IgE-mAB für Teile der Zielpopulation Verordnungsalternativen zu einer Therapie mit Benralizumab. Es können zum derzeitigen Zeitpunkt jedoch keine datenbasierten Aussagen zum konkreten Versorgungsanteil von Benralizumab getätigt werden.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

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

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

Die in diesem Abschnitt erfolgten Angaben basieren im Wesentlichen auf den Fachinformationen der betrachteten Arzneimittel, der Niederschrift zum Beratungsgespräch beim G-BA und weiteren frei zugänglichen Quellen (mit Ausnahme der Lauer-Taxe).

Eine systematische bibliographische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.



### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. AstraZeneca GmbH (AstraZeneca). Fachinformation Fasentra<sup>®</sup> (Stand: Januar 2018). 2018.
2. ratiopharm GmbH (ratiopharm). Fachinformation Beclometason-ratiopharm<sup>®</sup> Dosieraerosol (Stand: Mai 2017). 2017.
3. MEDA Pharma GmbH & Co. KG (MEDA). Fachinformation Novopulmon<sup>®</sup> Novolizer<sup>®</sup> (Stand: Juni 2017). 2017.
4. PB Pharma GmbH (PB Pharma). Fachinformation Cyclocaps Budesonid 800 µg (Stand: August 2012). 2012.
5. AstraZeneca GmbH (AstraZeneca). Fachinformation Alvesco<sup>®</sup> 80 Mikrogramm und 160 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung (Stand: Juli 2017). 2017.
6. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK). Fachinformation Flutide Diskus (Stand: Juli 2017). 2017.
7. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK). Fachinformation Flutide 125 µg/Flutide forte 250 µg Dosier-Aerosol (Stand: Juli 2017). 2017.
8. MSD Sharp & Dohme GmbH (MSD). Fachinformation ASMANEX<sup>®</sup> Twisthaler<sup>®</sup> (Stand: Juli 2017). 2017.
9. AstraZeneca GmbH (AstraZeneca). Fachinformation Bambec<sup>®</sup> (Stand: Mai 2016). 2016.
10. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Boehringer). Fachinformation Spiropent<sup>®</sup> 0,02 mg Tabletten (Stand: März 2014). 2014.
11. AstraZeneca GmbH (AstraZeneca). Fachinformation Oxis<sup>®</sup> Turbohaler<sup>®</sup> 6 Mikrogramm Pulver zur Inhalation (Stand: Juni 2016). 2016.
12. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK). Fachinformation Serevent<sup>®</sup> Dosier-Aerosol – Serevent<sup>®</sup> Diskus<sup>®</sup> (Stand: Februar 2015). 2015.
13. Chiesi GmbH (Chiesi). Fachinformation INUVAIR<sup>®</sup> 200/6 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung (Stand: Juli 2017). 2017.
14. AstraZeneca GmbH (AstraZeneca). Fachinformation Symbicort<sup>®</sup> Turbohaler<sup>®</sup> 320/9 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation (Stand: Juni 2017). 2017.

15. Mundipharma GmbH (Mundipharma). Fachinformation flutiform® 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension (Stand: Juni 2015). 2015.
16. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK). Fachinformation atmadisc® mite 50 µg/100 µg Diskus® atmadisc® 50 µg/250 µg Diskus® atmadisc® forte 50 µg/500 µg Diskus® Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation (Stand: Oktober 2016). 2016.
17. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK). Fachinformation Relvar Ellipta 184 Mikrogramm/22 Mikrogramm Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation (Stand: September 2017). 2017.
18. Hexal AG (Hexal). Fachinformation Airflusal Dosieraerosol 25 Mikrogramm/125 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension | Airflusal Dosieraerosol 25 Mikrogramm/250 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension (Stand: Oktober 2017). 2017.
19. ratiopharm GmbH (ratiopharm). Fachinformation Prednisolon-ratiopharm® 5 mg / 50 mg Tabletten (Stand: August 2017). 2017.
20. ratiopharm GmbH (ratiopharm). Fachinformation Prednison-ratiopharm® 5 mg Tabletten (Stand: August 2017). 2017.
21. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Boehringer). Fachinformation Spiriva® Respimat® (Stand: Mai 2017). 2017.
22. Novartis Pharma GmbH (Novartis). Fachinformation Xolair® 75 mg Injektionslösung (Stand: September 2016). 2016.
23. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2017.
24. GALENpharma GmbH (GALEN). Fachinformation Prednisolon 2 mg GALEN® Tabletten | Prednisolon 5 mg GALEN® Tabletten | Prednisolon 10 mg GALEN® Tabletten | Prednisolon 20 mg GALEN® Tabletten | Prednisolon 50 mg GALEN® Tabletten (Stand: September 2016). 2016.
25. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 1. Quartal 2018. 2018.
26. Bleeker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta_2$ -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. The Lancet. 2016;388(10056):2115-27.

27. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2016;388(10056):2128-41.
28. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2017.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Für eine qualitätsgesicherte Anwendung sind die Fach- und Gebrauchsinformation in ihrer Gesamtheit von Bedeutung. Die Gebrauchsinformation basiert auf der Fachinformation und ist in Bezug auf die Anwendungshinweise als inhaltsidentisch anzusehen.

Die Fachinformation von Benralizumab (Fasenra<sup>®</sup>) (Stand: Januar 2018) nennt die folgenden Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung und führt im Detail aus [1]:

„[...]“

#### **Dosierung und Art der Anwendung [gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation]**

Fasenra<sup>®</sup> sollte von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von schwerem Asthma haben.

#### ***Dosierung***

Die empfohlene Dosis von Benralizumab beträgt 30 mg als subkutane Injektion, die ersten drei Dosen in einem Abstand von 4 Wochen und anschließend alle 8 Wochen. Wenn eine Injektion am geplanten Termin versäumt wird, sollte die Anwendung schnellstmöglich gemäß dem Dosierungsschema fortgesetzt werden; es darf keine doppelte Dosis angewendet werden.

Fasenra<sup>®</sup> ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Auf Grundlage des Schweregrades der Erkrankung, dem Ausmaß der Exazerbationskontrolle und der Anzahl der Eosinophilen im Blut sollte mindestens einmal jährlich über die Fortführung der Therapie entschieden werden.

#### ***Ältere Patienten***

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

#### ***Nieren- und Leberfunktionsstörung***

Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fasenra<sup>®</sup> ist bei Kindern im Alter von 5 bis 18 Jahren bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten für Kinder im Alter von 5 bis 11 Jahren vor. Bisher vorliegende Daten von Kindern im Alter von 12 bis unter 18 Jahren sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 der Fachinformation beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

### **Art der Anwendung**

Fasenra<sup>®</sup> wird als subkutane Injektion vom medizinischen Fachpersonal verabreicht.

Das Arzneimittel sollte in den Oberarm, den Oberschenkel oder in den Bauch injiziert werden. Es sollte nicht in Körperbereiche injiziert werden, wo die Haut dünn, geprellt, gerötet oder verhärtet ist (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation).

### **Gegenanzeigen [gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation]**

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

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung [gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation]**

Fasenra<sup>®</sup> sollte nicht zur Behandlung von akuten Asthma-Exazerbationen angewendet werden.

Die Patienten sollten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn ihr Asthma nach Behandlungsbeginn unkontrolliert bleibt oder sich verschlimmert.

Ein abruptes Absetzen von Kortikosteroiden wird nach Beginn der Therapie mit Fasenra<sup>®</sup> nicht empfohlen. Eine Reduktion der Kortikosteroid-Dosen sollte, sofern angemessen, stufenweise und unter ärztlicher Überwachung erfolgen.

### **Überempfindlichkeitsreaktionen**

Nach der Anwendung von Fasenra<sup>®</sup> sind Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Urtikaria, papulöse Urtikaria, Hautausschlag) aufgetreten. Diese Reaktionen treten in der Regel innerhalb von Stunden nach der Anwendung auf, in einigen Fällen kam es jedoch zu einem verzögerten Eintritt (z.B. nach Tagen).

