Leitliniensynopse für die Aktualisierung des DMP Asthma bronchiale

Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht

Auftrag: V20-02
Version: 1.0
Stand: 24.06.2021

Impressum

Herausgeber
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema
Leitliniensynopse für die Aktualisierung des DMP Asthma bronchiale

Auftraggeber
Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags
18.06.2020

Interne Auftragsnummer
V20-02

Anschrift des Herausgebers
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: berichte@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

Seite

Abkürzungsverzeichnis iii
1 Dokumentation der Anhörung 1
Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen 2

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

1 Dokumentation der Anhörung

Am 22.02.2021 wurde der Vorbericht in der Version 1.0 vom 12.02.2021 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 22.03.2021 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 3 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang A abgebildet.

Da sich aus den schriftlichen Stellungnahmen keine Unklarheiten ergaben, war die Durchführung einer wissenschaftlichen Erörterung der Stellungnahmen nicht erforderlich.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten wesentlichen Aspekte befindet sich im Kapitel „Kommentare“ des Abschlussberichts. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

Seite

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen ..... A 2

A.1.1 – Circassia GmbH..... A 2

A.1.2 – Deutsche Gesellschaft für Allergie und Klinische Immunologie e. V. (DGAKI), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ), Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e. V. (GPA), Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V. (GPP)..... A 11

A.2 – Stellungnahmen von Privatpersonen..... A 14

A.2.1 – Lommatzsch, Marek..... A 14

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 – Circassia GmbH

Autorinnen und Autoren

- Bauch, Tobias
- Bremen, Dirk

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: V20-02

Titel: Leitliniensynopse für die Aktualisierung des DMP Asthma bronchiale

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Dr. Dirk Bremen, Geschäftsführer
Tobias Bauch, Professional Relations Manager
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☒ **im Namen folgender Institution / Organisation:** **Circassia GmbH** **Louisenstraße 21** **61348 Bad Homburg** ☐ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
Die Circassia GmbH (im Folgenden bezeichnet als Circassia) ist das deutsche Tochterunternehmen eines weltweit führendernHerstellers und Vertreibers von Medizinprodukten mit Spezialisierung auf Atemwegserkrankungen. Circassia ist insbesondere Marktführer im Bereich von Medizinprodukten zur Messung von Fraktioniertem exhalierten Stickstoffmonoxid (FeNO). Die NIOX®-Geräte von Circassia sind unter den am meisten eingesetzten FeNO-Messgeräte weltweit. Wie durch das IQWiG im Rahmen des vorläufigen Berichts zur Aktualisierung des DMP Asthma bronchiale festgestellt, wird der Nutzen von FeNO-Messungen zur Diagnostik und Überwachung von Asthma-Patienten und Patientinnen bereits in anerkannten Behandlungsleitlinien berücksichtigt. Als betroffenes Unternehmen möchte Circassia zu den folgenden Aspekten Stellung nehmen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
5.1 (S.50)	Anmerkung: Die Diagnostik des Asthma bronchiale basiert nach der aktuellen Richtlinie des Disease-Management-Programms Asthma bronchiale (DMP-RL Asthma bronchiale) auf den folgenden Bausteinen: • Anamnese • ggf. Feststellung charakteristischer Symptome • Körperliche Untersuchung: Nachweis einer (partiell-)reversiblen Atemwegsobstruktion bzw. einer bronchialen Hyperreaktivität. Für die körperliche Untersuchung (Lungenfunktionsanalytische Stufendiagnostik) werden bei Erwachsenen und Kindern/Jugendlichen im Alter von 5 bis 17 Jahren nach DMP-RL Asthma bronchiale die folgenden Parameter im Rahme der Diagnosestellung untersucht: • Forcierte Vitalkapazität (FVC) • Einsekundenkapazität (FEV1) • Verhältnis zwischen FEV1 und FVC (FEV1/VC) • Peak Flow (PEF) • circadiane PEF-Variabilität

