

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Benralizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.02.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Benralizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus langwirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Benralizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus langwirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist	eine patientenindividuelle Therapieeskalation ^b <ul style="list-style-type: none"> ▪ der hochdosierten inhalativen Kortikosteroide (ICS) und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) mit Tiotropium und ggf. orale Kortikosteroide (OCS)^c oder ▪ bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas ggf. Omalizumab^d zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA und ggf. OCS^c oder ▪ ggf. der hochdosierten ICS und LABA mit OCS^{c, e}
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Das Stufenschema der Global Initiative for Asthma (GINA) ist zu berücksichtigen. Es wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Benralizumab in den Stufen 4 bis 5 abgebildet ist. Placebo, bzw. die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des schweren Asthmas, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, entspricht bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Vom Anwendungsgebiet umfasst sind jedoch auch Patientinnen und Patienten, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden Therapie infrage kommt.</p> <p>c: OCS sollten nur kurzzeitig und in der niedrigst wirksamen Dosis eingesetzt werden. Bei der Behandlung des Asthmas mit OCS ist darauf zu achten, dass die Dosierung von OCS die Cushing-Schwelle möglichst nicht dauerhaft überschreitet. Eine Behandlung von Exazerbationen ist davon abzugrenzen.</p> <p>d: Omalizumab kann als eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie nur bei Patientinnen und Patienten herangezogen werden, die die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zu Omalizumab vollständig erfüllen.</p> <p>e: Eine Therapie mit OCS ist im Vergleich zu den anderen genannten Wirkstoffen – sofern diese geeignet sind – nicht als zu präferierende Therapieoption anzusehen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalative Kortikosteroide; IgE: Immunglobulin E; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; OCS: orale Kortikosteroide</p>		

Der pU schließt sich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Mit seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU die 3 RCTs ZONDA, CALIMA und SIROCCO zum Vergleich von Benralizumab mit Placebo. Der pU zieht für die Nutzenbewertung nur die Daten derjenigen Patientinnen und Patienten dieser Studien heran, für die aus seiner Sicht eine Therapie mit Benralizumab im Sinne der erwarteten Versorgungsrealität infrage kommt. Aus Sicht des pU sind das Patientinnen und Patienten, für die die relevanten Therapieoptionen bereits ausgeschöpft und nur noch begrenzte Therapieanpassungen auf patientenindividueller Basis möglich sind. Dies führt dazu, dass er die Studie ZONDA vollständig und für die Studien CALIMA und SIROCCO Teilpopulationen heranzieht. Die 3 Studien sind zur Ableitung des Zusatznutzens von Benralizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Auch die vom pU vorgelegten Daten sind für die Ableitung eines Zusatznutzens von Benralizumab nicht geeignet.

Studien CALIMA, SIROCCO und ZONDA

Die Studien CALIMA, SIROCCO und ZONDA sind multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien mit 56-wöchiger (CALIMA), 48-wöchiger (SIROCCO) bzw. 28-wöchiger (ZONDA) Behandlungsdauer zum Vergleich von Benralizumab (in 2 unterschiedlichen Dosierungen) mit Placebo. Der pU betrachtet jeweils nur den Benralizumab-Arm mit zulassungskonformer Dosierung. Benralizumab und Placebo wurden jeweils zusätzlich zur bereits bestehenden Asthmatherapie verabreicht. In den Studien CALIMA und SIROCCO wurden Patientinnen und Patienten zwischen 12 und 75 Jahren mit unkontrolliertem Asthma unter einer bestehenden Therapie mit mittel oder hochdosierten ICS plus langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA) mit oder ohne weitere Erhaltungstherapien eingeschlossen. Eine weitere Voraussetzung für den Studieneinschluss war ein ACQ(Asthma Control Questionnaire)-6-Score $\geq 1,5$ sowie mindestens 2 dokumentierte Asthmaexazerbationen innerhalb von 12 Monaten vor der Randomisierung. Das Vorliegen eines eosinophilen Asthmas war in beiden Studien kein Einschlusskriterium. In der Studie ZONDA wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit eosinophilem Asthma (≥ 150 Eosinophile/ μl) und mindestens 1 dokumentierten Asthmaexazerbation innerhalb von 12 Monaten vor Aufnahme in die Studie eingeschlossen. Alle Patientinnen und Patienten erhielten bei Aufnahme in die Studie bereits eine regelmäßige Behandlung mit oralen Kortikosteroiden (OCS) zusätzlich zu einer bestehenden Therapie aus hochdosierten ICS plus LABA. Ziel der Studie ZONDA war die Untersuchung des Effektes von Benralizumab im Vergleich zu Placebo auf eine angestrebte OCS-Dosisreduktion. Hierfür durchliefen die Patientinnen und Patienten vor Randomisierung zunächst eine Optimierungsphase um die