Im Falle einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Fasenra<sup>®</sup> abgesetzt werden.

### **Parasitäre Infektion (Helminthen)**

Eosinophile können in die Immunantwort auf manche Helminthen-Infektionen involviert sein. Patienten mit bekannten Helminthen-Infektionen wurden von der Teilnahme an klinischen Studien ausgeschlossen. Es ist nicht bekannt, ob Fasenra<sup>®</sup> die Immunantwort eines Patienten auf eine Helminthen-Infektion beeinflusst.

Patienten mit einer bestehenden Helminthen-Infektion sollten vor Beginn der Therapie mit Fasenra<sup>®</sup> diesbezüglich behandelt werden. Wenn sich Patienten infizieren, während sie eine Behandlung mit Fasenra<sup>®</sup> erhalten und nicht auf eine anti-helminthische Behandlung ansprechen, sollte die Behandlung mit Fasenra<sup>®</sup> abgesetzt werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

#### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen [gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation]**

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Es ist nicht zu erwarten, dass Benralizumab einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln hat (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Cytochrom-P450-Enzyme, Effluxpumpen und proteinbindende Mechanismen sind nicht an der Clearance von Benralizumab beteiligt. Es besteht kein Hinweis darauf, dass der IL-5-Rezeptor-alpha auf Hepatozyten exprimiert wird. Eine Eosinophilen-Depletion führt nicht zu chronischen systemischen Veränderungen proinflammatorischer Zytokine.

#### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit [gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation]**

##### ***Schwangerschaft***

Daten zur Anwendung von Benralizumab bei Schwangeren liegen in begrenztem Umfang vor (weniger als 300 Schwangerschaftsverläufe).

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Auswirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Monoklonale Antikörper, wie z.B. Benralizumab, werden mit fortschreitender Schwangerschaft linear durch die Plazenta hindurch transportiert; aus diesem Grund ist eine potenzielle Exposition des ungeborenen Kindes im zweiten und dritten Trimester der Schwangerschaft wahrscheinlich größer.

Eine Anwendung von Fasenra<sup>®</sup> sollte während der Schwangerschaft möglichst vermieden werden. Die Anwendung bei schwangeren Frauen sollte nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter jedes potenzielle Risiko für das ungeborene Kind überwiegt.

##### ***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Benralizumab oder seine Metaboliten beim Menschen oder bei Tieren in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Frau muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder die Behandlung mit Fasenra<sup>®</sup> unterbrochen/auf die Behandlung verzichtet werden soll.

### ***Fertilität***

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien haben keine unerwünschten Wirkungen einer Benralizumab-Behandlung auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen [gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation]**

Fasenra<sup>®</sup> hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **Nebenwirkungen [gemäß Abschnitt 4.8 der Fachinformation]**

#### ***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Die am häufigsten während der Behandlung berichteten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen (8%) und Pharyngitis (3%).

#### ***Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen***

Insgesamt 2.514 Patienten, darunter 1.663 Patienten mit schwerem, unkontrolliertem eosinophilem Asthma, erhielten Benralizumab im Rahmen von klinischen Studien über die Dauer von 48 bis 56 Wochen.

Die Nebenwirkungshäufigkeiten werden gemäß der folgenden Konvention definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der Häufigkeitskategorien werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Tabelle 3-20: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pharyngitis <sup>a</sup>	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen <sup>b</sup>	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie Reaktion an der Einstichstelle	Häufig
<p>a: Pharyngitis wurde mittels der folgenden zusammengefassten bevorzugten Bezeichnungen definiert: „Pharyngitis“, „Bakterielle Pharyngitis“, „Virale Pharyngitis“, „Streptokokken-Pharyngitis“.</p> <p>b: Überempfindlichkeitsreaktionen wurden mittels der folgenden zusammengefassten bevorzugten Bezeichnungen definiert: „Urtikaria“, „Papulöse Urtikaria“ und „Hautausschlag“. Beispiele der damit in Verbindung stehenden gemeldeten Manifestationen und eine Beschreibung bis zu deren Beginn, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.</p>		

### ***Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen***

#### *Reaktionen an der Einstichstelle*

In placebokontrollierten Studien traten Reaktionen an der Einstichstelle (z.B. Schmerzen, Erytheme, Pruritus, Papula) bei 2,2% der Patienten auf, die mit der empfohlenen Benralizumab-Dosis behandelt wurden, im Vergleich zu 1,9% bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden.

