

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tezepelumab (Tezspire[®])

AstraZeneca GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 11.11.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	38
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	42
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	46

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens in der mITT-Population auf Endpunktebene aus indirektem Vergleich von Tezepelumab gegenüber Dupilumab auf Basis von RCT (Woche 52).....	14
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des medizinischen Nutzens in der mITT-Population, sowie des medizinischen Zusatznutzens in der Biomarker _{low} -Population auf Endpunktebene aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 52).....	16
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des medizinischen Nutzens in der mITT-Population, sowie des medizinischen Zusatznutzens in der Biomarker _{low} -Population auf Endpunktebene in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – LTE-Studie-DESTINATION (Woche 104).....	27
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	40
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	41
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	42
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	43

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AB	Aktiebolag (Aktiengesellschaft)
ACQ	<i>Asthma Control Questionnaire</i>
AQLQ(S)+12	Standardisierter Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma ab 12 Jahren (<i>Asthma Quality of Life Questionnaire (Standardised) for 12 years and older</i>)
ASD	<i>Asthma-Symptom-Diary</i>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ASK	Arzneistoffkatalog
BD	Bronchodilatator
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
cm	Zentimeter
d.h.	das heißt
Dupi	Dupilumab
EQ-5D VAS	<i>European Quality of Life-5 Dimensions Visual Analogue Scale</i>
EU	Europäische Union
FENO	fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid (<i>Fraction Expiratory Nitric Oxide</i>)
FEV ₁	Einsekundenkapazität (<i>Forced Expiratory Volume in 1 Second</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GM	<i>German Modification</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICD	Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International Classification of Diseases, 10th Revision, German Modification</i>)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ICS	inhalative Kortikosteroide (<i>Inhaled Corticosteroid</i>)
IE	internationale Einheit
Ig	Immunglobulin
inkl.	inklusive
IPD	individuelle Patientendaten
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
KI	Konfidenzintervall
LABA	langwirksamer Beta-Agonist (<i>Long-Acting β_2-Agonist</i>)
LAMA	langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist (<i>Long-Acting Muscarinic Antagonist</i>)
LTE	Langzeitverlängerung (<i>Long-Term-Extension</i>)
μ g	Mikrogramm
μ l	Mikroliter
mg	Milligramm
mL	Milliliter
mITT	modifizierte ITT
n.a.	nicht auswertbar
n.s.	nicht signifikant
PBO	Placebo
PGI-C	<i>Patient Global Impression of Change</i>
PGI-S	<i>Patient Global Impression of Severity</i>
ppb	<i>Parts per Billion</i>
prä-BD-FEV ₁	Einsekundenkapazität vor der Gabe von Bronchodilatator
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RMP	Risikomanagement-Plan (<i>Risk-Management Plan</i>)
RR	relatives Risiko
SCS	systemisches Kortikosteroid (<i>Systemic Corticosteroid</i>)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
SE-	Schweden
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ	<i>St George's Respiratory Questionnaire</i>
SNOT-22	<i>Sino-Nasal Outcome Test (22 Item Version)</i>
SoC	Standardtherapie (<i>Standard of Care</i>)
SUE	schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
Teze	Tezepelumab
TSLP	thymisches stromales Lymphopoinetin
UE	unerwünschtes Ereignis
v.a.	vor allem
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca GmbH
Anschrift:	Friesenweg 26 22763 Hamburg
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca AB
Anschrift:	SE-151 85 Södertälje Schweden
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tezepelumab
Handelsname:	Tezspire®
ATC-Code:	R03DX11
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42772
Pharmazentralnummer (PZN)	17882079 17882091 ^a
ICD-10-GM-Code	J45.-; J45.0; J45.1; J45.8; J45.9
Alpha-ID	I5218, I85920, I5227, I5228, I5225, I5232, I5219, I90980, I85921, I5222, I110136, I5221, I5234, I115822, I67182, I5237, I5230, I67181, I5223, I90304, I90273, I85922, I5224, I5226, I5236, I5220, I90979, I90973, I5231, I85956, I90974, I5233, I67486, I5235 I5243, I30839, I16371, I69731, I5244, I5240, I14281, I5242, I16373, I20271, I67183, I85957, I30840, I14280, I14282, I30758, I5241, I5239, I67180, I67487, I5238, I108766, I85958, I67488 I86046, I110067, I86107, I86047, I5245 I129400, I20267, I16367, I64553, I16362, I110068, I16363, I20268, I16364, I69969, I91241, I16372, I16365, I20270, I16368, I16374, I20269, I5229, I16366, I75885, I69198, I16369, I16370, I64554
a: Bei der PZN 17882091 handelt es sich um eine Musterpackung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Tezpire ist angezeigt als <i>Add-on</i> -Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus eines weiteren Arzneimittels zur Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist.	19.09.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus eines weiteren Arzneimittels zur Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist.	<p>Jugendliche (12 bis 17 Jahren): Patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapien unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hochdosiertes ICS und LABA und LAMA oder • hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind oder • <u>hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab oder Dupilumab, sofern die notwendigen Kriterien für die Anwendung von Omalizumab nicht erfüllt sind</u> <p>Erwachsene: Patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Pathogenese des Asthmas unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hochdosiertes ICS und LABA und LAMA oder • hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind oder • <u>hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab oder Reslizumab oder Benralizumab oder Dupilumab, sofern die für die Anwendung der jeweiligen Antikörper notwendigen Kriterien erfüllt sind.</u>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Es haben zwei Beratungsgespräche beim G-BA stattgefunden. Das erste Beratungsgespräch mit dem G-BA fand am 05. Mai 2017 (Vorgangsnummer 2017-B-030) statt. Das zweite Beratungsgespräch mit dem G-BA fand am 27. Oktober 2021 (Vorgangsnummer 2021-B-288) statt. Im Rahmen dieses Beratungsgesprächs hat der G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet die zVT gemäß Tabelle 1-6 angepasst:

Jugendliche (12 bis 17 Jahren):

Patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapien unter Auswahl von:

- hochdosiertes ICS und LABA und LAMA
oder
- hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind
oder
- hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab oder Dupilumab, sofern die notwendigen Kriterien für die Anwendung von Omalizumab nicht erfüllt sind.

Erwachsene:

Patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Pathogenese des Asthmas unter Auswahl von:

- hochdosiertes ICS und LABA und LAMA
oder
- hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind
oder
- hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab oder Reslizumab oder Benralizumab oder Dupilumab, sofern die für die Anwendung der jeweiligen Antikörper notwendigen Kriterien erfüllt sind.

AstraZeneca folgt dem G-BA bei der Definition der zVT, welche im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 27. Oktober 2021 (Vorgangsnummer 2021-B-288) getroffen wurde.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Der medizinische Nutzen von *Add-on*-Tezepelumab ergibt sich aus Analysen zur mITT-Population der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – NAVIGATOR und PATHWAY, einschließlich IPD Meta-Analyse. Die Beobachtungsdauer beträgt 52 Wochen. Für Patient:innen, die grundsätzlich für eine Therapie mit Biologika in Frage kommen, wird der medizinische Zusatznutzen von *Add-on*-Tezepelumab gegenüber anderen bereits verfügbaren Biologika über einen adjustierten indirekten Vergleich zu Dupilumab adressiert. Darüber hinaus wird für Patient:innen, für die eine Eskalation mit keinem der bereits verfügbaren *Add-on*-Biologika möglich ist, ein Zusatznutzen direkt aus den vorliegenden RCT mit Tezepelumab im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie auf Basis der entsprechend definierten Biomarker_{low}-Population abgeleitet. Alle Studien entsprechen der Evidenzstufe 1b, die IPD Meta-Analyse entspricht der Evidenzstufe 1a. Für die Bewertung des Zusatznutzens werden die Nutzendimensionen *Morbidität*, *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Sicherheit* berücksichtigt. Die Nutzendimension *Mortalität* wurde in den zugrundeliegenden Studien dieses Dossiers nicht erhoben, sodass ihre Darstellung entfällt. Eine Dokumentation von Todesfällen fand im Rahmen der UE statt (siehe Tabelle 1-8 und Tabelle 1-9).