OCS-Therapie auf die niedrigste, noch effektive Dosierung zu reduzieren. Nach Randomisierung und Beginn der Studienbehandlung wurde die OCS-Dosis weiter stufenweise reduziert.

In allen 3 Studien war während der gesamten Behandlungsphase die Fortführung der vor Studieneinschluss begonnenen Asthma-Erhaltungsmedikation (Tiotropium, OCS) erlaubt. Diese sollte im gesamten Studienverlauf unverändert (Ausnahme OCS-Reduktion in Studie ZONDA) fortgeführt werden. Omalizumab war weder innerhalb von 4 Monaten oder 5 Halbwertszeiten vor Studienbeginn noch als Begleitbehandlung während der Studien erlaubt.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist in den Studien CALIMA und SIROCCO nicht umgesetzt, da weder zu Studienbeginn noch im Verlauf der Studien Therapieeskalationen (Tiotropium, Omalizumab, OCS) in den Vergleichsarmen stattgefunden haben.

So bestand bei den Patientinnen und Patienten der Studien CALIMA und SIROCCO zu Studienbeginn eine unzureichende Asthmakontrolle. In dieser Situation empfehlen Leitlinien eine Therapieeskalation, um eine Symptomkontrolle zu erreichen und Exazerbationen zu verhindern. Diese ist im Interventionsarm (durch die Gabe von Benralizumab) zwar erfolgt, nicht aber im Vergleichsarm. Vielmehr sollte die vor Studienbeginn bereits bestehende – über ICS plus LABA hinausgehende – Erhaltungsmedikation bis zum Behandlungsende in beiden Behandlungsarmen der Studien unverändert bei stabiler Dosis fortgeführt werden.

Die Studie ZONDA stellt eine spezifische Therapiesituation dar, da die Studie primär auf die Dosisreduktion von OCS abzielt. Für diese Patientinnen und Patienten bestehen patientenindividuelle Eskalationsmöglichkeiten der Vergleichstherapie insbesondere in einer zusätzlichen Gabe von Tiotropium oder Omalizumab sowie in einer Dosisanpassung der OCS. Eine Eskalation mit langwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) (inklusive Tiotropium) hat im Studienverlauf jedoch nicht stattgefunden. Die Gabe von Omalizumab war als Erhaltungstherapie ein Ausschlusskriterium und stand weder zu Beginn noch im Verlauf als Eskalation zur Verfügung. Angaben zur Therapieanpassung für OCS sind in der Studie ZONDA nicht interpretierbar, da der primäre Endpunkt der Studie eine per Protokoll geplante OCS-Reduktion war.

Vom pU herangezogene Patientenpopulationen der Studien ZONDA, CALIMA und SIROCCO

Der pU nimmt seine Bewertung des Zusatznutzens von Benralizumab anhand der von ihm gebildeten modifizierten Intention-to-treat-Populationen (im Folgenden als mITT-Populationen bezeichnet) der Studien ZONDA, CALIMA und SIROCCO vor. Hierzu berücksichtigt der pU aus den 3 Studien nur diejenigen Patientinnen und Patienten, für die aus seiner Sicht eine Therapie mit Benralizumab im Sinne der erwarteten Versorgungsrealität

infrage kommen. Dies sind nach Einschätzung des pU Patientinnen und Patienten, für die die folgenden Kriterien erfüllt sind:

Studie ZONDA

- zulassungsgemäße Gabe von Benralizumab
- schweres eosinophiles Asthma (Eosinophilie gemäß Einschlusskriterium ≥ 150 Eosinophile/ μl)
- OCS-Erhaltungstherapie gemäß Stufe 5 des GINA-Schemas zusätzlich zur Erhaltungstherapie mit hochdosierten ICS plus LABA

Studien CALIMA und SIROCCO

- zulassungsgemäße Gabe von Benralizumab
- ≥ 300 Eosinophile/ μl
- hochdosierte ICS plus LABA
- mindestens eine Add-on-Erhaltungstherapie gemäß Stufe 5 des GINA-Schemas [OCS, LAMA (Tiotropium) oder beide] zusätzlich zur Erhaltungstherapie mit hochdosierten ICS plus LABA

Aus den vom pU angesetzten Kriterien ergibt sich, dass der pU für die Studie ZONDA die Gesamtpopulation und für die Studien CALIMA und SIROCCO jeweils Teilpopulationen auswertet, die 9,9 % (CALIMA) und 14,3 % (SIROCCO) der gesamten Studienpopulation umfassen.