#### ***Kinder und Jugendliche***

Daten bei Kindern und Jugendlichen sind begrenzt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Häufigkeit, Art und Schweregrad der Nebenwirkungen bei Jugendlichen waren mit denen bei Erwachsenen vergleichbar.

#### ***Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen***

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

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Str. 51-59

63225 Langen

Tel: +49 6103 77 0

Fax: +49 6103 77 1234

Website: [www.pei.de](http://www.pei.de)



**Überdosierung [gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation]**

In klinischen Studien wurden Patienten mit eosinophilem Asthma Dosen von bis zu 200 mg Benralizumab subkutan verabreicht ohne Hinweise auf dosisabhängige Toxizitäten.

Es gibt keine spezifische Behandlung für eine Überdosierung mit Benralizumab. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient unterstützend behandelt und entsprechend überwacht werden.

**Inkompatibilitäten [gemäß Abschnitt 6.2 der Fachinformation]**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

**Dauer der Haltbarkeit [gemäß Abschnitt 6.3 der Fachinformation]**

3 Jahre

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung [gemäß Abschnitt 6.4 der Fachinformation]**

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht einfrieren. Nicht schütteln.

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung [gemäß Abschnitt 6.6 der Fachinformation]**

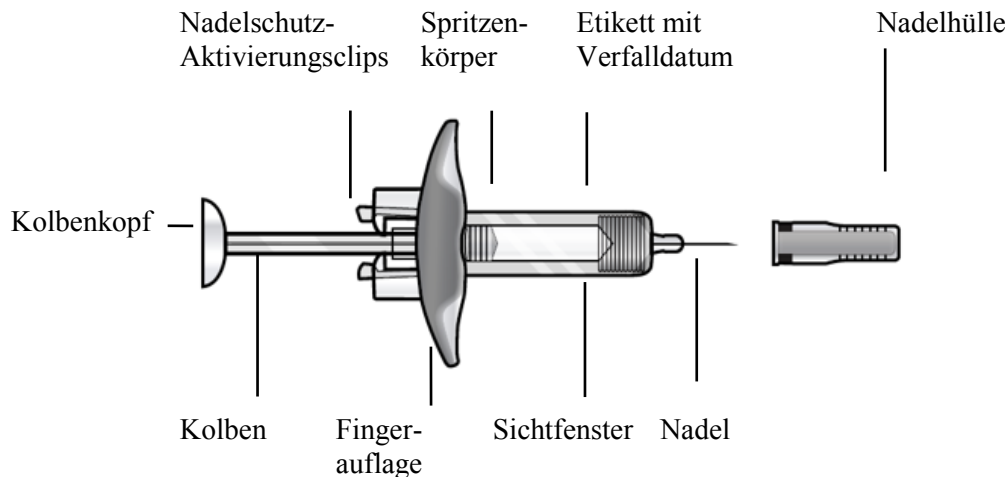
Fasenra<sup>®</sup> Injektionslösung ist verfügbar in einer sterilen Fertigspritze für den Einmalgebrauch. Nicht schütteln. Nicht verwenden, wenn die Lösung eingefroren war.

**Anwendungshinweise [in Ergänzung zu Abschnitt 4.2 der Fachinformation]**

Vor der Anwendung Fasentra<sup>®</sup> bei Raumtemperatur erwärmen, indem es im Umkarton bei Raumtemperatur liegen gelassen wird. Dies dauert in der Regel 30 Minuten. Wenden Sie die Spritze innerhalb von 24 Stunden an oder entsorgen Sie sie in einem Sharpsafe-Behälter.

