

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tezepelumab (Tezspire®)

AstraZeneca GmbH

Modul 3 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

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

Stand: 11.11.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	33
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	48
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	51
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	52
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	53
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	59
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	59
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	68
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	87
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	101
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	107
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	116
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	117
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	118
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	121
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	121
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	128
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	129
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	130
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	131
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	131
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	131
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	132
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	133

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Kriterien zur Asthmasymptomkontrolle	19
Tabelle 3-2: Übersicht über die relevanten Studien zur Prävalenz und Inzidenz von Asthma in Deutschland	33
Tabelle 3-3: Übersicht über die relevanten Studien zur Häufigkeit von schwerem Asthma ...	38
Tabelle 3-4: Übersicht über die relevanten Studien zur Häufigkeit von schwerem, unkontrolliertem Asthma.....	42
Tabelle 3-5: Zusammenfassung Prävalenz von schwerem, unkontrolliertem Asthma	45
Tabelle 3-6: Darstellung der zeitlichen Entwicklung der 12-Monats-Prävalenz bei Erwachsenen ≥ 18 Jahren	46
Tabelle 3-7: Prognostizierte Änderung der Prävalenz sowie der Patient:innenzahlen von Asthma bei Erwachsenen ≥ 18 Jahren in Deutschland in den Jahren 2021-2027.....	46
Tabelle 3-8: Darstellung der zeitlichen Entwicklung der 12-Monats-Prävalenz bei Jugendlichen.....	47
Tabelle 3-9: Prognostizierte Änderung der Prävalenz sowie der Patient:innenzahlen von Asthma bei Jugendlichen in Deutschland in den Jahren 2021-2027.....	47
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	48
Tabelle 3-11: Zusammenfassende Übersicht über die Herleitung der Anzahl der Patient:innen in der GKV	50
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	51
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	87
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	101
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	104
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ..	105
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	107
Tabelle 3-21: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen	126

Tabelle 3-22: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß EPAR 130

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des
zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 132

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Medikamentöses Stufenschema für Erwachsene gemäß NVL.....	22
Abbildung 3-2: Medikamentöses Stufenschema für Kinder gemäß NVL.....	23
Abbildung 3-3: Behandlungsschema der biologischen Therapieoptionen für schweres Asthma	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ACQ	<i>Asthma Control Questionnaire</i>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
d.h.	das heißt
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
Destatis	Statistisches Bundesamt
DMP	<i>Disease-Management-Programme</i>
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ED	Einzeldose(n)
EHIS	<i>European Health Interview Survey</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
etc.	etcetera
EU	Europäische Union
EURD	<i>European Union Reference Date</i>
FeNO	Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid (<i>Fraction Expiratory Nitric Oxide</i>)
FEV1	Einsekundenkapazität (<i>Forced Expiratory Volume in 1 Second</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung

Abkürzung	Bedeutung
ICD	Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International Classification of Diseases, 10th Revision, German Modification</i>)
ICS	Inhalative Kortikosteroide (<i>Inhaled Corticosteroid</i>)
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	<i>International Unit</i>
k.A.	Keine Angabe
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
LABA	langwirksamer Beta-Agonist (<i>Long-Acting β_2-Agonist</i>)
LAMA	langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist (<i>Long-Acting Muscarinic Antagonist</i>)
LTRA	Leukotrienrezeptorantagonist (<i>Leukotriene Receptor Antagonist</i>)
μg	Mikrogramm
μL	Mikroliter
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen
mg	Milligramm
ml	Milliliter
n	Studienpopulation
NAKO	Nationale Kohorte
Nr.	Nummer
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OCS	orales Kortikosteroid (<i>Oral Corticosteroid</i>)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel

Abkürzung	Bedeutung
ppb	<i>Parts per Billion</i>
PSURs	<i>Periodic Safety Update Reports</i>
PZN	Pharmazentralnummer
Q	Quartal
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan (<i>Risk-Management Plan</i>)
SABA	kurzwirksamer Beta-Agonist (<i>Short-Acting β2-Agonist</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
T _H	T-Helferzellen
TSLP	Thymisches stromales Lymphopoietin (<i>Thymic Stromal Lymphopoietin</i>)
v.a.	vor allem
WIdO	Wissenschaftliche Institut der Allgemeine Ortskrankenkasse
z.B.	zum Beispiel
Zi	Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Tezepelumab (Tezspire[®]) ist angezeigt als *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 [1]. Für Tezepelumab wurde im Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 27. Oktober 2021, für Patient:innen, für die eine Option zur patientenindividuellen Therapieeskalation besteht, die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgesetzt [2]:

Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist:

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 mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist:

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.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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 [3]. Hierbei legte der G-BA folgende zVT für Tezepelumab (Tezspire[®]) (Indikationswortlaut: „Tezepelumab ist indiziert als *Add-on*-Erhaltungstherapie bei Patienten mit schwerem Asthma im Alter von 12 Jahren und älter“) fest:

Eine patientenindividuelle Therapieeskalation:

- der mitteldosierten inhalativen Corticosteroide (ICS) und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) auf hochdosierte ICS und LABA oder
- der mittel- bis hochdosierten ICS und LABA mit oralen Corticosteroiden (OCS) oder
- der mittel- bis hochdosierten ICS und LABA mit Tiotropium und ggf. OCS oder
- bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas ggf. Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA und ggf. OCS.

Bezüglich der OCS merkte der G-BA zudem an, dass diese nur kurzzeitig und in der niedrigst-wirksamen Dosis eingesetzt werden sollten [3].

Das zweite Beratungsgespräch mit dem G-BA fand am 27. Oktober 2021 (Vorgangsnummer 2021-B-288) statt [2]. Im Rahmen dieses Beratungsgesprächs hat der G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet und somit für Patient:innen, für die eine Option zur patientenindividuellen Therapieeskalation besteht, (Indikationswortlaut: Tezepelumab ist angezeigt als *Add-on*-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist) die zVT für Tezepelumab (Tezspire[®]) folgendermaßen angepasst [2]:

Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist:

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 mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist:

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.

Zudem wurde im Rahmen dieses Beratungsgespräches vom G-BA angemerkt, dass falls vom Anwendungsgebiet auch Patient:innen umfasst sind, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden unzureichenden Therapie infrage kommt, für diese Patientenpopulation im Dossier darzustellen ist, dass eine weitere Therapieeskalation nicht möglich ist [2]. Demzufolge entspricht bei Patient:innen, für die keine Option zur patientenindividuellen Therapieeskalation besteht, die unveränderte Fortführung ihrer bestehenden Therapie der zVT.

