



**Berichtsplan
zum Bericht**

**„Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit
Asthma bronchiale“**

[Auftrag A05/14]

Version 1.0

04. Juli 2005

Thema: Nutzenbewertung von Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Asthma bronchiale, auch im Vergleich mit anderen Therapieoptionen

Auftraggeber: Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags: 22.01.2005

Interne Auftragsnummer: A05/14

Kontakt:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Straße 27

51105 Köln

Tel: (0221) 35685-0

Fax: (0221) 35685-1

E-Mail: A05-14@iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

1	Hintergrund	3
2	Ziel der Untersuchung	5
3	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	5
3.1	Population.....	5
3.2	Interventionen und Vergleichsbehandlungen.....	6
3.3	Zielgrößen	6
3.4	Studientypen.....	7
3.5	Sonstige Studiencharakteristika	7
3.6	Ein-/Ausschlusskriterien für Studien	8
4	Informationsbeschaffung.....	9
5	Informationsbewertung	10
6	Informationssynthese und –analyse	10
6.1	Meta-Analyse	10
6.2	Sensitivitätsanalyse	11
6.3	Subgruppenanalyse.....	11
7	Literaturverzeichnis.....	12
8	Anhang	14
8.1	Zeitplan.....	14
8.2	Abkürzungsverzeichnis	15

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.2.05 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen mit der Nutzenbewertung verschiedener in der Asthma-Therapie zugelassener Medikamente beauftragt. Darunter fällt auch die Nutzenbewertung von Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten. Die Auftragskonkretisierung erfolgte mit dem G-BA vorab auf Grundlage eines Auftragsentwurfs am 2.2.2005.

Asthma bronchiale stellt mit einer Prävalenz von ca. 5 % bei Erwachsenen und ca. 5 % bis 10 % bei Kindern eine Volkskrankheit mit erheblicher gesundheitspolitischer Relevanz dar (1; 2). Ohne adäquate Behandlung oder bei fehlendem Ansprechen auf die Therapie ist Asthma mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden (3).

Den asthmatischen Symptomen Atemnot, Giemen, Brustenge und Husten liegt eine chronische Entzündung der Atemwege zu Grunde (4). Die Symptome gehen einher mit einer zumeist episodisch auftretenden Obstruktion der Atemwege auf dem Boden einer durch die bronchialen Entzündungsvorgänge ausgelösten bronchialen Hyperreagibilität. Die Atemwegsobstruktion ist häufig spontan oder nach entsprechender Behandlung reversibel (5).

Die pathophysiologischen Veränderungen beim Asthma nehmen ihren Ausgangspunkt in einer Infiltration des Bronchialgewebes durch Entzündungszellen (eosinophile und neutrophile Granulozyten, Mastzellen und T-Helfer-Zellen). Diese Immunzellen produzieren zahlreiche Entzündungsmediatoren, u.a. die sehr potenten Leukotriene, die über die 5-Lipoxygenase aus Arachidonsäure synthetisiert werden (6). Die Leukotriene stimulieren die Produktion von Bronchialsekret und bewirken eine Bronchokonstriktion sowie eine erhöhte Gefäßpermeabilität. Außerdem wirken sie chemotaktisch auf eosinophile Granulozyten und aktivierend auf neutrophile Granulozyten. Somit scheinen die Leukotriene eine Schlüsselrolle bei der Entstehung des Krankheitsbildes Asthma einzunehmen (7). Innerhalb der Gruppe der Anti-Leukotriene unterscheidet man die 5-Lipoxygenaseinhibitoren, die über eine Verminderung der Leukotrienproduktion wirken und die Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten, die über eine Wechselwirkung mit dem Leukotrienrezeptor ihre Wirkung entfalten.

Ausgehend von der Pathophysiologie der Erkrankung hat sich bei Asthma bronchiale die medikamentöse entzündungshemmende Therapie zur Basis der Behandlung entwickelt. Der Nutzen dieses Therapieansatzes auch hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte wurde mehrfach übereinstimmend in Interventionsstudien mit inhalativen Kortikosteroiden nachgewiesen (8,9,10,11). Unter Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden treten jedoch unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf, deren Häufigkeit vielfach dosisabhängig ist (8,9,10,11). Insofern erscheint es denkbar, dass durch die gleichzeitige Gabe eines anderen antientzündlich wirksamen Medikaments die Dosis des inhalativen Kortikosteroids und damit das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen reduziert werden kann, ohne einen Verlust hinsichtlich der Effektivität der Therapie in Kauf zu nehmen.