Hinweise zur Fertigspritze mit Nadelschutz

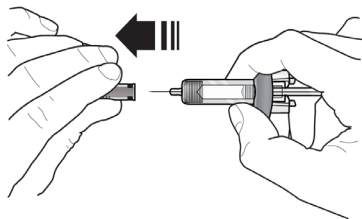
Siehe **Abbildung 1** unten, um die Bestandteile der Fertigspritze für die Anwendung in den Anwendungsschritten zu identifizieren.

**Abbildung 1**

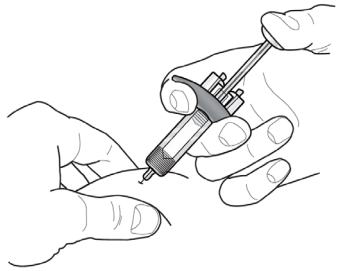
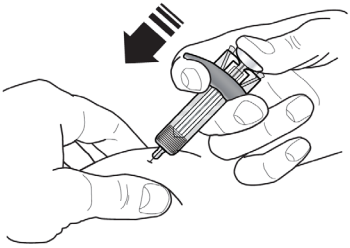
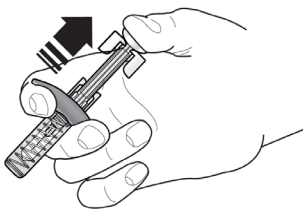
**Berühren Sie die Nadelschutz-Aktivierungsclips nicht**, um eine vorzeitige Aktivierung des Nadelschutzes zu verhindern.

**1 Fassen Sie den Körper der Spritze an**, nicht den Kolben, wenn Sie die Fertigspritze von der Unterlage nehmen. Überprüfen Sie das Verfalldatum auf der Spritze. Untersuchen Sie Fasentra<sup>®</sup> vor der Anwendung visuell auf sichtbare Partikel oder Verfärbungen. Fasentra<sup>®</sup> ist klar bis opaleszierend, farblos bis gelb und kann lichtdurchlässige oder weiße bis cremefarbene Partikel enthalten. Verwenden Sie Fasentra<sup>®</sup> nicht, wenn die Flüssigkeit trübe oder verfärbt ist oder wenn sie große Partikel oder fremde Bestandteile enthält. Die Spritze kann eine kleine Luftblase enthalten; das ist normal. Entfernen Sie **nicht** die Luftblase vor der Verabreichung.

2



Entfernen Sie die Nadelhülle nicht bis Sie die Injektion vornehmen. Halten Sie den Spritzenkörper fest und entfernen Sie die Nadelhülle, indem Sie sie gerade abziehen. Halten Sie den Kolben oder Kolbenkopf nicht fest, während Sie die Nadelhülle abziehen, weil der Kolben sich bewegen könnte. Wenn die Fertigspritze beschädigt oder kontaminiert ist (z. B. weil sie ohne aufgesetzte Nadelhülle heruntergefallen ist), entsorgen Sie sie und verwenden Sie eine neue Fertigspritze.

<p>3</p> 	<p>Drücken Sie die Haut leicht zusammen und stechen Sie die Nadel in die empfohlene Injektionsstelle (z. B. Oberarm, Oberschenkel oder Bauch).</p>
<p>4</p> 	<p>Injizieren Sie die gesamte Lösung, indem Sie den Kolben vollständig herunterdrücken, bis sich der Kolbenkopf <b>komplett zwischen</b> den Nadelschutz-Aktivierungsclips befindet. <b>Dies ist notwendig, um den Nadelschutz zu aktivieren.</b></p>
<p>5</p> 	<p>Nach der Injektion drücken Sie weiter auf den Kolbenkopf und entfernen Sie die Nadel aus der Haut. Nehmen Sie den Druck vom Kolbenkopf, damit der Nadelschutz die Nadel umschließen kann. <b>Stecken Sie die Nadelhülle nicht wieder auf die Fertigspritze.</b></p>
<p>6 Entsorgen Sie die benutzte Spritze in einen Sharpsafe-Behälter.</p>	

[...].<sup>66</sup>

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

Der Zusatznutzen ist für die gesamte Population klinisch bedeutsam und patientenrelevant. Es ergeben sich keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen.