Fehlende Eignung der vom pU ausgewerteten Daten

Der pU begründet die ausschließliche Berücksichtigung dieser Patientenpopulationen damit, dass Benralizumab zugelassen ist für erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus LABA unzureichend kontrolliert ist. Daraus ergibt sich für den pU, dass Benralizumab in der Versorgungsrealität entsprechend der gängigen nationalen sowie internationalen Leitlinienempfehlungen insbesondere bei Patientinnen und Patienten eingesetzt werden wird, die bereits eine langjährige Krankheitsgeschichte mit fortwährender unzureichender Asthmakontrolle aufweisen und bei denen patientenindividuelle Therapieanpassungen bis zur höchsten Stufe des GINA-Schemas (Stufe 5) erfolgt sind. In dieser spezifischen Zielpopulation seien die relevanten Therapieoptionen bereits ausgeschöpft und im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur noch begrenzte Therapieanpassungen auf patientenindividueller Basis möglich.

Der pU beschreibt außerdem, dass gemäß Protokoll der 3 Studien ZONDA, CALIMA und SIROCCO patientenindividuelle Anpassungen der Erhaltungstherapie möglich waren und entsprechend stattgefunden haben, wenn diese vom Prüfarzt als medizinisch notwendig erachtet wurden.

Die Argumentation des pU umfasst dabei 3 wesentliche Punkte: a) Zielpopulation des Anwendungsgebietes entspricht Patientinnen und Patienten, für die die relevanten Therapieoptionen bereits ausgeschöpft sind, b) in den Studien waren für die Patientinnen und Patienten der ausgewerteten mITT-Population die Therapieoptionen bereits ausgeschöpft und c) Therapieanpassungen auf patientenindividueller Basis waren in den 3 Studien möglich und wurden patientenindividuell durchgeführt.

Da für die vom pU ausgewerteten Patientinnen und Patienten der Studie weitere Eskalationsmöglichkeiten ihrer bestehenden Therapie infrage kamen, eine Eskalation in der Studie jedoch weder vorgesehen war noch umgesetzt wurde (Punkte b und c), sind die vorgelegten Daten für die Bewertung des Zusatznutzen von Benralizumab nicht geeignet. Die einzelnen vom pU angeführten Punkte werden im Folgenden kommentiert.

Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet ist umfassender als durch den pU beschrieben

Der pU weist auf das Anwendungsgebiet von Benralizumab hin (schweres eosinophiles Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus LABA unzureichend kontrolliert ist). Zusammen mit den Empfehlungen in Leitlinien ergeben sich daraus für den pU als Zielpopulation diejenigen Patientinnen und Patienten, für die die relevanten Therapieoptionen bereits ausgeschöpft sind.

Es ist zwar richtig, dass vom Anwendungsgebiet von Benralizumab auch Patientinnen und Patienten umfasst sind, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden Therapie besteht. Diese stellen jedoch nur einen Teil der Zielpopulation gemäß des Anwendungsgebiets von Benralizumab dar. So kommen für Patientinnen und Patienten mit unzureichender Asthmakontrolle trotz hochdosierter ICS plus LABA grundsätzlich weitere Therapieoptionen infrage. Dies spiegelt sich auch in den vom pU genannten Leitlinien wider, in denen Eskalationsmöglichkeiten mit Tiotropium oder Omalizumab für die genannte Patientenpopulation empfohlen werden. Zusätzlich ist eine Therapieeskalation mit niedrigdosierten OCS möglich. Auch der G-BA stuft das Anwendungsgebiet von Benralizumab in die Stufen 4 und 5 des GINA-Stufenschemas ein und hat die genannten Eskalationsmöglichkeiten als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Trotz der Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, für die die relevanten Therapieoptionen bereits ausgeschöpft sind, leitet der pU den Zusatznutzen für die Population im gesamten Anwendungsgebiet ab.