Die mITT-Population umfasst die Patient:innen der ITT-Population gemäß zugelassener Indikation. Die Biomarker_{low}-Population enthält die Patient:innen der mITT-Population, für die aufgrund ihres Biomarkerstatus keines der derzeit zugelassenen Biologika infrage kommt. Für Patient:innen der Biomarker_{low}-Population entspricht die Fortführung der bisherigen, weitestgehend ausgeschöpften inhalativen Therapie der zVT. Für *Add-on*-Tezepelumab im Vergleich zur zVT wird für die gesamte Zielpopulation ein **Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen** gegenüber der zVT abgeleitet, dessen **Ausmaß mindestens als beträchtlich** einzustufen ist. Die Ergebnisse und der Zusatznutzen werden in Tabelle 1-7, Tabelle 1-8 und Tabelle 1-9 auf Endpunktebene dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens in der mITT-Population auf Endpunktebene aus indirektem Vergleich von Tezepelumab gegenüber Dupilumab auf Basis von RCT (Woche 52)

Endpunkte	Ereignis/ Effekt- schätzer	Population ^a Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Indirekter Vergleich Teze + SoC vs. Dupi +SoC)	Beleglage und Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität			
Exazerbationen			
Jährliche Exazerbationsrate definiert durch SCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	Rate Ratio	mITT-Population	Kein signifikanter Unterschied
		0,769 [0,539; 1,097] 0,147	
Jährliche Exazerbationsrate definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	Rate Ratio	mITT-Population	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
		0,350 [0,158; 0,774] 0,010	
Lungenfunktion			
Veränderung der prä-BD FEV ₁	Hedges' g	mITT-Population	Kein signifikanter Unterschied
		-0,04 [-0,27; 0,20]	
Asthmakontrolle anhand ACQ-5			
Anteil der Patient:innen mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 ≤ 0,75 Punkte) zu Woche 52	RR	mITT-Population	Kein signifikanter Unterschied
		0,887 [0,576; 1,365] 0,585	
Verbesserung des ACQ-5 um ≥ 0,5 Punkte zu Woche 52	RR	mITT-Population	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
		1,202 [1,039; 1,390] 0,013	
Veränderung des ACQ-5 zu Woche 52	Hedges' g	mITT-Population	Kein signifikanter Unterschied
		0,05 [-0,18; 0,29]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Ereignis/ Effekt- schätzer	Population ^a Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Indirekter Vergleich Teze + SoC vs. Dupi +SoC)	Beleglage und Ausmaß des Zusatznutzens
EQ-5D VAS			
Veränderung der EQ-5D VAS	<i>Hedges' g</i>	mITT-Population	<i>Kein signifikanter Unterschied</i>
		-0,06 [-0,30; 0,19]	
AQLQ(S)+12			
Verbesserung des AQLQ(S)+12 um ≥0,5 Punkte zu Woche 52	<i>RR</i>	mITT-Population	<i>Kein signifikanter Unterschied</i>
		1,119 [0,961; 1,304] 0,148	
Veränderung des AQLQ(S)+12	<i>Hedges' g</i>	mITT-Population	<i>Kein signifikanter Unterschied</i>
		0,12 [-0,13; 0,36]	
Sicherheit			
UE jeglichen Grades	<i>RR</i>	mITT-Population	<i>Kein Nachteil</i>
		0,820 [0,419; 1,603] 0,561	
SUE	<i>RR</i>	mITT-Population	<i>Kein Nachteil</i>
		0,943 [0,852; 1,045] 0,262	
a: Anzahl Studienteilnehmer:innen in der mITT-Population: IPD Meta-Analyse: Teze + SoC: N=446 ; PBO + SoC: N=436 ; QUEST: Dupi + SoC: N=317 ; PBO + SoC: N=172 (mit Ausnahme des Endpunktes <i>Sicherheit</i> , hier beträgt die Anzahl Studienteilnehmer:innen für Dupi + SoC: N=318 und für PBO + SoC: N=169). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des medizinischen Nutzens in der mITT-Population, sowie des medizinischen Zusatznutzens in der Biomarker_{low}-Population auf Endpunktebene aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 52)