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

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Für die Angaben zur zVT wurden die Niederschriften zu den Beratungsgesprächen (Niederschriften zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV): Beratungsanforderung 2017-B-030 sowie Beratungsanforderung 2021-B-288; [2, 3]) herangezogen. Angaben zu dem zu bewertenden Arzneimittel Tezepelumab wurden der Fachinformation zu Tezepelumab (Tezspire[®]) entnommen [1].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. AstraZeneca AB. Fachinformation Tezspire[®] 210 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: September 2022]. 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-288. 2021.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-030. 2017.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Überblick über die Erkrankung (schweres) Asthma

Asthma bronchiale (kurz: Asthma) ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege, die mit einer Überempfindlichkeit der Bronchien, d.h. einer sogenannten bronchialen Hyperreagibilität, verbunden ist [1]. Die Hyperreagibilität ist ein kardinales, Asthma charakterisierendes Merkmal [2], dessen Intensität bei Asthmapatient:innen beträchtlich variieren kann [3] und mit einer verminderten Lungenfunktion [4, 5], einem zunehmenden Asthmaschweregrad [4] sowie einem zunehmenden Gebrauch an Bedarfsmedikation zur Symptomkontrolle verbunden ist [6]. Charakteristisch für die unbehandelte oder unzureichend kontrollierte Erkrankung sind neben der Hyperreagibilität der Atemwege auch die Behinderungen des (expiratorischen) Atemflusses sowie die Entzündungen der Atemwege. Hierdurch kommt es bei Patient:innen zu respiratorischen Symptomen, wie Atemnot, Giemen, Brustenge und Husten, die mit wechselnder Intensität und Häufigkeit auftreten können [1]. Als heterogene Erkrankung liegen bei Asthma unterschiedliche pathophysiologische Prozesse zugrunde, sodass Asthma anhand von verschiedenen Phänotypen eingeteilt wird.

Klinisches Bild und Risikofaktoren der Erkrankung

Symptomatik

Die Erkrankung Asthma ist gekennzeichnet durch ausgedehnte Behinderungen des (expiratorischen) Atemflusses, Entzündungen der Atemwege und Atemwegs-Hyperreagibilität. Bei den Patient:innen kommt es zu respiratorischen Symptomen, wie wiederkehrenden, meist unvorhersehbaren Episoden von Keuchen, Kurzatmigkeit, Engegefühl in der Brust und Husten [1]. Risikofaktoren begünstigen die Entstehung der Erkrankung, Auslösefaktoren führen häufig bei bereits bestehendem Asthma zu episodischen Krankheitsschüben bei den Patient:innen [7, 8]. Bei den episodischen Krankheitsschüben handelt es sich um die sogenannten Exazerbationen.

Exazerbationen sind durch eine plötzliche Verschlimmerung der Asthmasymptome (z.B. Atemnot, Giemen, Brustenge und Husten) und/oder einer Abnahme der Lungenfunktion gekennzeichnet und erfordern eine Anpassung der bestehenden Therapie [9]. Sie stellen eine erhebliche Belastung für die Patient:innen dar und können lebensbedrohlich sein [1, 9]. Das Auftreten von Exazerbationen kann zu Angstgefühlen und Depressionen führen. Diese können die Lebensqualität maßgeblich einschränken. Neben erwachsenen Patient:innen weisen auch Jugendliche mit schwerem Asthma eine hohe Krankheitslast auf, die sich in Einschränkungen der Freizeitaktivitäten sowie Fehlzeiten im Schulunterricht niederschlägt [10].

Risiko- und/oder Auslösefaktoren

Die Entstehung von Asthma sowie der Krankheitsverlauf können durch verschiedene endogene und exogene Risiko- und/oder Auslösefaktoren beeinflusst werden [8].

Zu den endogenen Risiko- und/oder Auslösefaktoren zählen neben der genetischen Prädisposition auch das Körpergewicht (v.a. Adipositas), das Geschlecht (im Kindesalter das männliche Geschlecht und im Erwachsenenalter das weibliche Geschlecht) sowie psychosoziale Belastungen [9]. So konnte z.B. gezeigt werden, dass Adipositas einen signifikanten Einfluss auf die Entstehung von Asthma hat [11, 12] und auch psychosozialer Stress (chronischer Stress) in einem kausalen Zusammenhang mit Asthma zu stehen scheint [11].

Zu den exogenen Risiko- und/oder Auslösefaktoren der Asthmapathogenese zählen sowohl Allergene als auch Infektionen und Umweltbedingungen, Tabakrauch sowie die berufliche Exposition gegenüber Allergenen und Irritantien [1, 9, 11, 12]. Auch Sonnenlicht, Ernährung und Medikamente werden als exogene Faktoren in Zusammenhang mit der Entstehung von Asthma gebracht [1, 9]. Körperliche Belastung kann hingegen bei bestehendem Asthma, weitere Krankheitsschübe auslösen [7, 8].

Die Beurteilung des Risikos für eine zukünftige Verschlechterung des Asthmas erfolgt über die Beurteilung der Lungenfunktion (Vorliegen einer Atemwegsobstruktion) und der Dokumentation der Anzahl aufgetretener Exazerbationen [1, 9].

Asthma nach Schweregrad

Bei Asthma wird zwischen mildem, moderatem und schwerem Asthma unterschieden. Der Schweregrad der asthmatischen Erkrankung richtet sich dabei nach dem Ansprechen auf die Therapie und basiert auf der zugrunde liegenden Therapiestufe, die zur Erhaltung der Symptomkontrolle und Prävention von Exazerbationen erforderlich ist [9]. Im Krankheitsverlauf kann es zu einer Änderung des Schweregrades der Erkrankung kommen, wodurch neue Therapieentscheidungen erforderlich sein können [9]. Bei Patient:innen, die unter mildem bis moderatem Asthma leiden, kann in der Regel eine gute Krankheitskontrolle erreicht werden. Hingegen ist schweres Asthma trotz ICS und zusätzlicher Erhaltungstherapie sowie weiterer Bedarfsmedikationen in der Regel durch eine unzureichende Asthmakontrolle charakterisiert [13].

Schweres, unzureichend kontrolliertes Asthma

Gemäß internationaler Leitlinien besteht keine einheitliche Definition für schweres, unzureichend kontrolliertes Asthma. Entsprechend der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) liegt bei Erwachsenen schweres Asthma vor, wenn unter Therapie mit ICS in Höchstdosis und mindestens einem zusätzlichen Langzeitmedikament (LABA oder Montelukast) oder OCS >6 Monate mindestens einer der folgenden Punkte zutrifft bzw. bei Reduktion der Therapie zutreffen würde:

- Atemwegsobstruktion: Einsekundenkapazität (*Forced Expiratory Volume in 1 Second*; FEV1) <80% des Sollwertes,
- häufige Exazerbationen: ≥ 2 Kortikosteroidpflichtige Exazerbationen in den letzten 12 Monaten,
- schwere Exazerbationen: ≥ 1 Exazerbation mit stationärer Behandlung oder Beatmung in den letzten 12 Monaten oder
- teilweise kontrolliertes oder unkontrolliertes Asthma [8].

Bei Jugendlichen liegt laut NVL-Expertenkonsens schweres Asthma vor, wenn bei sachgerechter und adäquat durchgeführter Therapie mit dem Ziel einer guten Asthmakontrolle dauerhaft (>6 Monate) eine *Add-on*-Therapie mit einem LAMA oder einem monoklonalen Antikörper erfolgen und/oder eine hohe ICS-Tagesdosis verabreicht werden muss [8].