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die Anhänge IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) und IIC (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) der EPAR-Produktinformation zu Fasentra<sup>®</sup> führen aus:

„[...]“

#### **B. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch**

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

#### **C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen**

##### ***Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte***

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

[...]“.

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

Der Zusatznutzen ist für die gesamte Population klinisch bedeutsam und patientenrelevant. Es ergeben sich keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen.

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

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

Der EPAR zu Fasenra<sup>®</sup> enthält keinen Anhang IV, es ergeben sich somit keine weiteren Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.

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

Der Zusatznutzen ist für die gesamte Population klinisch bedeutsam und patientenrelevant. Es ergeben sich keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die folgenden Maßnahmen zur Risikominimierung sind im EU-Risk-Management-Plan beschrieben [2]. Bei seiner Bewertung im Rahmen des EU-Zulassungsverfahrens kam der CHMP zu dem Schluss, dass für Fasenra® keine Maßnahmen zur Risikominimierung notwendig sind, die über die Hinweise in der Fach- und Gebrauchsinformation hinausgehen.

Tabelle 3-21: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß EU-Risk-Management-Plan

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Wichtige bekannte Risiken</b>		
keine		
<b>Wichtige potentielle Risiken</b>		
Schwerwiegende Infektionen	Keine vorgeschlagen.	Keine
Helmintheninfektion	Siehe Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): <u>Parasitäre Infektion (Helminthen)</u> Eosinophile können in die Immunantwort auf manche Helminthen-Infektionen involviert sein. Patienten mit bekannten Helminthen-Infektionen wurden von der Teilnahme an klinischen Studien ausgeschlossen. Es ist nicht bekannt, ob Fasenra® die Immunantwort eines Patienten auf eine Helminthen-Infektion beeinflusst. Patienten mit einer bestehenden Helminthen-Infektion sollten vor Beginn der Therapie mit Fasenra® diesbezüglich behandelt werden. Wenn sich Patienten infizieren, während sie eine Behandlung mit Fasenra® erhalten und nicht auf eine anti-helminthische Behandlung ansprechen, sollte die Behandlung mit Fasenra® abgesetzt werden, bis die Infektion abgeklungen ist.	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie/anaphylaktische Reaktionen	<p>Siehe Fachinformation Abschnitt 4.3 (Gegenanzeigen): Fasenra® ist bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile der Fachinformation kontraindiziert.</p> <p>Siehe Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): Nach der Anwendung von Fasenra® sind Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Urtikaria, papulöse Urtikaria, Hautausschlag) aufgetreten. Diese Reaktionen treten in der Regel innerhalb von Stunden nach der Anwendung auf, in einigen Fällen kam es jedoch zu einem verzögerten Eintritt (z.B. nach Tagen). Im Falle einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Fasenra® abgesetzt werden.</p> <p>Siehe Fachinformation Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen): Überempfindlichkeitsreaktionen sind als eine häufige (<math>\geq 1/100</math> bis <math>&lt; 1/10</math>) Nebenwirkung aufgeführt.</p>	Keine
Malignität	Keine vorgeschlagen.	Keine
Verlust der/Reduktion der Langzeitwirksamkeit aufgrund persistierender, neutralisierender <i>Anti-Drug</i> -Antikörper	<p>Siehe Fachinformation Abschnitt 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften): <u>Immunogenität</u> Während der 48- bis 56-wöchigen Behandlungsphase der Exazerbationsstudien entwickelten insgesamt 107 von 809 (13%) Patienten, die mit Fasenra® im empfohlenen Dosierungsschema behandelt wurden, eine behandlungsbedingte <i>Anti-Drug</i>-Antikörper(ADA)-Antwort. Die meisten Antikörper waren neutralisierend und persistierend. Antikörper gegen Benralizumab wurden bei Patienten mit hohen ADA-Titern im Vergleich zu Antikörper-negativen Patienten mit einer erhöhten Clearance von Benralizumab und erhöhten Eosinophilenwerten im Blut in Verbindung gebracht; in seltenen Fällen gingen die Eosinophilenwerte im Blut auf den Wert vor der Behandlung zurück. In aktuellen Nachbeobachtungen von Patienten wurde kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen ADA und der Wirksamkeit oder Sicherheit beobachtet.</p> <p>Zusätzlich siehe folgenden Hinweis in der Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung): Fasenra® ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Auf Grundlage des Schweregrades der Erkrankung, dem Ausmaß der Exazerbationskontrolle und der Anzahl der Eosinophilen im Blut sollte mindestens einmal jährlich über die Fortführung der Therapie entschieden werden.</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Fehlende Informationen</b>		
Sicherheitsprofil während Schwangerschaft/Stillzeit	<p>Siehe Fachinformation Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit):</p> <p><u>Schwangerschaft</u></p> <p>Daten zur Anwendung von Benralizumab bei Schwangeren liegen in begrenztem Umfang vor (weniger als 300 Schwangerschaftsverläufe).</p> <p>Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Auswirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3, Präklinische Daten zur Sicherheit).</p> <p>Monoklonale Antikörper, wie z.B. Benralizumab, werden mit fortschreitender Schwangerschaft linear durch die Plazenta hindurch transportiert; aus diesem Grund ist eine potenzielle Exposition des ungeborenen Kindes im zweiten und dritten Trimester der Schwangerschaft wahrscheinlich größer.</p> <p>Eine Anwendung von Fasentra<sup>®</sup> sollte während der Schwangerschaft möglichst vermieden werden. Die Anwendung bei schwangeren Frauen sollte nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter jedes potenzielle Risiko für das ungeborene Kind überwiegt.</p> <p><u>Stillzeit</u></p> <p>Es ist nicht bekannt, ob Benralizumab oder seine Metaboliten beim Menschen oder bei Tieren in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>Unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Frau muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder die Behandlung mit Fasentra<sup>®</sup> unterbrochen/auf die Behandlung verzichtet werden soll.</p> <p><u>Fertilität</u></p> <p>Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien haben keine unerwünschten Wirkungen einer Benralizumab-Behandlung auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3, Präklinische Daten zur Sicherheit).</p>	Keine
Sicherheitsprofil der Langzeitanwendung von Benralizumab 30mg s.c.	<p>Siehe Fachinformation Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen):</p> <p>Insgesamt 2.514 Patienten, darunter 1.663 Patienten mit schwerem, unkontrolliertem eosinophilem Asthma, erhielten Benralizumab im Rahmen von klinischen Studien über die Dauer von 48 bis 56 Wochen.</p>	Keine
<p>ADA: <i>Anti-Drug</i>-Antikörper; s.c.: subkutan</p> <p>Quelle: [1-3]</p>		