Endpunkte	Ereignis/ Effekt- schätzer	Population ^{a,b}			Beleglage und Ausmaß des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens
		Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Teze + SoC vs. PBO + SoC)			
		IPD Meta-Analyse	NAVIGATOR	PATHWAY	
Morbidität					
Exazerbationen					
Jährliche Exazerbationsrate definiert durch SCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	Rate Ratio	mITT-Population			<i>Beleg für einen erheblichen medizinischen Nutzen</i>
		0,370 [0,297; 0,462] <0,001	0,389 [0,310; 0,487] <0,001	0,200 [0,090; 0,441] <0,001	
		Biomarker_{low}-Population			
		0,637 [0,358; 1,134] 0,125	0,656 [0,356; 1,211] 0,178	0,411 [0,084; 2,002] 0,271	
Jährliche Exazerbationsrate definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	Rate Ratio	mITT-Population			<i>Beleg für einen erheblichen medizinischen Nutzen</i>
		0,196 [0,111; 0,346] <0,001	0,199 [0,110; 0,360] <0,001	0,150 [0,029; 0,790] 0,025	
		Biomarker_{low}-Population			
		0,208 [0,064; 0,676] 0,009	0,215 [0,060; 0,766] 0,018	n.a. [n.a.; n.a.] 0,979	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Ereignis/ Effekt- schätzer	Population ^{a,b}			Beleglage und Ausmaß des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens
		Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Teze + SoC vs. PBO + SoC)			
		IPD Meta-Analyse	NAVIGATOR	PATHWAY	
Anteil Patient:innen ohne Exazerbation	RR	mITT-Population			<i>Beleg für einen erheblichen medizinischen Nutzen</i>
		1,542 [1,332; 1,786] <0,001	1,608 [1,364; 1,895] <0,001	1,224 [0,940; 1,595] 0,149	
		Biomarker_{low}-Population			
		2,182 [1,275; 3,734] 0,002	2,636 [1,351; 5,144] 0,001	1,200 [0,591; 2,436] 0,673	
Zeit bis zur ersten Exazerbation definiert durch SCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	HR	mITT-Population			<i>Beleg für einen erheblichen medizinischen Nutzen</i>
		0,490 [0,404; 0,593] <0,001	0,510 [0,419; 0,620] <0,001	0,364 [0,185; 0,716] 0,003	
		Biomarker_{low}-Population			
		0,446 [0,272; 0,730] 0,001	0,430 [0,253; 0,730] 0,002	0,680 [0,150; 3,076] 0,616	
Zeit bis zur ersten Exazerbation definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	HR	mITT-Population			<i>Beleg für einen erheblichen medizinischen Nutzen</i>
		0,343 [0,214; 0,550] <0,001	0,320 [0,194; 0,527] <0,001	0,367 [0,097; 1,383] 0,139	
		Biomarker_{low}-Population			
		0,382 [0,147; 0,991] 0,048	0,427 [0,156; 1,165] 0,096	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Ereignis/ Effekt- schätzer	Population ^{a,b}			Beleglage und Ausmaß des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens
		Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Teze + SoC vs. PBO + SoC)			
		IPD Meta-Analyse	NAVIGATOR	PATHWAY	
Lungenfunktion					
Veränderung der prä-BD FEV ₁ zu <i>Baseline</i>	<i>Hedges' g</i>	mITT-Population			<i>Beleg für einen geringen medizinischen Nutzen</i>
		0,44 [0,29; 0,58]	0,44 [0,28; 0,59]	n.s.	
		Biomarker_{low}-Population			<i>Kein signifikanter Unterschied</i>
		n.s.	n.s.	n.s.	
Asthmakontrolle anhand ACQ-5 bzw. ACQ-6					
Verbesserung des ACQ-5 um ≥15% (≙ ≥0,9 Punkte) zu Woche 52	RR	mITT-Population			<i>Beleg für einen beträchtlichen medizinischen Nutzen</i>
		1,295 [1,160; 1,446] <0,001	1,248 [1,116; 1,395] <0,001	1,379 [1,002; 1,898] 0,045	
		Biomarker_{low}-Population			<i>Kein signifikanter Unterschied</i>
		1,061 [0,738; 1,524] 0,750	1,091 [0,737; 1,616] 0,663	1,125 [0,447; 2,834] 1,000	
Verbesserung des ACQ-6 um ≥15% (≙ ≥0,9 Punkte) zu Woche 52	RR	mITT-Population			<i>Beleg für einen beträchtlichen medizinischen Nutzen</i>
		1,323 [1,177; 1,487] <0,001	1,281 [1,139; 1,441] <0,001	1,423 [1,001; 2,022] 0,045	
		Biomarker_{low}-Population			<i>Kein signifikanter Unterschied</i>
		1,124 [0,764; 1,654] 0,551	1,148 [0,766; 1,722] 0,500	1,250 [0,399; 3,912] 1,000	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Ereignis/ Effekt- schätzer	Population ^{a,b}			Beleglage und Ausmaß des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens
		Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Teze + SoC vs. PBO + SoC)			
		IPD Meta-Analyse	NAVIGATOR	PATHWAY	
Asthmasymptome anhand ASD					
Verbesserung um $\geq 15\%$ ($\triangleq \geq 0,6$ Punkte) im wöchentlichen Mittelwert zu Woche 52	RR	mITT-Population			
			1,253 [1,022; 1,535] 0,029		<i>Hinweis auf einen geringen medizinischen Nutzen</i>
		-	1,210 [1,011; 1,448] 0,037	-	
ASD-Nachtscore	1,334 [1,100; 1,617] 0,003				
Verbesserung um $\geq 15\%$ ($\triangleq \geq 0,6$ Punkte) im wöchentlichen Mittelwert zu Woche 52		Biomarker_{low}-Population			
			0,651 [0,257; 1,652] 0,367		<i>Kein signifikanter Unterschied</i>
		-	0,634 [0,261; 1,543] 0,316	-	
ASD-Nachtscore	0,816 [0,321; 2,072] 0,670				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Ereignis/ Effekt- schätzer	Population ^{a,b}			Beleglage und Ausmaß des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens
		Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Teze + SoC vs. PBO + SoC)			
		IPD Meta-Analyse	NAVIGATOR	PATHWAY	
EQ-5D VAS					
Verbesserung des EQ-5D VAS um ≥15% (≙ ≥15 Punkte) zu Woche 52	RR	mITT-Population			<i>Beleg für einen geringen medizinischen Nutzen</i>
		1,227 [1,031; 1,460] 0,020	1,168 [0,972; 1,404] 0,096	1,454 [0,941; 2,247] 0,088	
		Biomarker_{low}-Population			<i>Kein signifikanter Unterschied</i>
		0,779 [0,417; 1,458] 0,438	0,615 [0,308; 1,229] 0,168	1,500 [0,348; 6,465] 0,659	
SNOT-22					
Verbesserung des SNOT-22 um ≥15% (≙ ≥17 Punkte) zu Woche 52	RR	mITT-Population			<i>Kein signifikanter Unterschied</i>
		-	1,364 [0,755; 2,462] 0,301	-	
		Biomarker_{low}-Population			-
-	-	-	-	-	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Ereignis/ Effekt- schätzer	Population ^{a,b}			Beleglage und Ausmaß des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens
		Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Teze + SoC vs. PBO + SoC)			
		IPD Meta-Analyse	NAVIGATOR	PATHWAY	
Lebensqualität					
AQLQ(S)+12					
Verbesserung des AQLQ(S)+12 um ≥15% (≙ ≥0,9 Punkte) zu Woche 52	RR	mITT-Population			<i>Beleg für einen beträchtlichen medizinischen Nutzen</i>
bzgl. Gesamtscore		1,341 [1,182; 1,522] <0,001	1,275 [1,123; 1,448] <0,001	1,567 [1,041; 2,358] 0,027	
bzgl. Einschränkungen der Aktivität		1,319 [1,156; 1,505] <0,001	1,260 [1,102; 1,441] <0,001	1,499 [1,005; 2,234] 0,043	
bzgl. emotionale Verfassung		1,228 [1,077; 1,400] 0,002	1,162 [1,016; 1,328] 0,027	1,548 [1,010; 2,371] 0,040	
bzgl. Symptome		1,375 [1,218; 1,553] <0,001	1,340 [1,185; 1,517] <0,001	1,418 [0,972; 2,070] 0,066	
bzgl. Umwelteinflüsse		1,303 [1,132; 1,501] <0,001	1,209 [1,045; 1,397] 0,010	1,814 [1,167; 2,820] 0,006	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Ereignis/ Effekt- schätzer	Population ^{a,b}			Beleglage und Ausmaß des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens
		Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Teze + SoC vs. PBO + SoC)			
		IPD Meta-Analyse	NAVIGATOR	PATHWAY	
Verbesserung des AQLQ(S)+12 um ≥15% (≙ ≥0,9 Punkte) zu Woche 52		Biomarker_{low}-Population			<i>Kein signifikanter Unterschied</i>
	bzgl. Gesamtscore	0,992 [0,661; 1,488] 0,968	0,909 [0,595; 1,389] 0,663	1,500 [0,508; 4,432] 0,660	
	bzgl. Einschränkungen der Aktivität	1,225 [0,798; 1,881] 0,347	1,112 [0,705; 1,755] 0,646	1,750 [0,618; 4,953] 0,387	
	bzgl. emotionale Verfassung	0,917 [0,614; 1,370] 0,675	0,793 [0,526; 1,196] 0,276	2,250 [0,585; 8,652] 0,367	
	bzgl. Symptome	1,043 [0,713; 1,527] 0,827	1,055 [0,708; 1,571] 0,794	1,250 [0,399; 3,912] 1,000	
	bzgl. Umwelteinflüsse	1,187 [0,769; 1,830] 0,435	1,212 [0,740; 1,986] 0,441	1,313 [0,548; 3,142] 0,670	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Ereignis/ Effekt- schätzer	Population ^{a,b}			Beleglage und Ausmaß des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens
		Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Teze + SoC vs. PBO + SoC)			
		IPD Meta-Analyse	NAVIGATOR	PATHWAY	
SGRQ					
Verbesserung des SGRQ um ≥15% (≙ ≥15 Punkte) zu Woche 52 bzgl. Gesamtscore bzgl. Symptome bzgl. Belastung bzgl. Aktivität	RR	mITT-Population			<i>Hinweis auf einen beträchtlichen medizinischen Nutzen</i>
		-	1,498 [1,242; 1,806] <0,001	-	
		-	1,442 [1,225; 1,699] <0,001	-	
		-	1,361 [1,127; 1,644] 0,001	-	
Verbesserung des SGRQ um ≥15% (≙ ≥15 Punkte) zu Woche 52 bzgl. Gesamtscore bzgl. Symptome bzgl. Belastung bzgl. Aktivität	RR	Biomarker_{low}-Population			<i>Kein signifikanter Unterschied</i>
		-	1,293 [0,637; 2,624] 0,474	-	
		-	1,333 [0,751; 2,366] 0,318	-	
		-	1,131 [0,544; 2,351] 0,741	-	
			1,293 [0,637; 2,624] 0,474		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Ereignis/ Effekt- schätzer	Population ^{a,b}			Beleglage und Ausmaß des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens
		Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Teze + SoC vs. PBO + SoC)			
		IPD Meta-Analyse	NAVIGATOR	PATHWAY	
PGI-C/PGI-S					
PGI-C zu Woche 52	RR	mITT-Population			
Verbesserung		-	1,218 [1,113; 1,332] <0,001	-	<i>Hinweis auf einen beträchtlichen medizinischen Nutzen</i>
Bedeutsame Verbesserung		-	1,297 [1,150; 1,462] <0,001	-	
PGI-C zu Woche 52		Biomarker_{low}-Population			
Verbesserung	-	1,147 [0,871; 1,510] 0,316	-	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>	
Bedeutsame Verbesserung	-	1,662 [1,031; 2,681] 0,026	-		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Ereignis/ Effekt- schätzer	Population ^{a,b}			Beleglage und Ausmaß des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens
		Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Teze + SoC vs. PBO + SoC)			
		IPD Meta-Analyse	NAVIGATOR	PATHWAY	
Verbesserung des PGI-S um ≥15% (≙ ≥0,75 Punkte) zu Woche 52	RR	mITT-Population			<i>Hinweis auf einen geringen medizinischen Nutzen</i>
		-	1,216 [1,072; 1,379] 0,002	-	
		Biomarker_{low}-Population			
		-	1,136 [0,705; 1,832] 0,598	-	
Sicherheit					
UE					
Jegliche UE SUE Schwere UE UE, die zum Therapieabbruch führten UE, die zum Tod führten	RR	mITT-Population			<i>Kein Nachteil</i> <i>Beleg für einen medizinischen Nutzen bei SUE</i>
		0,953 [0,890; 1,020] 0,186	0,938 [0,876; 1,005] 0,071	1,007 [0,796; 1,274] 1,000	
		0,688 [0,492; 0,964] 0,031	0,717 [0,494; 1,039] 0,087	0,563 [0,253; 1,250] 0,168	
		0,810 [0,577; 1,137] 0,234	0,693 [0,460; 1,043] 0,085	1,108 [0,620; 1,979] 0,842	
		0,460 [0,201; 1,055] 0,069	0,408 [0,171; 0,972] 0,039	2,955 [0,123; 71,242] 1,000	
		0,196 [0,009; 4,061] 0,244	0,198 [0,010; 4,111] 0,247	n.a.	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Ereignis/ Effekt- schätzer	Population ^{a,b}			Beleglage und Ausmaß des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens
		Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Teze + SoC vs. PBO + SoC)			
		IPD Meta-Analyse	NAVIGATOR	PATHWAY	
		Biomarker_{low}-Population			
Jegliche UE		0,926 [0,810; 1,057] 0,388	0,858 [0,756; 0,974] 0,041	1,250 [0,738; 2,117] 0,611	<i>Kein Nachteil</i>
SUE		0,519 [0,253; 1,069] 0,102	0,529 [0,234; 1,194] 0,130	0,500 [0,104; 2,395] 0,611	
Schwere UE		0,727 [0,358; 1,477] 0,486	0,582 [0,252; 1,342] 0,289	1,500 [0,348; 6,465] 0,659	
UE, die zum Therapieabbruch führten		0,146 [0,007; 2,979] 0,175	0,146 [0,007; 2,969] 0,175	n.a.	
UE, die zum Tod führten		n.a.	n.a.	n.a.	
<p>Die Biomarker_{low}-Population enthält Patient:innen, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden Therapie – insbesondere keine Eskalation mit einem der verfügbaren <i>Add-on</i>-Biologika – infrage kommt. Hier entspricht die Fortführung der bestehenden Therapie des schweren Asthmas (PBO + SoC) der zVT des G-BA.</p> <p>a: Anzahl Studienteilnehmer:innen in der mITT-Population: IPD Meta-Analyse: Teze + SoC: N=446 Studienteilnehmer:innen; PBO + SoC: N=436 Studienteilnehmer:innen; NAVIGATOR: Teze + SoC: N=395 Studienteilnehmer:innen; PBO + SoC: N=391 Studienteilnehmer:innen (mit Ausnahme vom Endpunkt SNOT-22, hier beläuft sich die Anzahl der Studienteilnehmer:innen in der mITT-Population der Studie NAVIGATOR bei Teze + SoC auf N=30 Studienteilnehmer:innen und bei PBO + SoC auf N=30 Studienteilnehmer:innen); PATHWAY: Teze + SoC: N=66 Studienteilnehmer:innen; PBO + SoC: N=65 Studienteilnehmer:innen.</p> <p>b: Anzahl Studienteilnehmer:innen in der Biomarker_{low}-Population: IPD Meta-Analyse: Teze + SoC: N=66 Studienteilnehmer:innen; PBO + SoC: N=48 Studienteilnehmer:innen; NAVIGATOR: Teze + SoC: N=55 Studienteilnehmer:innen; PBO + SoC: N=40 Studienteilnehmer:innen; PATHWAY: Teze + SoC: N=12 Studienteilnehmer:innen; PBO + SoC: N=9 Studienteilnehmer:innen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des medizinischen Nutzens in der mITT-Population, sowie des medizinischen Zusatznutzens in der Biomarker_{low}-Population auf Endpunktebene in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – LTE-Studie-DESTINATION (Woche 104)