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	• bronchialen Hyperreaktivität durch Provokationstest Die Ergebnisse dieser Untersuchungen dienen nach eigenen Angaben der Sicherung der Diagnose und differentialdiagnostischen Abgrenzung zu anderen Atemwegs- bzw. Lungenerkrankungen [1]. Aktuell wird allerdings kein Parameter gemessen, um eine eosinophile Entzündung der Atemwege zu identifizieren bzw. bei Vorhandensein den Schweregrad zu bestimmen. Messungen zur Bestimmung eosinophiler Entzündungen sind bisher nicht vorgesehen, obwohl diese zur Diagnosesicherung in anerkannten Behandlungsleitlinien empfohlen werden. Im IQWiG-Vorbericht wurde in diesem Zusammenhang eine Diskrepanz zwischen der aktuellen DMP-RL Asthma bronchiale und den betrachteten Behandlungsleitlinien bzgl. der Bedeutung von Messungen des fraktioniertes exhaliertes Stickstoffmonoxid-Wertes (FeNO-Wertes) erkannt. In der im Vorbericht nicht berücksichtigten aktuellen NationalenVersorgungsleitlinie Asthma (NVL Asthma) von 2020 sieht die Leitliniengruppe in der FeNO-Messung eine Möglichkeit, um additiv zu bereits etablierten diagnostischen Verfahren die Sicherheit der Diagnose zu erhöhen [2]. Eine gleichgerichtete Empfehlung finden sich in der Leitlinie des National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2020), wo unter anderem FeNO-Messungen als objektiver Test bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern empfohlen werden, die mit akuten respiratorischen Symptomen vorstellig werden und ein Verdacht auf Asthma bronchiale besteht. Im Fall einer nicht akuten Symptomatik werden FeNO-Test für Erwachsene (17 Jahre oder älter) und für Kinder und Jugendliche (5 bis 16 Jahre) bei unauffälliger Spirometrie empfohlen. Eine Spirometrie wird nach NICE 2020 bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 5 empfohlen. Daraus ergibt sich, dass das NICE in den meisten Fällen eine Kombination aus klassischer Spirometrie und FeNO-Messung empfiehlt. Dem zugrunde liegt die Erkenntnis, dass es keinen einzelnen objektiven Test gibt, dessen Ergebnisse allein es erlauben, die Diagnose Asthma ein- oder auszuschließen [3]. In der britischen Leitlinie zum Asthmamanagement (SIGN 2019) wird eine FeNO-Messung ebenfalls als konfirmatorische Option empfohlen, wenn ein Verdacht auf Asthma besteht, dieser sich durch die Ergebnisse einer Spirometrie aber nicht bestätigen ließ. Eine FeNO-Messung kann in diesem Kontext auf eine eosinophile Entzündung hinweisen und den Diagnoseverdacht untermauern [4]. FeNO-Messungen werden in der DMP-RL Asthma bronchiale bisher nicht berücksichtigt, obwohl die Identifizierung von eosinophilen Entzündungen maßgeblich dabei helfen kann, eine Asthma-Erkrankung nicht nur zu diagnostizieren, sondern auch anschließend die richtige Behandlung auszuwählen. Ein Grund dafür könnte sein, dass in der aktuellen DMP-RL Asthma bronchiale noch nicht zwischen verschiedenen Asthma-Ausprägungen unterschieden wird. Einzig zu Asthma bronchiale mit allergischer Genese finden sich gesonderte Hinweise [1]. Die NVL Asthma