Therapieoptionen bei den vom pU ausgewerteten Patientinnen und Patienten der Studien ZONDA, CALIMA und SIROCCO nicht ausgeschöpft

Der pU argumentiert, dass durch Anlegen seiner Kriterien für die von ihm ausgewerteten Patientinnen und Patienten in den mITT-Populationen der 3 Studien ZONDA, CALIMA und SIROCCO die Therapieoptionen bereits ausgeschöpft seien. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Der Spielraum im Rahmen der Asthmatherapie liegt in der Ausnutzung der Kombinationsmöglichkeiten der verschiedenen Substanzen in den jeweiligen Stufen der

Therapie. Bei den vom pU ausgewerteten Populationen der Studien ZONDA (Erhaltungstherapie zu Studienbeginn: ICS plus LABA und zusätzlich OCS und ggf. LAMA) bzw. CALIMA und SIROCCO (Erhaltungstherapien zu Studienbeginn: ICS plus LABA und zusätzlich OCS oder LAMA oder beides) waren Therapieeskalationen zu Studienbeginn möglich. Insbesondere für Patientinnen und Patienten mit nur einer zusätzlichen Therapie (z. B. Tiotropium) sind Eskalationsmöglichkeiten in den Leitlinien vorgegeben.

Therapieeskalation mit Tiotropium: Tiotropium stellt eine Möglichkeit der Therapieeskalation innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA dar. Zu Studienbeginn erhielten in den vom pU ausgewerteten Populationen im Placeboarm 25,3 % (ZONDA), 48,8 % (Teilpopulation CALIMA) und 36,4 % (Teilpopulation SIROCCO) Tiotropium. Daten zur Anpassung der Medikation im Studienverlauf legt der pU nicht separat für Tiotropium vor, wohl aber zur Gabe von LAMA insgesamt. Eine Eskalation der LAMA-Therapie im Studienverlauf fand im Placeboarm bei keinem der Patientinnen und Patienten der Studie ZONDA und der ausgewerteten Teilpopulation der Studie CALIMA sowie bei 2 Patientinnen und Patienten der Teilpopulation der Studie SIROCCO statt. Da die Zulassung von Tiotropium die Einschlusskriterien der Studien ZONDA, CALIMA und SIROCCO gut abdeckt ist davon auszugehen, dass eine Therapie mit Tiotropium für einen großen Teil der Patientinnen und Patienten mit Bedarf an zusätzlicher Asthma-Kontrollmedikation geeignet gewesen wäre.

Therapieeskalation mit Omalizumab: Omalizumab kann bei Patientinnen und Patienten mit einer Immunglobulin E (IgE)-vermittelten Pathogenese des Asthmas zur Therapieeskalation eingesetzt werden und ist ebenfalls eine Therapieoption der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In den vorgelegten Studien war eine Omalizumab-Gabe innerhalb von 4 Monaten oder 5 Halbwertszeiten vor Einverständniserklärung und während der Studien nicht erlaubt. Damit hat diese Therapieoption den Patientinnen und Patienten im Rahmen der Studien nicht zur Verfügung gestanden.

Therapieeskalation mit OCS: Eine weitere Möglichkeit der Therapieeskalation innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA sind OCS. Zu Studienbeginn erhielten im Placeboarm der vom pU ausgewerteten Teilpopulation 65,1 % (CALIMA) und 67,3 % (SIROCCO) der Patientinnen und Patienten eine OCS-Erhaltungstherapie. Eine Eskalation der OCS-Therapie im Studienverlauf (Dosiserhöhung oder Neubeginn) fand nur bei 3 (7,0 %) Patientinnen und Patienten des Placeboarms der Teilpopulation der Studie CALIMA sowie nur bei 2 (3,6 %) Patientinnen und Patienten des Placeboarms der Teilpopulation der Studie SIROCCO statt. Es ist somit davon auszugehen, dass ein relevanter Anteil der ausgewerteten Patientenpopulationen mit Bedarf an zusätzlicher Asthma-Kontrollmedikation für eine Eskalation mit OCS im Placeboarm infrage gekommen wäre.