Asthma nach Phänotyp

Basierend auf den klinischen Eigenschaften wird Asthma auch anhand verschiedener Phänotypen beschrieben. Hierbei wird die Erkrankung insbesondere nach allergischem Asthma (extrinsischem) und nicht-allergischem Asthma (intrinsischem) eingeteilt [7]. Allergisches Asthma ist mit einer Vorgeschichte und/oder familiären Anamnese einer allergischen Erkrankung bzw. einer allergischen Erkrankung assoziiert [14, 15]. Ausgelöst wird allergisches Asthma durch eine Sensibilisierung gegenüber Allergenen, wodurch es zu Asthmasymptomen und der Entzündung der Atemwege kommt [14]. Allergisches Asthma ist ein T-Helferzellen (T_H)₂-gesteuerter Prozess. Zu den wichtigsten Zytokinen gehören Interleukin (IL)-4, IL-5 und IL-13 [14, 16]. Durch die Freisetzung von IL-4 und IL-13 kommt es zur Aktivierung von B-Zellen, wodurch die Produktion von Immunglobulinen (Ig) E angeregt wird [16]. Die Prävalenz von allergischem Asthma nimmt im Kindes- und Jugendalter zu und dauert in der Regel bis zum Erwachsenenalter an [14].

Entgegengesetzt zum allergischen Asthma wird nicht-allergisches Asthma häufig durch Atemwegsinfektionen ausgelöst [15]. Auch weitere unspezifische Reize, wie Stress oder Rauchen, können zu nicht-allergischem Asthma führen [17]. Das Zellprofil der Patient:innen im Sputum kann neutrophil oder eosinophil sein oder nur wenige Entzündungszellen aufweisen (pauci-granulozytär). Allergisches und nicht-allergisches Asthma werden in der Literatur zum Oberbegriff „Typ-2“ bzw. „Typ-2-high“ zusammengefasst [8, 17].

Neben der Einteilung in die Phänotypen allergisches und nicht-allergisches Asthma wird Asthma bei Vorliegen einer eosinophilen Atemwegsentzündung auch in eosinophiles und nicht-eosinophiles Asthma unterteilt [9, 15]. Eosinophiles Asthma kann sowohl durch allergische (Allergene) wie auch nicht-allergische Reize (Virusinfektionen) ausgelöst werden. Das für die eosinophile Atemwegsentzündung hauptsächlich verantwortliche Zytokin ist IL-5. IL5 ist zuständig für die verstärkte Eosinophilenaktivierung und -proliferation [18, 19]. Durch die Aktivierung der eosinophilen Zellen kommt es zu Schädigungen des Lungengewebes, zu einer Hyperreagibilität sowie zu Umbauprozessen der Atemwege (*Remodelling*) [19]. Nicht-eosinophiles Asthma wird entgegen dem eosinophilen Asthma weiter in neutrophile oder paucigranulozytäre Subtypen unterteilt [11]. Bei nicht-eosinophilem Asthma liegt schlussfolgernd nur ein niedriger Wert an Eosinophilen vor, wohingegen die Anzahl an neutrophilen Zellen im Sputum höher ist [11]. Nicht-eosinophiles Asthma kann durch Reize wie Umweltverschmutzung, Infektionen, Zigarettenrauch oder auch bestimmte berufliche Expositionen ausgelöst werden. Für die Bestimmung eines Typ-2 Inflammationsasthmas werden neben der Anzahl an eosinophilen Zellen im Blut und/oder Sputum auch die exhalierte Stickstoffmonoxid-Fraktion sowie der Allergenstatus bestimmt [20]. Demgegenüber werden zur Bestimmung des eosinophilen und/oder allergischen Asthma-Phänotypen einzig die eosinophilen Zellen im Blut und/oder Sputum bestimmt [20-23]. Ein weiterer Asthma-Phänotyp ist das *cough-variant* Asthma. Beim *cough-variant* Asthma wird das Asthma erst spät oder gar nicht diagnostiziert, und es liegt bei den Patient:innen ein chronisch trockener Husten vor. Die Ursache des *cough-variant* Asthma ist derzeit nicht geklärt [9, 15].

Diagnostik

Asthma wird anhand der klinischen Charakteristika der Erkrankung diagnostiziert. Wegweisend sind dabei die charakteristischen Beschwerden und Symptome sowie der Nachweis einer variablen und häufig reversiblen Atemwegsobstruktion und/oder einer bronchialen Hyperreagibilität [8].

Die NVL empfiehlt bei Vorliegen typischer Asthmasymptome (wie Atemnot, Giemen, Brustenge und/oder Husten) zunächst eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung [8]. Im Anschluss an diese Untersuchungen wird eine Lungenfunktionsdiagnostik durchgeführt. Hierbei erfolgt, in der Regel mittels Spirometrie, der Nachweis/die Untersuchung einer Atemwegsobstruktion. Kann eine Atemwegsobstruktion identifiziert werden, findet im Anschluss der Test auf Reversibilität statt. Es wird zwischen komplett reversibel (d.h. einer gesicherten Asthmadignose), teilreversibel (d.h. einer wahrscheinlichen Asthmadignose) und nicht reversibel (d.h. weiterführende Prüfung auf Hyperreagibilität der Bronchien) unterschieden [8]. Bei Vorlage einer Teilreversibilität soll das Ansprechen auf eine medikamentöse Behandlung einen Rückschluss auf die Diagnose von Asthma zulassen [8].

Liegt hingegen keine Atemwegsobstruktion vor, bzw. ist diese nicht reversibel, so empfiehlt die NVL im Anschluss ggf. eine Messung der bronchialen Hyperreagibilität. Wird diese nicht nachgewiesen, so ist es unwahrscheinlich, dass eine asthmatische Erkrankung zugrunde liegt [8].

Komorbiditäten

Da Asthma häufig mit Komorbiditäten einhergeht, empfiehlt die NVL im Rahmen der Anamnese zusätzlich die Erhebung häufiger Begleiterkrankungen. Zu den möglichen Komorbiditäten gehören [8]:

- Erkrankungen der oberen Atemwege
- Pathologischer gastroösophagealer Reflux
- Adipositas
- Rhinitis und Sinusitis
- Dysfunktionale Atmung
- Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
- Psychische Erkrankungen.

Prognose

Asthma tritt häufig bereits im Kindes- und Jugendalter auf. Bei einem Beginn im frühen Alter hält die Erkrankung oft bis ins Erwachsenenalter an. Sie kann jedoch auch erstmalig im Erwachsenenalter auftreten [14]. Begünstigt wird die Entstehung und/oder der Verlauf der Erkrankung durch den Einfluss verschiedener Risiko- und Auslösefaktoren [8].

Es hat sich gezeigt, dass mildes und moderates Asthma in der Regel gut behandelbar ist. Hingegen bleibt schweres Asthma oft unzureichend therapiert [13].

Eine Heilung der Erkrankung ist derzeit nicht möglich. Daher ist das Ziel der Asthmabehandlung, eine ganzheitliche Asthmakontrolle zu erreichen, um so die Lebensqualität der Patient:innen zu verbessern. Die Nebenwirkungen der Behandlung sollten dabei auf ein Minimum reduziert werden [1].