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

Der Zusatznutzen ist für die gesamte Population klinisch bedeutsam und patientenrelevant. Es ergeben sich keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen.

#### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

Es ergeben sich keine Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation, sowie in den Abschnitten 3.4.1, 3.4.2, 3.4.3 und 3.4.4 aufgeführten hinausgehen.

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

Der Zusatznutzen ist für die gesamte Population klinisch bedeutsam und patientenrelevant. Es ergeben sich keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen.

#### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

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

Entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA wurden folgende Dokumente als Informationsquelle für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.5 verwendet:

- Fachinformation Fasenra<sup>®</sup>, Stand: Januar 2018 [1],
- Risk-Management-Plan (RMP) Fasenra<sup>®</sup>, Stand: 14. November 2017 [2],
- EPAR Produktinformation Fasenra<sup>®</sup>, Stand: Januar 2018 (Anhang I-III des EPAR Fasenra<sup>®</sup>) [3].

**3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

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

1. AstraZeneca GmbH (AstraZeneca). Fachinformation Fasenra<sup>®</sup> (Stand: Januar 2018). 2018.
2. AstraZeneca AB (AstraZeneca). European Union Risk Management Plan (EU RMP) For Benralizumab - Version Number 1. Edition Number 4. 2017.
3. European Medicines Agency (EMA). Anhang I, II, III des European Public Assessment Reports (EPAR) Fasenra<sup>®</sup> (Stand: Januar 2018). 2018.