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	unterscheidet auch zwischen allergischem-Asthma und nicht-allergischem Asthma, gibt aber zu bedenken, dass diese Einteilung in den letzten Jahren weiter differenziert wurde und weitere Phänotypen unterschieden werden müssen. Eine Differenzierung ist dann sinnvoll, wenn sich die Krankheitsverläufe der Patienten unterscheiden und sich konkrete Konsequenzen für die Auswahl der Therapie ergeben [2]. Nach der S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten werden folgende Phänotypen derzeit diskutiert. Phänotypen können sich dabei überschneiden und sind (noch) nicht klar abgrenzbar: 1. Allergisches (extrinsisches) versus nicht allergisches (intrinsisches) Asthma 2. „Type-2-High“- versus „Type-2-Low“-Asthma 3. Eosinophiles versus nicht eosinophiles Asthma 4. Cough-variant-Asthma („Husten als Asthma-Äquivalent“) 5. Sonstige spezielle Asthmaformen [5; 6] Asthma-Patienten werden und müssen individuell behandelt werden, da die Bestimmung der Asthma-Ausprägungen die Therapieauswahl maßgeblich beeinflussen kann. FeNO-Messungen leisten bei der Bestimmung des Phänotyps einen wertvollen Beitrag. In der S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma von 2017 wurde darauf hingewiesen, dass hohe FeNO-Werte in der Ausatmungsluft von Patienten ein guter Indikator für eine Typ-2 Inflammation sind. Patienten mit einer Typ 2 Inflammation sprechen in der Regel gut auf eine Therapie mit Kortikosteroiden an. Die Frage ob und wann eine solche Therapie angebracht ist und als wirksam angenommen werden kann, kann durch eine FeNO-Messung daher besser beantwortet werden [5]. Die Arbeitsgruppe des American Collage of Chest Physicians (CHEST) sieht aus dem gleichen Grund in der FeNO-Messung eine Möglichkeit abzuschätzen, ob Erwachsene und Jugendliche mit Asthma-bedingtem chronischen Husten auf eine Therapie mit Kortikosteroiden ansprechen würden [7]. In dem Addendum zu der S2k-Leitlinie 2017, welches 2020 publiziert wurde, wird die Bedeutung einer Detektion vom Typ einer Inflammation nochmals hervorgehoben: „Eine Typ-2-Entzündung weist typischerweise vermehrt eosinophile Granulozyten im Blut und Sputum auf und spricht therapeutisch meist gut auf inhalative und systemische Glucocorticoide an. Eine Allergie-Diagnostik, die Bestimmung der eosinophilen Granulozyten bzw. die Bestimmung von Stickstoffmonoxid im Atemexhalat (FeNO) sind daher Bestandteile der initialen Asthma-Diagnostik.“ [6] Nicht nur bei der Frage, ob Kortikosteroide eingesetzt werden können, haben FeNO-Messungen an Bedeutung gewonnen.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Mit Dupilumab ist seit dem Jahr 2020 ein monoklonaler Antikörper verfügbar, der als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierte Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist, angewendet wird [8]. In Subgruppenanalysen hat sich gezeigt, dass die Wirksamkeit von Dupilumab bei Typ-2-Inflammationen am höchsten ist, weshalb die relevante Population diese Asthma-Ausprägung voraussetzt [2]. Die FeNO-Messung ist demnach eine der diagnostischen Voraussetzungen, um Patienten im Anwendungsgebiet zu identifizieren und wurde aus diesem Grund als regelhaft erbringbare GKV-Leistung in den Einheitlichen Bewertungsmaßstab aufgenommen. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Messung von FeNO-Werten einen substanziellen Beitrag zur Diagnosesicherheit und Ermittlung der passenden Therapie leisten. Parameter zur Bestimmung von eosinophilen Entzündungen können dort wertvolle Hinweise geben, wo Spirometrie-Parameter keinen eindeutigen Rückschluss zur Diagnose und/oder Therapie zulassen. Wie an dem Beispiel Dupilumab gezeigt, wird die Behandlung von Asthma-Patienten zukünftig spezifischer werden, weshalb es Möglichkeiten braucht, die relevanten Patienten zu identifizieren. Das gleiche gilt für bereits etablierte Therapeutika wie Kortikosteroide, deren Effektivität bei einzelnen Patienten durch vorherige Messung der FeNO-Werte besser eingeschätzt werden kann. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> In der aktuellen DMP-RL Asthma bronchiale wird die Bestimmung von Parametern zu eosinophilen Entzündungen nicht berücksichtigt. In diesem Zusammenhang stimmt Circassia mit dem IQWiG überein, dass bzgl. FeNO-Messungen eine Diskrepanz zwischen den betrachteten Leitlinien und der aktuellen DMP-RL Asthma bronchiale gibt. Aktuell werden FeNO-Messungen in der Regelversorgung in Deutschland ausschließlich eingesetzt, um zu bestimmen, ob ein Asthma-Patient für eine Behandlung mit dem monoklonalem Antikörper Dupilumab geeignet ist. Aufgrund des in „Anmerkung“ gezeigten Mehrwertes von FeNO-Messungen empfehlen wir eine grundsätzliche Berücksichtigung von FeNO-Messungen in der DMP-Richtlinie Asthma bronchiale als diagnostisches Mittel. Zudem wird in der aktuellen DMP-RL Asthma bronchiale nicht nach verschiedenen Asthma-Ausprägungen differenziert. Um eine möglichst effektive Diagnose und anschließender Therapie zu ermöglichen muss eine Differenzierung der Asthma-Ausprägungen anhand von FeNO-Messungen in der DMP-RL Asthma bronchiale berücksichtigt werden.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Für die abschließende Bewertung möchten wir zusätzlich anregen, auch die folgenden (oben bereits aufgegriffenen) Quellen zu berücksichtigen: • Nationale Versorgungsleitlinie Asthma, 4. Auflage, 2020 [2] • Managing Chronic Cough Due to Asthma and NAEB in Adults and Adolescents: CHEST Guideline and Expert Panel Report, 2020 [7] Insbesondere möchten wir auf die Erkenntnisse der S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma von 2017 und das Addendum von 2020 hinweisen. Diese Leitlinie wurde aufgrund der definierten Einschlusskriterien nicht berücksichtigt, liefert jedoch wichtige Hinweise für den praktischen Nutzen von FeNO-Messungen im Bereich Diagnostik und Differenzierung von Asthma-Ausprägungen, die in der abschließenden Bewertung berücksichtigt werden sollten [5; 6].
5.1 (S.50)	<u>Anmerkung</u>: Wie im Vorbericht festgehalten, wird in der Leitlinie NICE 2020 mit hohem Empfehlungsgrad eine Routineuntersuchung mit FeNO zur Asthmakontrolle nicht empfohlen. Wir möchten in diesem Zusammenhang darauf hinweisen, dass für bestimmte Patientengruppen berichtet wird, dass ein Asthma-Management mittels FeNO-Messungen vorteilhaft sein kann. Ebenfalls in NICE 2020 wird angemerkt, dass FeNO-Messungen für das Asthma-Management für Patienten in Betracht gezogen werden können, die trotz Inhalation von Kortikosteroiden symptomatisch sind. In der NVL 2020 wird zumindest eine offene Empfehlung für das Monitoring mittels repetitiver FeNO-Messungen ausgesprochen, um Exazerbationen zu reduzieren. In einer in derselben Leitlinie thematisierten Primärstudie von Bain et al. wurde der Einfluss eines FeNO-basierten Asthmamanagements bei schwangeren Patientinnen untersucht. Im Ergebnis hatten Patientinnen, deren Therapieanpassungen auf Basis von FeNO-Messungen erfolgte, ein geringeres Risiko für Exazerbationen [2; 9]. In der S2k Leitlinie von 2017 wird ergänzend erwähnt, dass FeNO-Messungen bei schwangeren Patientinnen sinnvoll sein können, da die Messergebnisse, eine bessere Kontrolle der Symptome bei gleichzeitiger Reduktion der Kortikosteroid-Dosis ermöglichen kann [5]. Zusammenfassend muss demnach festgehalten werden, dass eine generelle Ablehnung von routinemäßigen FeNO-Untersuchungen nicht die individuelle Situation der Patienten berücksichtigen würde. Es sollte ebenfalls betrachtet werden, ob routinemäßige FeNO-Messungen im Rahmen des DMP-Programms für bestimmte Patientengruppen vorteilhaft wären. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Ergänzend zu der Information, dass Routineuntersuchung mit FeNO-Messungen zur Asthmakontrolle nicht empfohlen werden, muss ebenfalls informiert werden, dass bestimmte Patientengruppen von diesen dennoch profitieren. Dies betrifft hauptsächlich (wie oben beschrieben) Patienten, die