Ziel der Asthmabehandlung

Das Erreichen der Asthmakontrolle ist das oberste Ziel der Asthmabehandlung. Die Asthmakontrolle setzt sich aus den Domänen „Symptomkontrolle“ und „zukünftiges Risiko einer Verschlechterung des Asthmas“ zusammen [1, 9]. Die Symptomkontrolle wird bewertet, indem die Patient:innen bezüglich des Auftretens der folgenden Ereignisse in den letzten vier Wochen befragt werden: 1.) Auftreten von Symptomen tagsüber, 2.) nächtliches Erwachen durch Asthma, 3.) Gebrauch von Bedarfsmedikation sowie 4.) Aktivitätseinschränkung durch Asthma [9]. Mittels dieser Bewertung wird zwischen kontrolliertem, teilweise kontrolliertem und unzureichend kontrolliertem Asthma unterschieden. Hierbei richtet sich die Einteilung nach dem Auftreten der Symptome (siehe Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Kriterien zur Asthmasymptomkontrolle

Kriterium	Kontrolliertes Asthma ^a	Teilweise kontrolliertes Asthma (1 bis 2 Kriterien sind erfüllt)	Unkontrolliertes Asthma (≥ 3 Kriterien sind erfüllt)
Symptome tagsüber	≤ 2 x/Woche	> 2 x/Woche	> 2 x/Woche
Symptome nachts	Keine	Jedes Symptom	Jedes Symptom
Bedarfsmedikation	≤ 2 x/Woche	> 2 x/Woche	> 2 x/Woche
Aktivitätseinschränkung	Keine	Jede Einschränkung	Jede Einschränkung
FEV ₁ ^b	Normal	Vermindert	Vermindert
Exazerbation ^b	Keine	Mindestes 1 x/Jahr	In der aktuellen Woche
a: Dies gilt für Erwachsene. Bei Kindern dürfen neben nächtlichen Symptomen und Aktivitätseinschränkungen zudem keine Symptome am Tag auftreten oder Bedarfsmedikationen eingesetzt werden. b: Zusatzkriterien zur erweiterten Prüfung der Asthmakontrolle. Quelle: modifiziert nach [9]			

Hingegen wird das zukünftige Risiko einer Verschlechterung des Asthmas bewertet, indem festgestellt wird, ob bei Patient:innen ein Risiko für unerwünschte Asthmakomplikationen, insbesondere für Exazerbationen, anhaltende Einschränkungen des Luftstroms und medikamentenassoziierte Nebenwirkungen, besteht [1]. Im Rahmen der Asthmakontrolle soll eine gute Symptomkontrolle erreicht und das zukünftige Risiko für Verschlechterungen des Asthmas reduziert werden [1].

Zur Behandlung der Erkrankung und zum Erreichen einer ganzheitlichen Asthmakontrolle werden verschiedene nicht-medikamentöse und medikamentöse Therapien eingesetzt. Im Rahmen der nicht-medikamentösen Therapien werden vor allem vorbeugende Maßnahmen, wie z.B. eine gesündere Lebensweise in Form von geeigneten körperlichen Aktivitäten und einem Entzug des Rauchens oder Vermeidung von Allergenexposition, ergriffen [1]. Darüber hinaus sollte eine patientenindividuell angepasste medikamentöse Therapie erfolgen [1, 15]. Die medikamentöse Behandlung der Erkrankung richtet sich dabei nach dem allgemeinen gültigen Therapiestandard der NVL [8]. Dabei wird zwischen Bedarfstherapie (*Reliever*) und Langzeittherapie (*Controller*) unterschieden. Die Bedarfstherapie zielt auf die schnelle und kurzfristige Verbesserung akuter Symptomatik ab und sollte durch eine anti-entzündliche Langzeittherapie ergänzt werden [8]. Die Langzeittherapie wirkt nicht immer unmittelbar, zeichnet sich aber durch eine länger anhaltende Wirkung aus. Insbesondere in den höheren Therapiestufen ist die Eindämmung oder Beseitigung von entzündlichen Prozessen durch anti-entzündliche Langzeittherapien von entscheidender Bedeutung für die Krankheitskontrolle. Der stufenweisen Anpassung der Therapie geht eine Bewertung der Asthmakontrolle voraus [8].

Beschreibung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Tezepelumab umfasst 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 [24]. 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 erfolgt 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 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.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Derzeitige Therapieoptionen für Patient:innen mit schwerem Asthma gemäß Leitlinienempfehlung

Bei einem Großteil der Patient:innen mit schwerem, unzureichend kontrolliertem Asthma bleibt die Symptomkontrolle trotz der derzeitigen Behandlungsoptionen aus, oder es tritt eine unzureichende Minimierung von zukünftigen Risiken einschließlich medikamentenassoziierter Nebenwirkungen auf [1, 8].

Daten der *German Asthma Net*, mit Registerdaten aus Deutschland und Österreich, verdeutlichen den therapeutischen Bedarf und übermitteln vergleichende Ergebnisse. Entsprechend der Auswertung dieser Studie sind 1.183 Patient:innen (64%) der erwachsenen Patient:innen mit schwerem Asthma (N=1.848) unkontrolliert und nur 414 Patient:innen (22%) teilweise kontrolliert. Zudem mussten von diesen Patient:innen 441 Patient:innen (23,9%) innerhalb der vergangenen 12 Monate hospitalisiert werden, und 688 Patient:innen (37,2%) benötigten innerhalb des vorherigen Jahres eine Therapie mit Notfallmedikation [25].

Im Rahmen der NVL ist die medizinische Herangehensweise zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen sowie Erwachsenen gemäß eines jeweiligen Stufenschemas definiert. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass der Schweregrad der asthmatischen Erkrankung anhand der patientenindividuell festgelegten notwendigen Therapieanpassung definiert ist (Stufen 1 bis 5; Abbildung 3-1 und Abbildung 3-2 [8]).

Zur Kontrolle der Asthmasymptome und zur Verringerung der zukünftigen asthmabezogenen Risiken werden gemäß Stufenschema Langzeit- und Bedarfsmedikationen eingesetzt. Generell wird zwischen kontrolliertem, teilweise kontrolliertem und unkontrolliertem Asthma unterschieden (siehe Abbildung 3-1 und Abbildung 3-2 [8]).