Endpunkte	Ereignis/ Effekt- schätzer	Population^{a,b} Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Teze + SoC vs. PBO + SoC)	Beleglage und Ausmaß des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens
Morbidität			
Exazerbationen			
Jährliche Exazerbationsrate definiert durch SCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	<i>Rate Ratio</i>	mITT-Population	
		0,412 [0,307; 0,553] <0,001	<i>Hinweis auf einen erheblichen medizinischen Nutzen</i>
		Biomarker_{low}-Population	
		0,490 [0,267; 0,902] 0,022	<i>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</i>
Jährliche Exazerbationsrate definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	<i>Rate Ratio</i>	mITT-Population	
		0,421 [0,226; 0,782] 0,006	<i>Hinweis auf einen beträchtlichen medizinischen Nutzen</i>
		Biomarker_{low}-Population	
		0,509 [0,164; 1,580] 0,243	<i>Kein signifikanter Unterschied</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Ereignis/ Effekt- schätzer	Population^{a,b} Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Teze + SoC vs. PBO + SoC)	Beleglage und Ausmaß des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens
Anteil Patient:innen ohne Exazerbation	RR	mITT-Population	
		1,392 [1,069; 1,812] 0,011	<i>Hinweis auf einen geringen medizinischen Nutzen</i>
		Biomarker_{low}-Population	
		9,289 [1,347; 64,056] <0,001	<i>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen</i>
Zeit bis zur ersten Exazerbation definiert durch SCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	HR	mITT-Population	
		0,642 [0,500; 0,825] <0,001	<i>Hinweis auf einen beträchtlichen medizinischen Nutzen</i>
		Biomarker_{low}-Population	
		0,277 [0,144; 0,532] <0,001	<i>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen</i>
Zeit bis zur ersten Exazerbation definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	HR	mITT-Population	
		0,406 [0,230; 0,715] 0,002	<i>Hinweis auf einen erheblichen medizinischen Nutzen</i>
		Biomarker_{low}-Population	
		0,489 [0,169; 1,411] 0,186	<i>Kein signifikanter Unterschied</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Ereignis/ Effekt- schätzer	Population ^{a,b} Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Teze + SoC vs. PBO + SoC)	Beleglage und Ausmaß des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens
Lungenfunktion			
Veränderung der prä-BD FEV ₁	<i>Hedges' g</i>	mITT-Population	
		0,29 [0,08; 0,51]	<i>Hinweis auf einen Vorteil, nicht klinisch relevant</i>
		Biomarker_{low}-Population	
		0,20 [-0,37; 0,76]	<i>Hinweis auf einen Vorteil, nicht klinisch relevant</i>
Asthmakontrolle anhand ACQ-5			
Verbesserung des ACQ-5 um ≥15% (≙ ≥0,9 Punkte) zu Woche 104	RR	mITT-Population	
		1,269 [1,097; 1,469] <0,001	<i>Hinweis auf einen geringen medizinischen Nutzen</i>
		Biomarker_{low}-Population	
		1,113 [0,716; 1,729] 0,624	<i>Kein signifikanter Unterschied</i>
Verbesserung des ACQ-6 um ≥15% (≙ ≥0,9 Punkte) zu Woche 104	RR	mITT-Population	
		1,295 [1,102; 1,522] <0,001	<i>Hinweis auf einen geringen medizinischen Nutzen</i>
		Biomarker_{low}-Population	
		1,314 [0,776; 2,222] 0,275	<i>Kein signifikanter Unterschied</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Ereignis/ Effekt- schätzer	Population ^{a,b} Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Teze + SoC vs. PBO + SoC)	Beleglage und Ausmaß des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens
SGRQ			
Verbesserung des SGRQ um $\geq 15\%$ ($\cong \geq 15$ Punkte) zu Woche 104 bzgl. Gesamtscore bzgl. Symptome bzgl. Belastung bzgl. Aktivität	RR	mITT-Population 1,338 [1,073; 1,669] 0,006 1,202 [0,993; 1,455] 0,050 1,295 [1,033; 1,624] 0,019 1,185 [0,937; 1,498] 0,146	<i>Hinweis auf einen geringen medizinischen Nutzen</i>
Verbesserung des SGRQ um $\geq 15\%$ ($\cong \geq 15$ Punkte) zu Woche 104 bzgl. Gesamtscore bzgl. Symptome bzgl. Belastung bzgl. Aktivität	RR	Biomarker_{low}-Population 1,407 [0,673; 2,944] 0,342 1,173 [0,683; 2,015] 0,552 1,003 [0,535; 1,880] 0,993 0,784 [0,372; 1,654] 0,534	<i>Kein signifikanter Unterschied</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Ereignis/ Effekt- schätzer	Population ^{a,b} Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Teze + SoC vs. PBO + SoC)	Beleglage und Ausmaß des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens
Sicherheit			
		<i>RR</i>	mITT-Population
Jegliche UE		0,972 [0,910; 1,038] 0,526	<i>Kein Nachteil</i>
SUE		0,865 [0,579; 1,292] 0,520	
Schwere UE		0,841 [0,503; 1,406] 0,540	
UE, die zum Therapieabbruch führten		1,923 [0,217; 17,052] 1,000	
UE, die zum Tod führten		3,365 [0,418; 27,098] 0,447	
			Biomarker_{low}-Population
Jegliche UE		0,911 [0,832; 0,998] 0,309	<i>Kein Nachteil</i>
SUE		0,663 [0,304; 1,449] 0,368	
Schwere UE		0,603 [0,270; 1,347] 0,236	
UE, die zum Therapieabbruch führten		1,304 [0,055; 30,660] 1,000	
UE, die zum Tod führten		2,174 [0,109; 43,257] 1,000	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Ereignis/ Effekt- schätzer	Population ^{a,b} Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Teze + SoC vs. PBO + SoC)	Beleglage und Ausmaß des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens
<p>Die Biomarker_{low}-Population enthält Patient:innen, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden Therapie – insbesondere keine Eskalation mit einem der verfügbaren <i>Add-on</i>-Biologika – infrage kommt. Hier entspricht die Fortführung der bestehenden Therapie des schweren Asthmas (PBO + SoC) der zVT des G-BA. Ergebnisse zur LTE-Population (aus Studie NAVIGATOR), d.h. zu Patient:innen, die aus der Vorgängerstudie NAVIGATOR in die Studie DESTINATION übergangen und weiterhin Teze + SoC (Pseudorandomisierung von Patient:innen des Teze + SoC-Arms der Vorgängerstudie) bzw. PBO +SoC (1:1 Re-Randomisierung von Patient:innen des PBO + SoC-Arms der Vorgängerstudie) erhielten.</p> <p>a: Anzahl Studienteilnehmer:innen in der mITT-Population: DESTINATION: Teze + SoC: N=310; PBO + SoC: N=149 b: Anzahl Studienteilnehmer:innen in der Biomarker_{low}-Population: DESTINATION: Teze + SoC: N=45; PBO + SoC: N=19</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Nutzendimension Morbidität: Deutliche Vorteile einer Behandlung mit Tezepelumab*Weniger Exazerbationen*