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	trotz Inhalation von Kortikosteroiden symptomatisch sind und schwangere Patientinnen mit Asthma. In diesem Zusammenhang sollte auch berücksichtigt werden, dass die Einbindung von Hausärzten ebenfalls sinnvoll sein kann, da die Langzeit-Betreuung der Patientin oder des Patienten im DMP grundsätzlich durch diese erfolgt. Entsprechend sollten auch Hausärzte bei Patientengruppen, für die regelmäßige FeNO-Messungen in Frage kommen, in der Lage sein, diese durchzuführen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. Gemeinsamer Bundessausschuss 2021. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL). https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2416/DMP-A-RL_2020-11-20_iK-2021-02-25.pdf.

2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2020. Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung 4. Auflage. Version 1. www.asthma.versorgungsleitlinien.de.

3. National Institute for Health and Care Excellence 2020. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management. https://www.nice.org.uk/guidance/ng80/resources/asthma-diagnosis-monitoring-and-chronic-asthma-management-pdf-1837687975621.

4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, B. T. S. 2019. British guideline on the management of asthma: a national clinical guideline. https://www.sign.ac.uk/media/1048/sign158.pdf.

5. Buhl, R., Bals, R., Baur, X., Berdel, D., Criée, C.-P., Gappa, M., Gillissen, A., Greulich, T., Haidl, P. & Hamelmann, E. 2017. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. Pneumologie, 71, 849-919.

6. Buhl, R., Bals, R., Baur, X., Berdel, D., Criée, C.-P., Gappa, M., Gillissen, A., Greulich, T., Haidl, P. & Hamelmann. 2020. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma (2017), Addendum 2020. https://www.atemwegsliga.de/tl_files/eigene-dateien/empfehlungen/Addendum-LL-Asthma-2020.pdf.

7. Côté, A., Russell, R. J., Boulet, L.-P., Gibson, P. G., Lai, K., Irwin, R. S., Brightling, C. E., Altman, K. W., Azoulay, E. & Barker, A. F. 2020. Managing Chronic Cough Due to Asthma and NAEB in Adults and Adolescents: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest, 158, 68-96.

8. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2021. Fachinformation Dupixent.

9. Bain, E., Pierides, K. L., Clifton, V. L., Hodyl, N. A., Stark, M. J., Crowther, C. A. & Middleton, P. 2014. Interventions for managing asthma in pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews, 2014, Cd010660.

A.1.2 – Deutsche Gesellschaft für Allergie und Klinische Immunologie e. V. (DGAKI), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ), Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e. V. (GPA), Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V. (GPP)

Autorinnen und Autoren

- Gappa, Monika
- Hamelmann, Eckard
- Kopp, Matthias
- Schuster, Antje
- Vogelberg, Christian

Akademisches Lehrkrankenhaus der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Perinatalzentrum Level I

Chefärztin
Prof. Dr. med. Monika Gappa

[redacted]

Sekretariat: [redacted]
Telefon
Telefax
E-Mail
Internet www.evk-duesseldorf.de

EVK, Klinik für Kinder und Jugendliche, Postfach 10 22 54, 40013 Düsseldorf

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Per mail
[redacted]

11.03.2021

Stellungnahme zum Vorbericht des IQWiG für die Leitliniensynopse zur Aktualisierung des DMP Asthma bronchiale vom 12.02.2021

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir bedanken uns für die Gelegenheit zur Stellungnahme zum Vorbericht des IQWiG für eine Leitliniensynopse zur Aktualisierung des DMP Asthma bronchiale.

In dem Vorbericht vom 12.02.29021 bezieht sich das IQWiG auf internationale bzw. nationale Leitlinien dritter Länder. Seit Ende der Literaturrecherche für diesen Vorbericht im Juli 2020 sind aber sowohl eine aktualisierte Version der nationalen Versorgungsleitlinie Asthma (NVL Asthma 4.Auflage), als auch ein Addendum zur S2K –Leitlinie „Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma (2017), Addendum 2020“ der Deutschen Gesellschaft Pneumologie und Beatmungsmedizin DGP und der Deutschen Atemwegsliga unter Beteiligung u.a. der Gesellschaft Pädiatrische Pneumologie erschienen. Beide Dokumente beziehen den aktuellsten wissenschaftlichen Stand bzgl. Diagnostik und Therapie des Asthma ein. Damit stehen aktuelle deutschsprachige Leitlinien zur Verfügung, die den Qualitätsanforderungen des IQWiG entsprechen.