Stufe 1		Stufe 2		Stufe 3		Stufe 4		Stufe 5	
Bedarfstherapie: Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol ¹ oder SABA		Langzeittherapie mit ICS niedrigdosiert + Bedarfstherapie mit SABA oder ausschließlich Bedarfstherapie mit Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol ¹		Langzeittherapie: ICS niedrigdosiert + LABA (bevorzugt) oder ICS mitteldosiert		Langzeittherapie: ICS mittel- bis hochdosiert + LABA (bevorzugt) oder ICS mittel- bis hochdosiert + LABA + LAMA ²		Langzeittherapie: ICS in Höchstdosis + LABA + LAMA ²	
<i>Alternative in begründeten Fällen:</i> Langzeittherapie mit ICS niedrigdosiert + Bedarfstherapie mit SABA		<i>Alternative in begründeten Fällen:</i> Langzeittherapie mit LTRA + Bedarfstherapie mit SABA		ICS niedrigdosiert + LAMA ² oder ICS niedrigdosiert + LTRA		ICS mittel- bis hochdosiert + LABA + LTRA oder ICS mittel- bis hochdosiert + LABA + LAMA ²		Vorstellung bei einem in der Behandlung von schwerem Asthma erfahrenen Pneumologen und Anti-IgE- oder Anti-IL-5-(R)- oder Anti-IL-4-R-Antikörper	
<i>Alternativen zur Langzeittherapie in begründeten Fällen:</i>									
			ICS niedrigdosiert + LABA ² oder ICS niedrigdosiert + LTRA		ICS mittel- bis hochdosiert + LABA + LTRA oder ICS mittel- bis hochdosiert + LABA + LAMA ²		OCS (zusätzlich oder alternativ)		
Zusätzlich Bedarfstherapie: SABA oder Fixkombination aus ICS + Formoterol, wenn diese auch die Langzeittherapie darstellt									
Asthmaschulung, Allergie-/Umweltkontrolle, Beachtung von Komorbiditäten									
Spezifische Immuntherapie (bei gegebener Indikation)									

Im Stufenschema werden zur besseren Übersicht übergeordnete Arzneimittelkategorien und keine einzelnen Präparate genannt. Nicht alle Präparate und Kombinationen sind für die jeweilige Indikation zugelassen (siehe Fachinformationen), teilweise handelt es sich um einen Off-Label-Use (siehe Kapitel 4.2 Hinweis zum Off-Label-Use)

¹ Fixkombination (ICS niedrigdosiert + Formoterol) bedarfsorientiert in Stufe 1 und 2 nicht zugelassen. (Stand: August 2020)

² aus der Gruppe der LAMA ist Tiotropium für die Behandlung des Asthmas zugelassen (Stand: August 2020)

ICS: Inhalative Corticosteroide, IgE: Immunglobulin E, IL: Interleukin, LABA: Langwirkende Beta-2-Sympathomimetika, LAMA: Langwirkende Anticholinergika, LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, OCS: Orale Corticosteroide, R: Rezeptor, SABA: Kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika

Quelle: [8]

Abbildung 3-1: Medikamentöses Stufenschema für Erwachsene gemäß NVL

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Langzeittherapie	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Stufe 4	Stufe 5	Stufe 6
		ICS niedrigdosiert (bevorzugt) oder LTRA <i>Alternative in begründeten Fällen:</i> ab 12 Jahren: bedarfsorientierte Anwendung der Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol ¹	ICS mitteldosiert	ICS mitteldosiert + LABA oder ICS mitteldosiert + LTRA oder ICS mitteldosiert + LABA + LTRA <i>Bei unzureichender Kontrolle:</i> ICS mitteldosiert + LABA + LTRA + LAMA ²	ICS hochdosiert + LABA oder ICS hochdosiert + LTRA oder ICS hochdosiert + LABA + LTRA oder ICS hochdosiert + LABA + LAMA ² oder ICS hochdosiert + LABA + LTRA + LAMA ²	<i>zusätzlich zu Stufe 5</i> Anti-IgE-Antikörper ² oder Antil-IL-4-R-Antikörper ² oder Anti-IL-5-Antikörper ² <i>Alternative in begründeten Fällen:</i> OCS (zusätzlich oder alternativ)
Bedarfstherapie	SABA oder ab 12 Jahren: Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol ¹	SABA (wenn Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol bedarfsorientiert als Langzeittherapie: keine weitere Bedarfstherapie mit SABA notwendig)	SABA	SABA oder ab 12 Jahren: Fixkombination aus ICS + Formoterol, wenn diese auch die Langzeittherapie darstellt		
	<i>Alternativen in begründeten Fällen:</i> Zusätzlich oder alternativ Ipratropiumbromid					
Asthmaschulung, Allergie-/Umweltkontrolle, Beachtung von Komorbiditäten						
Spezifische Immuntherapie (bei gegebener Indikation)						
Überweisungsindikationen: Stufe 4: Überweisung zum pädiatrischen Pneumologen (†) Stufe 5: Überweisung zum pädiatrischen Pneumologen (††), Vorstellung in kinderpneumologischem Zentrum (††) Stufe 6: Vorstellung bei einem in der Versorgung von schwerem Asthma erfahrenen pädiatrischen Pneumologen (†††), Vorstellung in kinderpneumologischem Zentrum (†††)						

Im Stufenschema werden zur besseren Übersicht übergeordnete Arzneimittelkategorien und keine einzelnen Präparate genannt. Nicht alle Präparate und Kombinationen sind für die jeweilige Indikation zugelassen (siehe Fachinformationen), teilweise handelt es sich um einen Off-Label-Use (siehe Kapitel 4.2 Hinweis zum Off-Label-Use)

¹ Fixkombination (ICS niedrigdosiert + Formoterol) bedarfsorientiert in Stufe 1 und 2 nicht zugelassen (Stand: August 2020)

² aus der Gruppe der LAMA ist Tiotropium und aus der Gruppe der Anti-IgE-Antikörper ist Omalizumab für die Behandlung des Asthmas ab 6 Jahren zugelassen (Stand: August 2020). Aus der Gruppe der Antil-IL-4-R-Antikörper ist ab 12 Jahren Dupilumab und aus der Gruppe der Anti-IL-5-Antikörper ist Mepolizumab für die Behandlung des Asthmas ab 6 Jahren zugelassen (Stand: August 2020)

ICS: Inhalative Corticosteroide, IgE: Immunglobulin E, IL: Interleukin, LABA: Langwirkende Beta-2-Sympathomimetika, LAMA: Langwirkende Anticholinergika, LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, OCS: Orale Corticosteroide, R: Rezeptor, SABA: Kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika

Quelle: [8]

Abbildung 3-2: Medikamentöses Stufenschema für Kinder gemäß NVL

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

5-Stufen-Schema (Erwachsene) gemäß NVL

Im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich die erwachsenen Patient:innen gemäß NVL in Stufe 4 und Stufe 5 des Behandlungsschemas [8]. Daher werden nur die Behandlungsoptionen gemäß Stufe 4 und Stufe 5 für diese Patient:innen näher ausgeführt.

Bei erwachsenen Patient:innen soll gemäß NVL zunächst in jeder Therapiestufe ein Bedarfsmedikament zur Behandlung der akut auftretenden Symptome eingesetzt werden. Hierbei handelt es sich um einen kurzwirksamen Beta-Agonisten (SABA) oder um eine Fixkombination aus ICS und Formoterol [8].