Aufgrund ihres anti-inflammatorischen Wirkprofiles ist der Einsatz von Anti-Leukotrienen nicht nur in Kombination mit Steroiden, sondern auch als Basistherapeutikum denkbar.

Montelukast (Singular[®]) ist derzeit der einzige in Deutschland zugelassene und verfügbare Leukotrien-Rezeptor-Antagonist. Montelukast ist in Deutschland sowohl als additive Therapie zu Kortikosteroiden bei leichtem bis mittelgradigem chronischen Asthma bronchiale sowie als alleinige Therapie zur Prophylaxe der Symptome eines Belastungsasthmas zugelassen (12). Die Nutzenbewertung der Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten wird sich deshalb auf Montelukast in den oben genannten Indikationen hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele beschränken.

Die Therapieziele bei der Behandlung des Asthma sind insbesondere die Verbesserung der Lebensqualität durch Symptomverringerung und den Erhalt der Fähigkeit zur Teilnahme am Alltags- und Berufsleben bei möglichst geringer Nebenwirkungsrate, sowie die Vermeidung schwerer Exazerbationen, die zu einem großen Teil für das erhöhte Sterberisiko verantwortlich sind (6).

2 Ziel der Untersuchung

Die Ziele der geplanten Untersuchung ergeben sich aus der Auftragsformulierung des G-BA sowie der Verfügbarkeit und des Zulassungsstatus der Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten in Deutschland.

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind daher

- die vergleichende Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Montelukast vs. Placebo oder einer anderen antiasthmatischen Behandlung, jeweils additiv zur Behandlung mit Kortikosteroiden, hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele bei Patienten mit leichtem bis mittelgradigem chronischen Asthma bronchiale,
- die vergleichende Nutzenbewertung einer Monotherapie mit Montelukast vs. Placebo oder einer anderen antiasthmatischen Behandlung, hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele bei Patienten mit Belastungsasthma.

3 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

3.1 Population

Aufgrund der Epidemiologie von Asthma bronchiale und des Zulassungstatus von Montelukast sollen Kinder, heranwachsende und erwachsene Patienten in die Untersuchung mit einbezogen werden.

Für die Indikation chronisches Asthma beschränkt sich die Analyse auf Patienten mit leichtem und mittelgradigem Asthma, jeweils nach der in der jeweiligen Publikation dargestellten Definition, weil Montelukast nur für diese Schweregrade zugelassen ist.

Ebenfalls aufgrund des Zulassungstatus wird Belastungsasthma definiert als asthmatische Erkrankung, deren überwiegende Komponente die durch körperliche Belastung ausgelöste Bronchokonstriktion darstellt.

3.2 Interventionen und Vergleichsbehandlungen

Für die Indikation leichtes bis mittelschweres chronisches Asthma ist die zu prüfende Intervention der Einsatz des Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten Montelukast als additive Therapie zu inhalativen Kortikosteroiden. Die Vergleichsbehandlungen sind eine Monotherapie mit inhalativen Kortikosteroiden (mit Placebo als additiver Therapie) oder eine Kombinationstherapie aus inhalativen Kortikosteroiden und einer anderen additiven Therapie.

Für die Indikation Belastungsasthma wird Montelukast als Monotherapie untersucht. Als Vergleich wird die Behandlung mit einer anderen medikamentösen Therapie oder Placebo herangezogen.

3.3 Zielgrößen

Als Zielgrößen für die Untersuchung werden Parameter verwendet, die eine Beurteilung folgender patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Reduktion der Anzahl und Schwere der Asthmasymptome
- Reduktion von Exazerbationen mit und ohne Notfallbehandlung
- Reduktion von Krankenhausaufnahmen und/oder Reduktion der Zahl ambulanter ärztlicher Behandlungen
- Reduktion der Häufigkeit und/oder der Schwere unerwünschter Arzneimittelwirkungen
- Reduktion von Einschränkungen bei den Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Besserung bzw. Erhalt der erkrankungsbezogenen Lebensqualität
- Erhalt und Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit
- Reduktion der Asthma-bedingten Letalität und/oder Gesamtmortalität

Sofern verschiedene Therapieoptionen bezüglich dieser Therapieziele gleichwertig erscheinen, wird der langfristige Einfluss auf die Lungenfunktion als weiteres Kriterium in die Nutzenbewertung einfließen.