Es gibt keinen Grund, auf Leitlinien anderer Länder, in denen andere medizinische, sozioökonomische und versorgungspolitische Aspekte eine Rolle spielen, für die Aktualisierung des DMP Asthma zu verweisen. Die Nationale Versorgungsleitlinie Asthma bildet schon aufgrund der Einbeziehung aller beteiligten Institutionen an der Patientenversorgung die Besonderheiten in Deutschland konzise ab.

Wir halten es deshalb für den einzigen sinnvollen Weg, die Aktualisierung des DMP Asthma an diesen beiden deutsch sprachigen Leitlinien auszurichten und verzichten insofern auf eine detaillierte Stellungnahme zu einzelnen Aspekten des Vorberichtes.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Monika Gappa, Prof. Dr. med. Matthias Kopp
für die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. (GPP)

Prof. Dr. med. Eckard Hamelmann
für die Deutsche Gesellschaft für Allergie und Klinische Immunologie e.V. (DGAKI)

Prof. Dr. med. Christian Vogelberg
für die Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e.V. (GPA)

Prof. Dr. med. Antje Schuster
für die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)

A.2 – Stellungnahmen von Privatpersonen

A.2.1 – Lommatzsch, Marek

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: V20-02

Titel: Leitliniensynopse für die Aktualisierung des DMP Asthma bronchiale

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Prof. Dr. Marek Lommatzsch
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation:** ☒ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
Punkt 4.4.4.8.4 Spezifische Immuntherapie / Hyposensibilisierung (V1.5.8.4) (S.39) sowie Tabelle 9 (S.40)	Anmerkung: Das IQWIG hat in seiner vorläufigen Bewertung zum DMP Asthma eine zur DMP-A-RL inhaltlich diskrepante Empfehlung bzgl. der sublingualen Immuntherapie beim allergischen Asthma identifiziert (Tabelle 9). Diese ergibt sich aus 2 zugrunde gelegten Leitlinien, der internationalen Leitlinie (GINA 2020) und der lokalen schottischen Leitlinie (SIGN 2019). Während sich die internationale Leitlinie (GINA 2020) klar für die Überprüfung zur Indikation einer sublingualen Immuntherapie bei Hausstaubmilben-sensibilisierten Patienten mit allergischer Rhinitis und einem FEV_1 >70% ausspricht, kommt die schottische Leitlinie (SIGN 2019) zu dem Schluss, dass die sublinguale Immuntherapie für Kinder und Erwachsene nicht empfohlen wird. Als Datengrundlage verwendet SIGN 2019 eine veraltete Metaanalyse von Normansell et al. („Sublingual immunotherapy for asthma“; Cochrane Database of Systematic Reviews 2015) [1] mit 52 eingeschlossenen Studien. In der 2020 aktualisierten Version dieses Reports (Fortescue et al., „Sublingual immunotherapy for asthma“; Cochrane Database of Systematic Reviews 2020) [2] sind 14 weitere Studien mit Fokus auf die sublinguale Immuntherapie bei Asthma eingeschlossen worden. Dieses Mal kommen die Autoren zu der Schlussfolgerung, dass obwohl die ausgewerteten Studien sehr heterogen sind und damit insgesamt die Evidenz der Aussagen negativ beeinflussen, die meisten Studien eine Verbesserung der Lebensqualität, eine Besserung der Asthmasymptomatik oder eine Verringerung des Medikamentenbedarfs in der SLIT-Gruppe zeigen. Damit unterstützen diese Studien die Anwendung der SLIT bei Patienten mit Allergien und begleitendem mildem bis moderatem Asthma. Allerdings gibt es laut dem Report noch zu wenige Daten für die