Ab Stufe 4 erfolgt bei den betroffenen Patient:innen als bevorzugte Therapie die Gabe von mittel- bis hochdosiertem ICS+LABA. Alternativ ist auch eine Therapie bestehend aus mittel- bis hochdosiertem ICS+LABA+LAMA möglich. In begründeten Einzelfällen kann als Therapie ebenfalls mittel- bis hochdosiertes ICS+LABA+LTRA oder mittel- bis hochdosiertes ICS+LAMA infrage kommen [8]. Ab Stufe 5 kann als weitere Eskalation ICS in Höchstdosis in Kombination mit LABA+LAMA oder einem Antikörper verschrieben werden, nachdem zunächst die Indikation zu einer Rehabilitation geprüft wurde [8]. Hierbei zeigt sich im oberen ICS-Dosisbereich, dass der Vorteil weiterer Dosisanpassungen in der Regel abnimmt. Die Therapiestellung mit einem Antikörper soll jedoch erst erfolgen, wenn nach dreimonatiger maximaler inhalativer Kombinationstherapie mit einem ICS in Höchstdosis+LABA+LAMA keine Asthmakontrolle erreicht wird [8]. Zusätzlich oder alternativ kann ab Stufe 5 nachrangig auch die Gabe von OCS erfolgen. Eine Therapie mit diesen ist aufgrund der medikamentenassoziierten Nebenwirkungen jedoch nicht empfohlen und soll erst zum Einsatz kommen, wenn alle vorherigen Therapieoptionen ausgeschöpft sind [8]. Die Anwendung von OCS sollte außerdem nur kurzzeitig und in der niedrigst-wirksamen Dosis erfolgen [26].

6-Stufen-Schema (Kinder und Jugendliche) gemäß NVL

Im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich die jugendlichen Patient:innen gemäß NVL in Stufe 5 und Stufe 6 des Behandlungsschemas [8]. Daher werden nur die Behandlungsoptionen gemäß Stufe 5 und Stufe 6 für diese Patient:innen näher ausgeführt.

Bei Kindern – wie auch bei den Erwachsenen – in jeder Therapiestufe ein Bedarfsmedikament zur Behandlung akut auftretender Symptome eingesetzt werden [8]. Für Jugendliche ab 12 Jahren ergibt sich zudem gemäß NVL und unter speziellen Voraussetzungen, anstelle der Bedarfstherapie mit einem SABA, die Möglichkeit der Anwendung einer Fixkombination aus ICS und Formoterol [8]. Die Langzeittherapie bei Jugendlichen soll initiiert und angepasst werden, damit alle Alltagsaktivitäten bei diesen ohne Anwendung einer Bedarfsmedikation möglich sind.

Ab Stufe 5 sind dann als Therapieoptionen hochdosiertes ICS+LABA, hochdosiertes ICS+LTRA, hochdosiertes ICS+LABA+LTRA, hochdosiertes ICS+LABA+LAMA oder hochdosiertes ICS+LABA+LTRA+LAMA vorgesehen. Bevor mit diesen Therapien begonnen werden kann, sollen jedoch weitere Therapieoptionen wie die Überweisung zum Pneumologen, die Vorstellung in einem kinderpneumologischem Zentrum zur erweiterten Diagnostik sowie die Indikation zu einer stationären Rehabilitation, geprüft werden. Nach Ausschöpfung dieser Therapiemöglichkeiten sollten Kinder und Jugendliche bevorzugt mit einer Kombinationstherapie aus hochdosiertem ICS+LABA und/oder hochdosiertem ICS+LTRA behandelt werden. Ab Stufe 6 soll bei Kindern und Jugendlichen wiederum die Wirksamkeit verschiedener Therapien ab Stufe 5 untersucht werden. Demnach sollen Kinder und Jugendliche zunächst zur Durchführung der Differentialdiagnostik und Untersuchung von komorbiden Erkrankungen in einem kinderpneumologischen Zentrum vorgestellt werden. Hierbei soll diesen die Möglichkeit zur invasiven Diagnostik gegeben werden. Auch soll die Indikation zur stationären Rehabilitation untersucht werden. Erst bei weiterhin bestehendem schwerem und unzureichend kontrolliertem Asthma kann zusätzlich zur Stufe 5 ein Antikörper sowie in begründeten Fällen OCS (zusätzlich zur Langzeittherapie oder alternativ) verabreicht werden [8]. Analog zu den Erwachsenen ist diese Therapie jedoch aus den genannten Gründen als nachrangig zu betrachten.

Limitationen der derzeitigen Therapieoptionen für Patient:innen mit schwerem Asthma

Tiotropium

Tiotropium ist ein langwirksamer, spezifischer Muskarinrezeptorantagonist (LAMA) und wird als Bronchodilatator bei Patient:innen ab 6 Jahren mit schwerem Asthma eingesetzt, die im Vorjahr mindestens eine schwere Exazerbation erfahren haben. Die zusätzliche Gabe von Tiotropium zu mitteldosiertem bzw. mittel- bis hochdosiertem ICS+LABA wird gemäß NVL bei Kindern und Jugendlichen ab Stufe 5 und bei Erwachsenen ab Stufe 4 empfohlen. In begründeten Ausnahmefällen kann Tiotropium bei Kindern und Jugendlichen bereits ab Stufe 4 und bei Erwachsenen bereits ab Stufe 3 zum Einsatz kommen [8]. Der Einsatz eines *Add-on*-LAMA (Tiotropium) ist schlussfolgernd patientenindividuell zu entscheiden. Gemäß *Global Initiative for Asthma* (GINA)-Leitlinie sollten Patient:innen bevor eine zusätzliche Behandlung mit LAMA in Betracht gezogen wird, ausreichend ICS in Form von mindestens einer mittleren ICS/LABA-Dosis erhalten [1].

Aufgrund der bronchodilatatorischen Wirkung führt Tiotropium neben einer Verbesserung der Lungenfunktion (FEV₁) [1, 27] auch zu einer Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten einer Exazerbation [27] bzw. einem geringeren Risiko schwerer Exazerbationen [1]. Jedoch kommt es nicht zu einer Verbesserung der Lebensqualität [1]. Dennoch bleibt bei einem Großteil der Patient:innen das schwere Asthma weiterhin unzureichend kontrolliert, da die Ursache der Erkrankung mit Tiotropium, d.h. die zugrundeliegende asthmatische Entzündung, nicht behandelt werden kann und/oder es kommt bei Patient:innen, die mit Tiotropium behandelt werden, zu erheblichen Nebenwirkungen, weswegen die Therapie abgebrochen werden muss [28, 29]. Zudem ist unklar, inwieweit auch Patient:innen mit einer vergleichsweise besseren Ausgangs-Lungenfunktion sowie Patient:innen mit einer vergleichsweise schlechteren Reversibilität von einem *Add-on*-LAMA profitieren könnten [27]. In Hinblick auf die Jugendlichen mit schwerem Asthma ist die Evidenz vergleichsweise noch weniger belastbar [27].

OCS

Eine weitere, inzwischen jedoch nachrangige, Therapieoption gemäß NVL stellt die Behandlung mit OCS dar. OCS werden bei schwer erkrankten Asthmapatient:innen zur Symptomkontrolle eingesetzt. Obgleich mit OCS eine Symptomkontrolle bewirkt werden kann, bringt der Einsatz meist erhebliche, oft irreversible medikamentenassoziierte Nebenwirkungen mit sich. Diese Nebenwirkungen führen bei den Patient:innen zu schweren Beeinträchtigungen. Patient:innen können infolge von einer OCS-Verabreichung z.B. an Osteoporose, koronaren Arterienerkrankungen, Schlaganfall, Sehverlust (Katarakt) oder Gewichtszunahme erkranken [30]. Die Anwendung von OCS bei Jugendlichen kann zudem zur Beeinträchtigung des Wachstums führen, da die körperliche Entwicklung noch nicht abgeschlossen ist [31]. Im Versorgungsalltag sollte daher der Einsatz von OCS soweit möglich vermieden werden [32]. Gemäß NVL erfolgt die Gabe von OCS einzig zusätzlich oder als Alternative zu einer Langzeittherapie mit hochdosiertem ICS+LAMA+LABA oder einem Antikörper (Erwachsene ab Stufe 5; Jugendliche ab Stufe 6) in begründeten Fällen [8]. Auch gemäß G-BA wird die Therapie mit OCS als nachrangig eingestuft und sollte nur kurzzeitig sowie in der niedrigst-wirksamen Dosis eingesetzt werden [26].