3.4 Studientypen

Randomisierte klinische Studien (RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Für den zu erstellenden Bericht werden deshalb ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

3.5 Sonstige Studiencharakteristika

Bei der Behandlung von Patienten mit chronischem Asthma bronchiale handelt es sich um eine Langzeittherapie. Die vorliegende Untersuchung soll explizit den Nutzen einer Langzeitbehandlung mit Montelukast darlegen. Das erfordert, dass die Wirkung bezüglich patientenrelevanter Therapieziele über mehrere Monate beurteilt wird.

Eine mögliche Alternative zu einer additiven Therapie mit Montelukast sind nach verschiedenen Therapieschemata lang wirksame Beta-2-Rezeptor-Agonisten. Für diese Präparate wurde ein Gewöhnungseffekt nach etwa 3 Monaten beschrieben. Auch um mögliche Gewöhnungseffekte über einen solchen Zeitraum zu erfassen, werden in die Untersuchung von Montelukast bei chronischem Asthma nur Studien mit einer Mindestbehandlungs- und -beobachtungsdauer von drei Monaten (12 Wochen) eingeschlossen.

In die Bearbeitung der Fragestellung zu Belastungsasthma gehen auf Grund eines differenten primären Therapieziels, namentlich der Prävention der Akutsymptomatik bei Belastung, auch Studien mit kürzerer Laufzeit ein.

3.6 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In die Nutzenbewertung werden alle Studien einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien und keine der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllen.

Einschlusskriterien

E 1a	Indikation: Leichtes bis mittelgradiges chronisches Asthma bronchiale	E 1b	Indikation: Belastungsasthma (Patienten, bei denen eine symptomatische Bronchokonstriktion überwiegend durch körperliche Belastung ausgelöst wird)
E 2a	Intervention und Vergleichsbehandlung (Indikation gemäß E 1a): Gabe von Montelukast additiv zu Kortikosteroiden im Vergleich zu einer alleinigen Therapie mit Kortikosteroiden (+ Placebo) oder Kortikosteroiden und einer anderen additiven Therapie	E 2b	Intervention und Vergleichsbehandlung (Indikation gemäß E 1b): Gabe von Montelukast als Monotherapie im Vergleich zu Placebo oder einer anderen antiasthmatischen medikamentösen Therapie
E 3a	Behandlungs- und Beobachtungsdauer (Indikation gemäß E 1a): mindestens 3 Monate (12 Wochen)	E 3b	Behandlungs- und Beobachtungsdauer (Indikation gemäß E 1b): keine Einschränkung
E 4	Studiendesign: RCT		
E 5	Publikationssprache Deutsch, Englisch, Französisch, Niederländisch, Portugiesisch oder Spanisch		

Ausschlusskriterium:

A 1	Doppelpublikationen, sofern diese nicht zusätzliche Informationen für die Beurteilung der Studie liefern
A 2	Studien, die keine aus den unter 3.3 genannten Therapiezielen ableitbare Zielgrößen erheben
A 3	Publikationen, die nur als Abstract zur Verfügung stehen

4 Informationsbeschaffung

Die Suche nach relevanten Studien wird in folgenden Quellen durchgeführt:

Quelle	Kommentar
Bibliographische Datenbanken	Suche in folgenden Datenbanken: <ul style="list-style-type: none"> - CENTRAL - EMBASE - MEDLINE
Hersteller	Anfrage an den Hersteller von Montelukast bzgl. publizierter und nicht publizierter Studien. Notwendige Voraussetzung für die Berücksichtigung bislang nicht publizierter Daten: <ul style="list-style-type: none"> (a) Die Daten sind nachweislich unter Berücksichtigung der generellen methodischen Standards entstanden. (b) Der Hersteller stimmt der Veröffentlichung im Rahmen des Instituts-Berichts zu.
Unterlagen des G-BA	Es wurden keine Unterlagen durch den G-BA übermittelt.

Sonstiges	<ul style="list-style-type: none">- Suche in den Literaturverzeichnissen relevanter systematischer Übersichten und HTA-Berichte- Ggf. Kontaktaufnahme mit Sachverständigen / Experten / Fachgesellschaften- Ggf. Kontaktaufnahme mit Autoren einzelner Publikationen, z.B. zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten
-----------	---

5 Informationsbewertung

Die Dokumentation der Studiencharakteristika und -ergebnisse sowie deren Bewertung erfolgt anhand von standardisierten Dokumentationsbögen, deren grundsätzliche Struktur und Items auf den Internetseiten des Instituts veröffentlicht sind.