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Anwendung der SLIT bei unkontrolliertem Asthma (siehe Authors ' conclusion, Implications for practice, Seite 27). Limitierend bei beiden Metaanalysen ist, dass die unterschiedlichen Applikationsformen der SLIT (Tropfen und Tabletten) gemeinsam bewertet werden. Für Präparate in Tropfenform, im Gegensatz zu Präparaten in Tablettenform, liegen noch keine hochwertigen Asthmastudien vor. Die deutsche AIT-Leitlinie („Leitlinie zur (allergen-)spezifischen Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen“, Pfaar et al. 2014 [3]) merkt an, dass Metaanalysen zwar die Wirksamkeit von SCIT und SLIT für bestimmte Allergene und Altersgruppen eindeutig belegen, jedoch sind sich die Autoren einig, dass aufgrund des unterschiedlichen Umfangs, der Qualität und der Dosierungsschemata eine Produkt-spezifische Bewertung erforderlich ist – d. h. eine Beurteilung einzelner Präparate nach klar definierten Kriterien, womit sich eine verallgemeinernde Übertragung der Wirksamkeit von Einzelpräparaten auf alle Präparate einer Applikationsform verbietet. Damit sind gemäß der Studienautoren Metaanalysen, wie Sie für die schottische SIGN 2019 verwendet wurden, nur von sehr begrenztem Nutzen. Auf der Ebene der Einzelpräparate wurde z.B. in der Studie von Virchow et al. [4], welche im Journal of the American Medical Association (JAMA) im Jahr 2016 publizierte wurde, gezeigt, dass die SLIT (mit Schmelztablette) das Risiko einer moderaten oder schweren Asthma-Exazerbation bei Milbenallergikern signifikant senken kann, des Weiteren wurde das Risiko einer Asthma-Exazerbation mit Verschlechterung der Asthma-Symptomatik signifikant reduziert. In weiteren Studien wurde gezeigt [5, 6], dass bei Hausstaubmilbenallergikern die zum Erhalt einer Asthmakontrolle erforderliche ICS-Dosis unter SLIT signifikant gesenkt werden kann. Diese Studien führten dazu, dass die sublinguale Schmelztablette die Zulassung für die duale Indikation „allergisches Asthma“ und „allergische Rhinitis“ erhielt. Basierend auf diesen Studien wurde bereits im Jahr 2017 die SLIT als Zusatzoption zur Behandlung von Hausstaubmilben-sensibilisierten Asthmatikern in die internationale GINA-Leitlinie aufgenommen [7]. Ebenso empfiehlt die europäische EAACI-Leitlinie zur Allergen-Immuntherapie bei Hausstaubmilben-induziertem allergischen Asthma [8] den Einsatz der sublingualen Milbentablette bei Erwachsenen mit kontrolliertem und teilkontrolliertem allergischen Asthma als Zusatzoption zur Verringerung von Exazerbationen und zur Verbesserung der Asthmakontrolle. Auch die nationale Versorgungsleitlinie (NVL Asthma [9]) empfiehlt bei Patienten mit allergischen Asthma die

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Überprüfung zur Indikation einer Allergen-spezifischen Immuntherapie über alle Stufen hinweg, wenn die allergische Komponente der asthmatischen Beschwerden gut dokumentiert ist (nachgewiesene spezifische Sensibilisierung und eindeutige klinische Symptomatik nach Allergenexposition) und die Zulassungs-Voraussetzungen erfüllt sind. Bei der Auswahl der Präparate ist jedoch auf die in Studien nachgewiesene Wirksamkeit zu achten. Auch das Paul-Ehrlich-Institut fordert für die Behandlung von Patienten schon seit Jahren die Verwendung zugelassener, nachweislich wirksamer Präparate [10]. Aus diesem Grund hat der Gesetzgeber bereits im Jahr 2008 die Therapieallergene-Verordnung (TAV) erlassen. Im Rahmen der TAV sollten Hersteller von Allergen-spezifischen Immuntherapien (AIT) die Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit ihrer bis dato im Markt befindlichen Präparate (für die Allergen-Gruppen: Gräser, Frühblüher, Milben sowie Insekten) mit Studien belegen und anschließend in einem Zulassungsverfahren überprüfen lassen. Dennoch gibt es nach wie vor ein Nebeneinander von zugelassenen und nicht zugelassenen AIT-Präparaten [10]. In einer aktuellen Studie von Horn et al. [11], welche den aktuellen Status der TAV beleuchtet, konnten die Autoren feststellen, dass von 63 Präparaten, welche in den TAV-Zulassungsprozess Eingang gefunden haben, bisher nur 2 Präparate zur Behandlung der allergischen Rhinitis die Zulassung erfolgreich abgeschlossen haben. Für den Großteil der Präparate wurden noch keine Studien zum Beleg von Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit initiiert oder publiziert. Dieses zähe Voranschreiten des TAV-Prozesses, welcher sich schon über fast 13 Jahre zieht, ist mittlerweile auch im Fokus des Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV Spitzenverband) und der Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Um Patienten eine leitliniengerechte, sinnvolle Versorgung mit zugelassenen und nachweislich wirksamen Therapien zukommen zu lassen, regen GKV-Spitzenverband und KBV in ihrer Arzneimittel-Rahmenvorgabe für 2021 an, dass die Verhandlungspartner auf Landesebene Empfehlungen zum Einsatz zugelassener Therapieallergene bei Neueinstellungen treffen [12]. Bisher ist dieser Aufforderung bereits in 9 KV-Bereichen gefolgt worden. Als Hilfestellung und Verordnungsempfehlung bietet z. B. die KV Brandenburg ihren Ärzten eine Übersicht an [13]. Zusammenfassend muss festgehalten werden, und dies ist auch die klare Position der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), dass für die Einordnung der Wirksamkeit der Allergen-spezifische Immuntherapie eine