Biologika

Omalizumab (Xolair®)

Omalizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgE-Antikörper, der zur Behandlung von allergischem Asthma bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (6 bis ≤ 12 Jahren) indiziert ist. Omalizumab blockiert die Bindung von IgE an seinen hochaffinen Rezeptor, welcher sich auf Basophilen und Mastzellen befindet. IgE ist maßgeblich an der Entstehung von allergischem Asthma beteiligt. Durch die Bindung des freien IgE wird die zugrundeliegende allergische Entzündung reduziert [33].

Omalizumab ist seit 2005 zugelassen. Der Wirkstoff ist jedoch nur dann wirksam, wenn der Asthmaerkrankung eine allergische Reaktion zugrunde liegt [33]. Die Behandlung mit Omalizumab erfolgt als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Patient:innen mit schwerem persistierendem allergischem Asthma und sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn bei den Patient:innen von einem IgE-vermittelten Asthma ausgegangen werden kann. So müssen die Patient:innen, die mit Omalizumab behandelt werden, einen positiven Hauttest oder In-vitro-Reaktion gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden sowie trotz täglicher Therapie mit hochdosierten ICS und LABA mehrfach dokumentierte, schwere Exazerbationen haben. Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren müssen zudem eine reduzierte Lungenfunktion ($FEV_1 < 80\%$) aufweisen [33].

Mepolizumab (Nucala)

Mepolizumab ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren. Mepolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper (IgG1, Kappa), der mit hoher Affinität und Spezifität an IL-5 bindet. Es konnte gezeigt werden, dass Mepolizumab die Bioaktivität von IL-5 hemmt, welches maßgeblich an der Entstehung von eosinophilem Asthma beteiligt ist. Mepolizumab blockiert die Bindung von IL-5 an seinen Rezeptor, welcher auf der Zelloberfläche von Eosinophilen lokalisiert ist. Durch diese Blockierung wird die Signaltransduktion von IL-5 gehemmt. Es kommt infolgedessen zu einer Verringerung der Produktion sowie des Überlebens von Eosinophilen [22].

Reslizumab (CINQAERO)

Reslizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist, angewendet wird. Ähnlich wie Mepolizumab bindet Reslizumab an IL-5 und hemmt hierdurch dessen Bioaktivität. Durch den Einsatz von Reslizumab und dessen Bindung an den IL-5 Rezeptor, kommt es zu einer Reduktion des Überlebens und der Aktivität von Eosinophilen [23].

Benralizumab (Fasenra®)

Benralizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der als *Add-on*-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus LABA unzureichend kontrolliert ist, angezeigt ist. Benralizumab bindet an den IL-5-Rezeptor und führt aufgrund seiner Eigenschaften zur Apoptose (Zelltod) von Eosinophilen und Basophilen [21].

Dupilumab (Dupixent®)

Dupilumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der den IL-4-/IL-13-Signalweg hemmt. Dupilumab wird als *Add-on*-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren sowie bei Kindern von 6 bis 11 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation angewendet. Die Typ-2-Inflammation ist bei Erwachsenen und Jugendlichen gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), dass trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist. Bei Kindern ist die Typ-2-Inflammation gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut und/oder erhöhte FeNO-Werte, dass trotz mittel- bis hochdosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist. Durch den Wirkmechanismus von Dupilumab werden Mediatoren der Typ-2-Inflammation verringert [23, 34].

Der Wirkmechanismus aller derzeit zugelassenen Biologika zielt jeweils nur auf einen spezifischen Phänotyp, bzw. Bereich, der zugrundeliegenden Immunreaktion der Erkrankung ab. Somit kommen diese Therapien nur für sehr eingeschränkte Patient:innengruppen infrage. Gemäß Literatur entspricht der Anteil an Patient:innen mit schwerem Asthma, die für eine Therapie mit den bereits zugelassenen Biologika nicht infrage kommen 15% bis 20% [35].

Zusammenfassung Therapeutischer Bedarf

Das dem schweren Asthma zugrundeliegende Entzündungsgeschehen ist komplex, heterogen und dynamisch [36]. Trotz bestehender Therapien, auch unter Verwendung bislang verfügbarer Biologika, sind viele Patient:innen mit schwerem Asthma unkontrolliert. Dies führt zu einem hohen Hospitalisierungsrisiko und zu hohen Behandlungskosten [37], welches auch anhand von Registerdaten der GAN verdeutlicht wird [25]. Aufgrund des unvollständigen Ansprechens auf derzeitige Therapieoptionen sind viele Patient:innen gezwungen, auf eine andere Biologikatherapie umzusteigen. In einer niederländischen longitudinalen Beobachtungsstudie mussten innerhalb von zwei Jahren 34% der mit Anti-IL-5-Biologika behandelten Patient:innen auf eine andere Biologikatherapie umgestellt werden [38].

Die Anwendungsgebiete der bisher zur Therapie des schweren Asthmas zugelassener Biologika sind auf Patient:innen mit eosinophilem oder allergischem Phänotyp limitiert. Diese Biologika reduzieren die Exazerbationsraten in der Größenordnung von 48% bis 59%, was durch eine Wirkung auf individuelle, in der Entzündungskaskade nachgeordnete Signalwege der asthmatischen Entzündungsreaktion, erklärt werden kann. Das nicht vollständig unterdrückte Entzündungsgeschehen manifestiert sich in einer Verschlechterung der Symptomatik und dem Auftreten von Exazerbationen. Die Wirkung derzeit zugelassener Biologika ist bei Patient:innen mit Bluteosinophilenzahlen <300 Zellen/ μL suboptimal [39]. Außerdem ist zurzeit kein Biologikum zur Therapie eines Asthmas mit niedrigen Eosinophilenwerten zugelassen [37].

Daher besteht ein Bedarf an alternativen Therapieoptionen, die ein breiteres Spektrum des Entzündungsgeschehens bei schwerem Asthma behandeln [1, 37]. Die Signalwege der asthmatischen Entzündung werden durch verschiedene Biomarker charakterisiert (z. B. Eosinophile, Gesamt-IgE und spezifisches IgE im Serum). Liegen der Entzündung mehrere komplexe Inflammationskaskaden zugrunde und lässt sich dem Asthma kein Phänotyp eindeutig zuordnen, kann mit den zugelassenen Biologika-Therapien primär meist nur einer der Entzündungswege adressiert werden.