Die deutliche Reduktion des Risikos, eine (schwere) Exazerbation zu erleiden, belegt den großen und nachhaltigen medizinischen Nutzen einer *Add-on*-Behandlung mit Tezepelumab im Vergleich zu einer Fortführung der bisherigen Therapie und überträgt sich darüber hinaus in einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT (indirekter Vergleich und Biomarker_{low}-Population). Entsprechend lässt sich für Patient:innen, für die derzeit verfügbare Biologika grundsätzlich infrage kommen, aus dem vorgelegten indirekten Vergleich gegenüber Dupilumab ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten. Ebenso wird für Patient:innen, die für keine Therapie mit einem der derzeit verfügbaren *Add-on*-Biologika infrage kommen (Biomarker_{low}-Population), ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT demonstriert. Dieser erhebliche Zusatznutzen hat dabei auch bei zweijähriger Beobachtung Bestand.

Verbesserte Lungenfunktion

Die im Dossier präsentierten Ergebnisse zur FEV₁ beschreiben eine Verbesserung der Lungenfunktion durch die *Add-on*-Behandlung mit Tezepelumab im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie. Dies belegt einen medizinischen Nutzen von *Add-on*-Tezepelumab in Bezug auf diesen Endpunkt.

*Verbesserte Asthmakontrolle*ACQ-5 bzw. ACQ-6

Die positive Beeinflussung der Asthmakontrolle durch *Add-on*-Tezepelumab mündet für Patient:innen, für die derzeit verfügbare Biologika grundsätzlich infrage kommen, in einen Vorteil gegenüber der zVT Dupilumab. Entsprechend kann ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet werden. *Add-on*-Tezepelumab im direkten Vergleich zu einer Fortführung der bisherigen Therapie zeigt anhand der Verbesserung der Asthmakontrolle gemessen anhand des ACQ-5 zu Woche 52 einen medizinischen Nutzen der bis Woche 104 anhält.

*Verbesserte Asthmasymptomatik*ASD

Add-on-Tezepelumab kann die Symptomatik der Patient:innen deutlich verbessern. Patient:innen, die mit Tezepelumab behandelt wurden, weisen im Vergleich zu einer Fortführung der bisherigen Therapie sowohl am Tag als auch in der Nacht bessere ASD-Symptomscores auf. Ein Zusatznutzen gegenüber der zVT lässt sich aus den vorliegenden Daten für diesen Endpunkt – trotz des Hinweises auf einen medizinischen Nutzen – nicht zweifelsfrei ableiten.