Da in der Studie ZONDA bereits zu Studienbeginn alle Patientinnen und Patienten OCS als Erhaltungstherapie erhielten, steht OCS für diese Patientinnen und Patienten als Eskalationstherapie nur im Sinne einer Dosiserhöhung zur Verfügung. Angaben zur

Dosiserhöhung der Erhaltungstherapie im Studienverlauf sind nicht sinnvoll interpretierbar, da die Patientinnen und Patienten in der Studie gemäß festgelegtem Schema eine Reduktion ihrer OCS-Asthmathherapie erhalten haben. Eine OCS-Erhöhung war im Rahmen der OCS-Reduktionsphase nur dann möglich, wenn die im Studienprotokoll festgelegten Kriterien der Asthmakontrolle nicht erfüllt wurden. Somit ist unklar, ob es sich bei Patientinnen und Patienten mit Dosiserhöhung um eine tatsächliche Eskalation der Erhaltungstherapie oder nur um eine Rückkehr zu einer höheren Dosis bei fehlender Asthmakontrolle in der OCS-Reduktionsphase handelt.

Patientenindividuelle Therapieanpassungen im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich und nicht patientenindividuell eingesetzt

Der pU argumentiert, dass in den für die Nutzenbewertung herangezogenen Studienpopulationen Therapieanpassungen auf patientenindividueller Basis möglich waren und patientenindividuell eingesetzt worden seien. Dies ist aus den Studienunterlagen nicht ersichtlich. Gemäß Protokollangaben der 3 eingeschlossenen Studien zu nicht erlaubten / eingeschränkt erlaubten Begleitbehandlungen waren Erhaltungstherapien (inkl. ICS plus LABA, Tiotropium und OCS) nur erlaubt, wenn sie bereits vor Studienbeginn eingenommen wurden und ohne Änderung im Studienverlauf fortgeführt wurden. Eine Ausnahme bilden OCS in der Studie ZONDA, bei der alle Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn OCS einnahmen und die OCS-Reduktion primärer Endpunkt war. Omalizumab war in keiner der Studien weder zu Studienbeginn noch während der Studie erlaubt. Somit waren gemäß Studienprotokoll patientenindividuelle Therapieanpassungen im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht vorgesehen.

Zusammenfassung

Zusammenfassend sind die vom pU vorgelegten Daten für die Bewertung des Zusatznutzen von Benralizumab nicht geeignet. Zum einen gewährleistet das Vorgehen des pU entgegen seiner Absicht nicht, dass Patientinnen und Patienten betrachtet wurden, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden Therapie infrage kommt. Zum anderen wurden die gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage kommenden Eskalationsmöglichkeiten in den Placeboarmen der 3 Studien nicht umgesetzt. Die vorgelegten Ergebnisse sind damit nicht interpretierbar.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Benralizumab

Tabelle 3: Benralizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus langwirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist	eine patientenindividuelle Therapieeskalation ^b <ul style="list-style-type: none"> ▪ der hochdosierten inhalativen Kortikosteroide (ICS) und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) mit Tiotropium und ggf. orale Kortikosteroide (OCS)^c oder ▪ bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas ggf. Omalizumab^d zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA und ggf. OCS^c oder ▪ ggf. der hochdosierten ICS und LABA mit OCS^{c, e} 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Das Stufenschema der Global Initiative for Asthma (GINA) ist zu berücksichtigen. Es wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Benralizumab in den Stufen 4 bis 5 abgebildet ist. Placebo, bzw. die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des schweren Asthmas, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, entspricht bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Vom Anwendungsgebiet umfasst sind jedoch auch Patientinnen und Patienten, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden Therapie infrage kommt.</p> <p>c: OCS sollten nur kurzzeitig und in der niedrigst wirksamen Dosis eingesetzt werden. Bei der Behandlung des Asthmas mit OCS ist darauf zu achten, dass die Dosierung von OCS die Cushing-Schwelle möglichst nicht dauerhaft überschreitet. Eine Behandlung von Exazerbationen ist davon abzugrenzen.</p> <p>d: Omalizumab kann als eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie nur bei Patientinnen und Patienten herangezogen werden, die die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zu Omalizumab vollständig erfüllen.</p> <p>e: Eine Therapie mit OCS ist im Vergleich zu den anderen genannten Wirkstoffen – sofern diese geeignet sind – nicht als zu präferierende Therapieoption anzusehen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalative Kortikosteroide; IgE: Immunglobulin E; LABA: langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum; OCS: orale Kortikosteroide</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.