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Präparate-spezifische Beurteilung empfohlen wird (hierzu finden sich Präparate-spezifische Evidenz-Tabellen auf www.dgaki.de). Für einzelne Präparate gibt es belegte Effekte auf das allergische Asthma, der auch durch eine entsprechende Zulassung bestätigt wird. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Bei Vorliegen eines allergischen Asthma sind zeitnah zur Erstdiagnose die Möglichkeiten einer Allergenkarenz und die Indikation zur Durchführung einer Allergen-spezifischen Immuntherapie zu prüfen. Auch im Verlauf einer Asthma-Behandlung soll neben der Allergenkarenz die Indikation zur Allergen-spezifischen Immuntherapie geprüft werden. Für die Allergen-spezifische Immuntherapie sollten zugelassene Präparate mit für die jeweilige Indikation nachgewiesener Wirksamkeit eingesetzt werden, insbesondere bei der Neueinstellung von Patienten.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. Normansell, R., K.M. Kew, and A.L. Bridgman, *Sublingual immunotherapy for asthma.* Cochrane Database Syst Rev, 2015(8): p. CD011293.
2. Fortescue, R., K.M. Kew, and M.S.T. Leung, *Sublingual immunotherapy for asthma.* Cochrane Database Syst Rev, 2020. **9**: p. CD011293.
3. Pfaar, O., et al., *Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (OGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto- Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors*

(BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). Allergo J Int, 2014. **23**(8): p. 282-319.

4. Virchow, J.C., et al., *Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial.* JAMA, 2016. **315**(16): p. 1715-25.
5. Mosbech, H., et al., *Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* J Allergy Clin Immunol, 2014. **134**(3): p. 568-575 e7.
6. de Blay, F., et al., *SQ HDM SLIT-tablet (ALK) in treatment of asthma-post hoc results from a randomised trial.* Respir Med, 2014. **108**(10): p. 1430-7.
7. *Global Strategy For Asthma Management and Prevention 2017.* https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/wmsGINA-2017-main-report-final_V2.pdf.
8. Agache, I., et al., *EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma.* Allergy, 2019. **74**(5): p. 855-873.
9. *Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma* https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/asthma/asthma-4aufl-vers1-lang.pdf, 2020.
10. Englert, L., et al., *Die Therapieallergene-Verordnung. Hintergrund und Auswirkungen.* Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2012. **55**(3): p. 351-7.
11. Horn, A., C. Bachert, and D. Brehmer, *Clinical post-approval studies as part of the Therapy Allergen Regulation (TAV): A systematic review.* Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes, 2021. **160**: p. 11-20.
12. *Rahmenvorgaben nach §84 Abs. 6 SGBV Arzneimittel für das Jahr 2021, vereinbart zwischen dem SpitzenverbandBund der Krankenkassen(GKV-Spitzenverband)und der Kassenärztliche Bundesvereinigung.* www.kbv.de/media/sp/Rahmenvorgaben_Arzneimittel_2021.pdf.
13. *Zulassungsstatus Hauptallergene. Tabelle der KV Brandenburg.* https://www.kvbb.de/fileadmin/kvbb/dam/praxis/verordnung/2020/2020-11-04_zulassungsstatus_hauptallergene__nach_arzneiverordnungs-report_2020___kvbb.pdf.