EQ-5D VAS

Die Ergebnisse zum EQ-5D VAS zeigen in der mITT-Population, dass sich der von den Patient:innen selbstberichtete Gesundheitszustand unter *Add-on*-Tezepelumab im Vergleich zu einer Fortführung der bisherigen Therapie deutlich verbessert. Ein Zusatznutzen gegenüber der zVT kann aus den Ergebnissen dennoch nicht abgeleitet werden.

Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vorteile einer Behandlung mit Tezepelumab

Verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für Patient:innen, die grundsätzlich für eine Biologikatherapie in Frage kommen, kann hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Endpunkt AQLQ(S)+12) kein Unterschied gegenüber der zVT Dupilumab abgeleitet werden. Anhand von mITT-Ergebnissen zeigt sich, dass *Add-on*-Tezepelumab die asthmabezogene Lebensqualität, gemessen mittels AQLQ(S)+12, SGRQ und PGI-C/PGI-S, im Vergleich zu einer Fortführung der bisherigen Therapie deutlich verbessern kann. Anhand der Biomarker_{low}-Population übersetzt sich dies für Patient:innen, für die keines der derzeit verfügbaren *Add-on*-Biologika infrage kommt, in einen **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**, namentlich hinsichtlich des PGI-C.

Nutzendimension Sicherheit: Keine Nachteile einer Behandlung mit Tezepelumab

Gutes Verträglichkeitsprofil

Bezüglich der Sicherheit sind die Ergebnisse hinsichtlich der UE zwischen den Behandlungsgruppen studienübergreifend und populationsübergreifend sowie in der IPD Meta-Analyse und der LTE-RCT vergleichbar. Im Vergleich zur zVT ist weder ein Vor- noch ein Nachteil ableitbar. Zusammengefasst sprechen die Daten für ein gutes Verträglichkeitsprofil von *Add-on*-Tezepelumab.

Subgruppenanalysen

Aus den Ergebnissen der Subgruppenanalysen kann insgesamt geschlussfolgert werden, dass der Behandlungseffekt von Tezepelumab über die Subgruppen hinweg konsistent ist. In der Gesamtsicht lässt sich schlussfolgern, dass die in relevanten Populationen beobachteten Effekte auch in den untersuchten Subgruppen zu erwarten sind. Alle Ergebnisse zu relevanten Populationen mit den zugehörigen Ableitungen des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens gelten daher gleichermaßen für alle Patientensubgruppen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus eines weiteren Arzneimittels zur Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist.	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens werden die IPD Meta-Analyse, und damit die Studien NAVIGATOR und PATHWAY, sowie die LTE-Studie DESTINATION, herangezogen. Alle weiteren dem Dossier zugrundeliegenden Studien (SOURCE und CASCADE, siehe Modul 4A) werden supportiv dargestellt. Die mITT-Population umfasst die Patient:innen der ITT-Population gemäß zugelassener Indikation. Die Biomarker_{low}-Population enthält die Patient:innen der mITT-Population, für die aufgrund ihres Biomarkerstatus keines der derzeit zugelassenen Biologika infrage kommt. Für Patient:innen der Biomarker_{low}-Population entspricht die Fortführung der bisherigen, weitestgehend ausgeschöpften inhalativen Therapie der zVT. Da die gleichzeitige Gabe anderer Add-on-Biologika in den zugrundeliegenden Studien nicht erlaubt war, wird für Patient:innen, die grundsätzlich für eine Therapie mit Biologika in Frage kommen, der medizinische Zusatznutzen von Tezepelumab gegenüber den vom G-BA als zVT festgelegten anderen, bereits verfügbaren Biologika über einen indirekten Vergleich zu Dupilumab adressiert.

Die zur Bewertung herangezogenen RCT weisen ein niedriges Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene auf, wodurch die hohe Qualität und Validität der Studien und erhobenen Endpunkte gegeben ist. Es werden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen *Morbidität*, *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Sicherheit* dargestellt. Endpunkte der Nutzendimension *Mortalität* wurden in den zugrundeliegenden Studien dieses Dossiers nicht explizit erhoben. Die Dokumentation von Todesfällen erfolgte im Rahmen der Nutzendimension *Sicherheit*.

Die erheblichen positiven Effekte der *Add-on*-Behandlung mit Tezepelumab in der mITT-Population der zugrundeliegenden RCT mit Tezepelumab im Vergleich zu einer Fortführung der bisherigen Therapie übertragen sich in einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT

Patient:innen, die grundsätzlich für eine Therapie mit Biologika in Frage kommen:

Es zeigt sich ein Zusatznutzen auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs gegenüber der zVT Dupilumab – ein derzeit wichtiges *Add-on*-Biologikum mit zudem größter Schnittmenge zum Anwendungsgebiet von Tezepelumab –, v.a. in Form von statistisch signifikanten Vorteilen bzgl.

1. einer Vermeidung von Exazerbationen und
2. einer Verbesserung von patientenberichteter Asthmakontrolle,

und gleichzeitig keinen Nachteilen in weiteren Analysen zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit.

*Patient:innen, für die eine Eskalation mit keinem verfügbaren *Add-on*-Biologika möglich ist:*

Es zeigt sich ein Zusatznutzen anhand der Ergebnisse zur Biomarker_{low}-Population aus den RCT mit Tezepelumab im Vergleich gegenüber einer Fortführung der bisherigen, ausgeschöpften inhalativen Therapie, v.a. in Form von statistisch signifikanten Vorteilen bzgl.

1. einer Vermeidung von Exazerbationen und
2. einer Verbesserung von gesundheitsbezogener Lebensqualität,

und gleichzeitig keinen Nachteilen in weiteren Analysen zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit.

Gesamtfazit

Zusammenfassend ergibt sich folgendes Bild für eine *Add-on*-Behandlung mit Tezepelumab:

Medizinischer Nutzen

Hinsichtlich einer Verringerung des Exazerbationsrisikos sowie einer Verbesserung der Lungenfunktion, der patientenberichteten Morbidität (Asthmakontrolle, Asthmasymptome, allgemeiner Gesundheitszustand) sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, zeigen die Analysen der zugrundeliegenden RCT mit Tezepelumab im Vergleich zu einer Fortführung der bisherigen Therapie statistisch signifikante, deutliche, konsistente und nachhaltige positive Effekte einer *Add-on*-Behandlung mit Tezepelumab. Überdies traten seltener SUE, bei ansonsten unauffälligem Sicherheitsprofil, auf. Unter den beobachteten Effekten ist insbesondere der große Nutzen in Bezug auf die Verringerung des Exazerbationsrisikos hervorzuheben, zumal es sich bei der Zielpopulation um diesbezügliche Hochrisikopatient:innen handelt. Insgesamt ist Tezepelumab somit ein hochwirksames und gut verträgliches *Add-on*-Biologikum für Patient:innen mit schwerem, unzureichend kontrolliertem Asthma. Aufgrund des spezifischen Wirkmechanismus⁴ ist eine Wirksamkeit insbesondere auch bei solchen Patient:innen gegeben, für deren Behandlung keines der derzeit verfügbaren *Add-on*-Biologika zugelassen ist. Tezepelumab bereichert somit nicht nur das verfügbare Arsenal an wirksamen *Add-on*-Erhaltungstherapien sondern deckt zusätzlich auch eine bislang bestehende therapeutische Lücke.

Medizinischer Zusatznutzen

Aus dem vorgelegten indirekten Vergleich gegenüber Dupilumab lässt sich für Patient:innen, die grundsätzlich für eine Biologika-Erhaltungstherapie in Frage kommen, ein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT ableiten – und zwar namentlich in Bezug auf ein deutlich niedrigeres Exazerbationsrisiko (Ausmaß: erheblich), sowie auf die Verbesserung der Asthmakontrolle (Ausmaß: gering).