6 Informationssynthese und –analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und –analyse, wenn möglich unter Zuhilfenahme der unten beschriebenen Werkzeuge, unterzogen. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

6.1 Meta-Analyse

Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen lässt, erfolgt eine quantitative Zusammenfassung der Einzelergebnisse im Sinne einer Meta-Analyse gemäß den Methoden des Instituts.

6.2 Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen sind insbesondere geplant für

- eine biometrische Qualitätsbewertung, z.B. anhand der in den Extraktionsbögen (s. Abschnitt 5) vorgegebenen ordinalen Einteilung,
- die in den Publikationen beschriebenen Per-Protokoll-Auswertungen (versus ITT-Auswertungen), sofern möglich, und
- ein (statistisches) Modell mit festen Effekten (versus ein Modell mit zufälligen Effekten), falls eine Meta- Analyse vorgenommen wird.

6.3 Subgruppenanalyse

Subgruppenanalysen sind – soweit durchführbar – für die folgenden Merkmale vorgesehen:

- Geschlecht
- Alter
- Asthma-Schweregrad
- Raucherstatus
- Kortikosteroid-Dosis

Falls bei einer eventuell durchgeführten Meta-Analyse eine bedeutsame Heterogenität beobachtet wird (I^2 -Wert $> 50\%$ (13) bzw. $p < 0.2$ bei einem statistischen Interaktionstest (14)), kann eine Subgruppenanalyse für möglicherweise die Heterogenität erzeugende Merkmale sinnvoll sein.

7 Literaturverzeichnis

1. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie des Asthma bronchiale im Erwachsenenalter. 1. ed. Düsseldorf: nexus GmbH, 2001.
2. Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. Gutachten 2005: Koordination und Qualität im Gesundheitswesen. <http://www.svr-gesundheit.de/Gutachten/Gutacht05/Langfassung2.pdf>. Zugriff am 20.6.2005
3. Lange P, Ulrik CS, Vestbo J. Mortality in adults with self-reported asthma. Lancet 1996; 347: 1285-1289.
4. National Institute of Health. Global Initiative for Asthma - Global Strategy for Asthma Management and Prevention. www.ginasthma.com: 2002, update 2004.
5. Colice GL, Burgt JV, Song J, Stampone P, Thompson PJ. Categorizing asthma severity. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160(6):1962-1967.
6. Tattersfield AE, Knox AJ, Britton JR, Hall IP. Asthma. Lancet 2002; 360(9342):1313-1322.
7. Calhoun WJ. Anti-leukotrienes for asthma. Curr Opin Pharmacol 2001; 1(3):230-234.
8. Adams N, Bestall J, Jones P. Inhaled budesonide at different doses for chronic asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 2. Art. No.: CD003271. DOI: 10.1002/14651858.CD003271.
9. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 1. Art. No. CD002738. DOI: 10.1002/14651858.CD002738.pub2
10. Adams N, Bestall JM, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled fluticasone versus inhaled beclomethasone or inhaled budesonide for chronic asthma in adults and children. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art. No. CD002310. DOI: 10.1002/14651858.CD002310.pub3

-
11. Adams NP, Bestall JC, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2. Art. No. CD003135. DOI: 10.1002/14651858.CD003135.pub2
 12. MSD. Fachinformation SINGULAIR. 2004.
 13. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. Br Med J 2003; 327: 557-560.
 14. Koch A, Ziegler S. Metaanalyse als Werkzeug zum Erkenntnisgewinn. Med Klinik 2000; 95: 109-116.

8 Anhang

8.1 Zeitplan

Arbeitsschritt	Termin (geplant)
Veröffentlichung des Vorberichts	September 2005
Einholung von Stellungnahmen	Bis vier Wochen nach Veröffentlichung des Vorberichts
Diskussion der Stellungnahmen	November 2005
Weitergabe des Abschlussberichts an den G-BA	Dezember 2005
Veröffentlichung des Abschlussberichts	Zwei Monate nach Weitergabe an den G-BA

8.2 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
EMBASE	Excerpta Medica Database
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
RCT	Randomised controlled trial (Randomisierte kontrollierte Studie)