Für diejenige Teilpopulation im Anwendungsgebiet, für die derzeit keines der verfügbaren *Add-on*-Biologika zulassungsbedingt infrage kommt – und für die eine Fortführung der bisherigen Therapie der zVT entspricht –, kann auf Basis einer separaten, direkt vergleichenden Analyse der entsprechenden Teilpopulation aus den RCT mit Tezepelumab (Biomarker_{low}-Population) ebenfalls ein Zusatznutzen gegenüber der zVT abgeleitet werden – und zwar namentlich in Bezug auf ein deutlich niedrigeres Exazerbationsrisiko (Ausmaß: erheblich) sowie auf die Verbesserung der Lebensqualität (Ausmaß: gering).

Insgesamt und unter Berücksichtigung der mit indirekten Vergleichen sowie mit Teilschnitten verbundenen höheren Unsicherheiten, ist für *Add-on*-Tezepelumab im Vergleich zur zVT für die gesamte Zielpopulation ein **Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen** gegenüber der zVT zu konstatieren, dessen **Ausmaß mindestens als beträchtlich** einzustufen ist.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet umfasst die Zielpopulation von Tezepelumab als *Add-on*-Erhaltungstherapie Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus eines weiteren Arzneimittels zur Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist. Bei Patient:innen, bei denen das schwere Asthma weiterhin unzureichend kontrolliert bleibt, ist die Lebensqualität stark beeinträchtigt. Bei diesen Patient:innen liegen eine langanhaltende Kurzatmigkeit und ein stetiges Engegefühl in der Brust oder starker Husten vor. Des Weiteren leiden sie unter nächtlichem Erwachen, erfahren plötzliche und zum Teil schwere Krankheitsschübe in Form von Exazerbationen, die Aufnahmen in die Notaufnahmen bzw. Hospitalisierungen erfordern und sogar lebensbedrohlich sein können. Zudem nehmen Patient:innen mit schwerem, unzureichend kontrolliertem Asthma zum Teil erhebliche medikamentenassoziierte Risiken und Nebenwirkungen in Kauf, wenn eine dauerhafte Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden erforderlich ist. Sie leben zum Teil mit Angst und Depressionen, die wiederum schwere Asthmasymptome bzw. eine Verschlechterung der Symptomatik zur Folge haben können. Für diese Patient:innen sind zielgerichtete Therapien unerlässlich. Es verbleibt weiterhin ein extrem hoher therapeutischer Bedarf für eine hochwirksame und zielgerichtete *Add-on*-Erhaltungstherapie, die wie Tezepelumab bereits früh in den Entstehungsprozess bzw. die Entzündungskaskade von Asthma eingreift und unter der sowohl eine Symptomkontrolle erreicht sowie das zukünftige Risiko einer Verschlechterung des Asthmas reduziert wird.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Für Patient:innen mit schwerem, unzureichend kontrolliertem Asthma stehen mit den derzeit verfügbaren Biologika lediglich Therapieoptionen zur Verfügung, die durch das Einsetzen in der laufenden Entzündungskaskade von Asthma im Rahmen der Immunantwort nur einzelne Asthma-Phänotypen ansprechen. Patient:innen mit schwerem unzureichend kontrolliertem Asthma, für die die derzeit zur Verfügung stehenden Biologika nicht indiziert sind, leiden jedoch weiterhin unter der Asthmasymptomatik, die sich beispielsweise in Kurzatmigkeit, Brustenge oder starkem Husten äußert. Die Angst vor lebensbedrohlichen Exazerbationen, die mit Aufnahmen in die Notaufnahme bzw. Hospitalisierungen einhergehen, kann zu Depressionen und weiteren Einschränkungen des alltäglichen Lebens führen.

Dies ist vor allem bei Patient:innen der Fall, bei denen beispielsweise weder allergisches noch eosinophiles Asthma (mit oder ohne erhöhten FeNO-Werten) vorliegt und/oder die nur unzureichend auf ihr aktuelles Biologikum ansprechen, weil sich die zugrundeliegende Erkrankung nicht einem bestimmten Phänotyp zuordnen lässt oder sich der Phänotyp im Laufe der Erkrankung ändert. Daher leiden diese Patient:innen weiterhin unter schwerem unkontrolliertem Asthma und es bleibt hier ein hoher therapeutischer Bedarf bestehen.

Mit Tezepelumab steht nun ein Biologikum zur Verfügung, welches spezifisch und selektiv die Interaktion des TSLP mit seinem heterodimeren Rezeptor blockiert. Da TSLP am Anfang der Entzündungskaskade und an den nachgelagerten verschiedenen Signalwegen der Entzündung von Asthma wirkt, stellt es eine sehr vielversprechende therapeutische Zielstruktur dar. Derzeitige biologische Therapien verfolgen den Ansatz einen einzelnen der nachgelagerten, über verschiedene Zytokine vermittelten Signalweg zu beeinflussen. Die Blockade des TSLP hat daher eine weitreichendere, breitere therapeutische Wirkung als es mit derzeitigen Biologika möglich ist. Folglich zeigt Tezepelumab seine Wirkung bei Patient:innen ab 12 Jahren mit schwerem unzureichend kontrolliertem Asthma, unabhängig vom Asthma-Phänotyp sowie Biomarker-Werten. Somit wirkt Tezepelumab auch bei Patient:innen mit schwerem unkontrolliertem Asthma und <1.500 Eosinophilen/ μl , unabhängig von FeNO- sowie Allergiestatus, als auch bei Patient:innen mit niedrigem (<76 IE/mL) oder hohem IgE-Gesamtwert (≥ 1.500 IE/mL), <300 Eosinophilen/ μL und FeNO-Werten >25 ppb. Da andere bisher verfügbare Biologika in dieser Patientengruppe nicht indiziert sind, stellt Tezepelumab hier eine neue und wirkungsvolle Therapieoption dar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus eines weiteren Arzneimittels zur Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist.	42.317-86.686
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus eines weiteren Arzneimittels zur Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist.	Gesamte Zielpopulation.	Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen mit dem Mindestausmaß beträchtlich.	42.317-86.686
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus eines weiteren Arzneimittels zur Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist.	19.794,97
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	<i>Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus eines weiteren Arzneimittels zur Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist.</i>	<i>Hochdosierte inhalative Kortikosteroide (ICS)</i>			
		Beclometason	Gesamte Zielpopulation	247,25	
		Budesonid	Gesamte Zielpopulation	140,89	
		Ciclesonid	Gesamte Zielpopulation	<u>Jugendliche 12-17 Jahre</u>	
				96,36	
				<u>Erwachsene</u>	
				96,36	
		Fluticason	Gesamte Zielpopulation	<u>Jugendliche 12-17 Jahre</u>	
				121,73	
				<u>Erwachsene</u>	
				142,93	
				249,66	
		Mometason	Gesamte Zielpopulation	301,25	
		<i>Langwirksame Beta-Agonisten (LABA)</i>			
		Bambuterol	Gesamte Zielpopulation	214,51	
				429,02	
		Clenbuterol	Gesamte Zielpopulation	123,77	
				247,54	
		Formoterol	Gesamte Zielpopulation	<u>Jugendliche 12-17 Jahre</u>	
				310,05	
<u>Erwachsene</u>					
310,05					
		620,09			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro		
Kodierung ^a	Kurz- bezeichnung					
		Salmeterol	Gesamte Zielpopulation	<u>Jugendliche 12-17 Jahre</u>		
				344,32		
				<u>Erwachsene</u>		
				344,32		
						688,63
		<i>Hochdosierte ICS in fixer Kombination mit langwirksamen Beta-Agonisten (ICS/LABA)</i>				
		Beclometason/ Formoterol	Gesamte Zielpopulation		1.265,64	
		Budesonid/ Formoterol	Gesamte Zielpopulation	<u>Jugendliche 12-17 Jahre</u>		
				595,56		
				<u>Erwachsene</u>		
				595,56		
					1.191,12	
		Fluticason/ Formoterol	Gesamte Zielpopulation	<u>Jugendliche 12-17 Jahre</u>		
				426,40		
				<u>Erwachsene</u>		
				426,40		
					737,46	
		Fluticason/ Salmeterol	Gesamte Zielpopulation		496,48	
		Fluticason/ Vilanterol	Gesamte Zielpopulation		509,58	
		Indacaterol/ Mometason	Gesamte Zielpopulation		599,70	
<i>Langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist (LAMA)</i>						
Tiotropium	Gesamte Zielpopulation		753,24			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz- bezeichnung			
		<i>Hochdosierte ICS in fixer Kombination mit langwirksamen Beta-Agonisten und langwirksamen Muskarinrezeptorantagonisten (ICS/LABA/LAMA)</i>		
		Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium	Gesamte Zielpopulation	1.023,95 ^b
		Indacaterol/ Glycopyrronium/ Mometason	Gesamte Zielpopulation	1.083,36
		<i>Weitere Biologika</i>		
		Omalizumab	Gesamte Zielpopulation	6.342,88
				50.938,22
		Mepolizumab	Gesamte Zielpopulation	16.163,85
		Reslizumab	Gesamte Zielpopulation	17.268,42
		Benralizumab	Gesamte Zielpopulation	15.982,85
		Dupilumab	Gesamte Zielpopulation	17.796,15 ^c
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Die Kosten für die beiden Dosierungen von Beclometason/Formoterol/Glypyrronium belaufen sich auf dieselben Jahrestherapiekosten. c: Die Kosten für die beiden Dosierungen von Dupilumab belaufen sich auf dieselben Jahrestherapiekosten. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Ausführliche Informationen bezüglich der Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind der Fachinformation und Gebrauchsinformation von Tezspire® zu entnehmen.

Die Behandlung mit Tezspire sollte von Ärzten initiiert werden, die Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von schwerem Asthma haben.

Die empfohlene Dosis bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) beträgt 210 mg Tezepelumab als subkutane Injektion alle 4 Wochen.

Tezspire ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Basierend auf dem Grad der Asthmakontrolle beim jeweiligen Patienten sollte mindestens einmal jährlich über die Fortführung der Therapie entschieden werden.

Wenn eine Injektion versäumt wird, sollte diese schnellstmöglich nachgeholt werden. Danach kann der Patient die Anwendung gemäß Dosierungsschema fortsetzen. Wenn bereits die nächste Injektion ansteht, soll Tezspire wie geplant angewendet werden. Es darf keine doppelte Dosis angewendet werden.

Bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Tezspire wird als subkutane Injektion verabreicht.

Nach Schulung in der subkutanen Injektionstechnik können sich Patienten dieses Arzneimittel selbst injizieren oder sich von ihren Betreuungspersonen injizieren lassen.

Tezspire sollte in den Oberschenkel oder in den Bauch injiziert werden, jedoch nicht in den 5-cm-Bereich um den Nabel herum. Wenn medizinisches Fachpersonal oder eine Betreuungsperson die Injektion vornimmt, kann auch in den Oberarm injiziert werden. Ein Patient sollte sich nicht selbst in den Oberarm injizieren. Es sollte nicht in Körperbereiche injiziert werden, wo die Haut dünn, geprellt, gerötet oder verhärtet ist.

Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tezspire 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 nicht empfohlen. Eine Reduktion der Kortikosteroid-Dosen sollte, sofern angemessen, stufenweise und unter ärztlicher Überwachung erfolgen.

Nach der Anwendung von Tezepelumab können Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie, Hautausschlag) auftreten. Diese Reaktionen können innerhalb von Stunden nach der Anwendung auftreten, können in einigen Fällen jedoch verzögert einsetzen (z. B. nach Tagen).

Anaphylaxien in der Anamnese, unabhängig von Tezepelumab, können ein Risikofaktor für eine Anaphylaxie nach der Anwendung von Tezspire sein. Entsprechend der klinischen Praxis sollten Patienten über einen angemessenen Zeitraum nach der Anwendung von Tezspire überwacht werden.

Im Falle einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion (z. B. Anaphylaxie) sollte Tezepelumab umgehend abgesetzt und eine entsprechende Therapie, so wie klinisch indiziert, initiiert werden.

Schwerwiegende Infektionen

Theoretisch kann das Blockieren von thymischem stromalem Lymphopoietin (TSLP) das Risiko für schwerwiegende Infektionen erhöhen. In placebokontrollierten Studien wurde kein Anstieg von schwerwiegenden Infektionen unter Tezepelumab beobachtet.

Patienten mit bestehenden schwerwiegenden Infektionen sollten vor Beginn der Therapie mit Tezepelumab diesbezüglich behandelt werden. Wenn Patienten während der Tezepelumab-Therapie eine schwerwiegende Infektion entwickeln, sollte die Therapie mit Tezepelumab unterbrochen werden, bis die schwerwiegende Infektion abgeklungen ist.

Schwerwiegende kardiale Ereignisse

In einer klinischen Langzeitstudie wurde bei Patienten, die mit Tezepelumab behandelt wurden, ein numerisches Ungleichgewicht an schwerwiegenden kardialen unerwünschten Ereignissen im Vergleich zu Placebo beobachtet. Es wurde weder ein kausaler Zusammenhang zwischen Tezepelumab und diesen Ereignissen festgestellt, noch wurde eine Patientenpopulation mit einem erhöhten Risiko für diese Ereignisse identifiziert.

Patienten sollten auf Anzeichen oder Symptome hingewiesen werden, die auf ein kardiales Ereignis hindeuten (wie z. B. Brustschmerzen, Dyspnoe, Unwohlsein, Benommenheit oder Ohnmacht) und angewiesen werden, bei Auftreten solcher Symptome sofort einen Arzt aufzusuchen. Wenn Patienten während der Tezepelumab-Therapie ein schwerwiegendes kardiales Ereignis entwickeln, sollte die Therapie mit Tezepelumab unterbrochen werden, bis sich das akute Ereignis stabilisiert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten mit einer bestehenden Helminthen-Infektion sollten vor Beginn der Therapie mit Tezepelumab diesbezüglich behandelt werden. Wenn sich Patienten während der Therapie infizieren und nicht auf eine antihelminthische Behandlung ansprechen, sollte die Therapie mit Tezepelumab unterbrochen werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Tezspire während der Schwangerschaft vermieden werden, es sei denn, der zu erwartende Nutzen für die schwangere Mutter überwiegt jedes potenzielle Risiko für das ungeborene Kind.

Es ist nicht bekannt, ob Tezepelumab beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass humane IgG-Antikörper innerhalb der ersten Tage nach der Geburt in die Muttermilch übergehen, wobei sich deren Konzentrationen kurz danach auf niedrige Werte verringern. Daher kann ein Risiko für den gestillten Säugling während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden.

Für diesen bestimmten Zeitraum sollte eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob die Behandlung mit Tezepelumab unterbrochen/auf die Behandlung verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Danach kann Tezepelumab während der Stillzeit angewendet werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist.

Die Maßnahmen zur Risikominimierung sind im EU-RMP beschrieben. Im Rahmen des EU-Zulassungsprozesses kam das CHMP zu dem Schluss, dass für Tezspire keine Maßnahmen zur Risikominimierung notwendig sind, die über die Hinweise in der Fach- und Gebrauchsinformation hinausgehen.

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.