Somit leidet ein Teil der Patient:innen weiterhin unter schwerem, unkontrolliertem Asthma, da sie nur unzureichend auf die verfügbaren Biologikatherapien ansprechen, auch wenn die bisher zugelassenen Biologika indiziert sind. In der Folge besteht in der Indikation schweres unzureichend kontrolliertes Asthma weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Tezepelumab

Tezepelumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper (IgG2 λ), der spezifisch und selektiv die Interaktion des thymischen stromalen Lymphopoietins (TSLP) mit seinem heterodimeren Rezeptor blockiert [16], welches als epitheliales Zytokin am Anfang der Entzündungskaskade von Asthma steht [16, 40, 41].

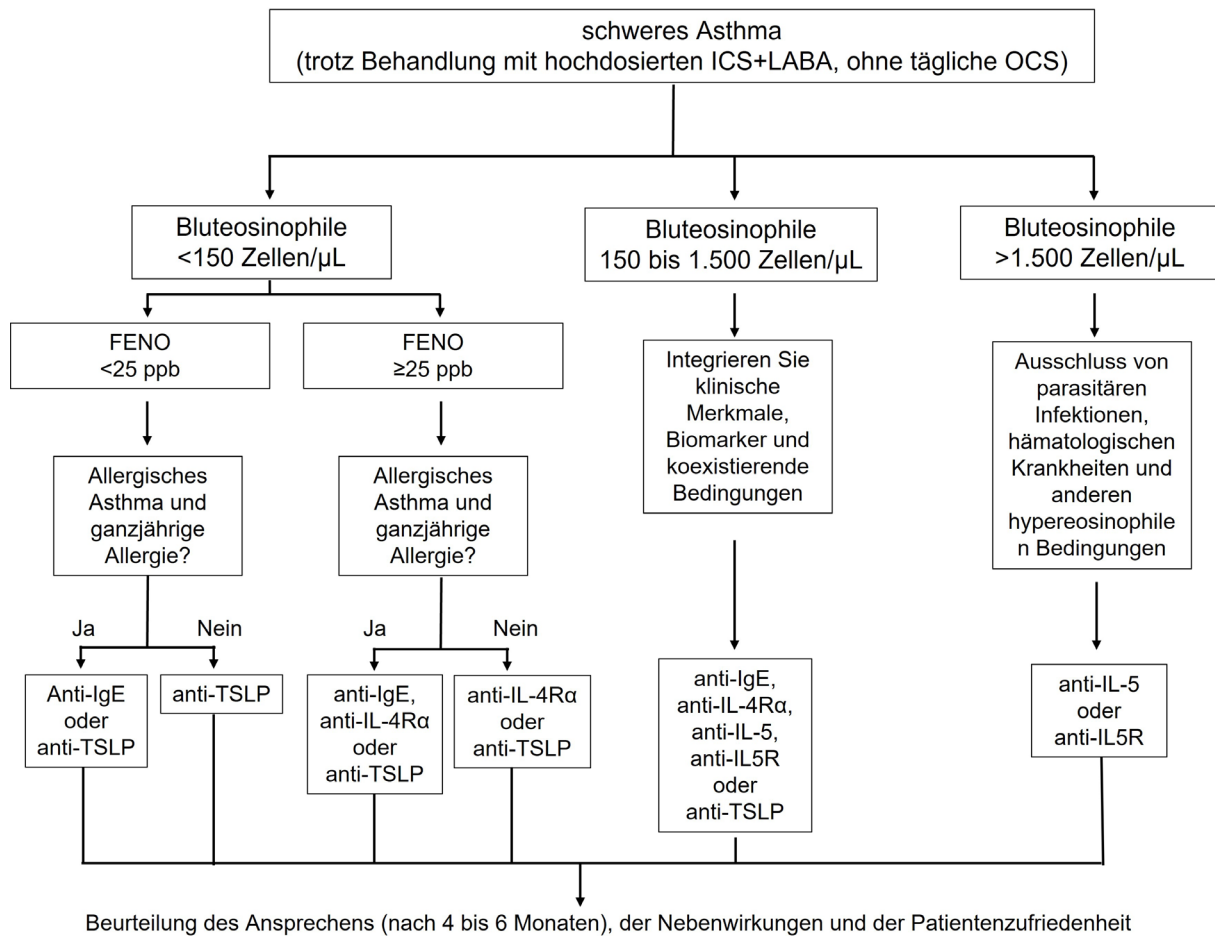
Bei Patient:innen mit Asthma ist die Expression von TSLP in den Atemwegen erhöht, da TSLP vom Epithel der Atemwege als Reaktion auf Auslöser wie Viren, Allergene und Schadstoffe freigesetzt wird [16, 40, 41]. TSLP ist nach seiner Freisetzung an der Steuerung der Produktion verschiedener ILs beteiligt, wie z.B. IL-4 und IL-13 (verantwortlich für die Entstehung von allergischem Asthma) sowie IL-5 (verantwortlich für die Entstehung von eosinophilem Asthma). Auch kommt es seitens TSLP zur Initiation der IL-9 Produktion, wodurch Mastzellen angeregt werden. Es konnte gezeigt werden, dass TSLP die Wechselwirkung zwischen Mastzellen und der glatten Atemwegsmuskulatur beeinflusst [40, 42-45]. Untersuchungen zur Wechselwirkung von Mastzellen mit der glatten Atemwegsmuskulatur weisen überdies auf eine bedeutende Rolle der Mastzellen zur Ausbildung einer bronchialen Hyperreagibilität hin [45]. Mastzellen produzieren eine Vielzahl von Mediatoren, die eine direkte Konstriktion der glatten Atemwegsmuskulatur auslösen, die bronchokonstriktorische Reaktion verstärken und eine Proliferation der glatten Atemwegsmuskulatur verursachen [45].

TSLP spielt somit sowohl beim allergischen, eosinophilen als auch beim *Type-2-High* Asthma eine wichtige pathogenetische Rolle [16, 40]. Zudem ist TSLP in der durch T_H17-Zellen-vermittelten Entzündungskaskade involviert, die zur Produktion von Neutrophilen führt. Ferner fördert TSLP Strukturbildungseffekte (*Airway Modelling*) [16, 41, 46-48]. Eine Überexpression von TSLP kann somit zu einer pathologischen Inflammation führen, die wiederum zu Asthma-Exazerbationen oder Bronchokonstriktion und Hyperreagibilität der Atemwege sowie zu strukturellen Veränderungen der Atemwege führen kann [16].

Tezepelumab blockiert die Bindung von TSLP an seinen heterodimeren Rezeptor und hemmt dadurch die Produktion gleich mehrerer entzündlicher Zytokine und Zellen [16]. Somit setzt Tezepelumab, entgegen der bislang zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapieoptionen, am Anfang der Entzündungskaskade an und zeigt seine Wirkung folglich bei Patient:innen ab 12 Jahren mit schwerem unzureichend kontrollierten Asthma, unabhängig vom Asthma-Phänotyp [16, 46]. Tezepelumab wurde bereits als *Add-on*-Biologikatherapie in die GINA-Leitlinie zur Behandlung von schwerem Asthma bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren aufgenommen [1].

In einem kürzlich erschienen Review Artikel von Brusselle et al., 2022 zur Behandlung von unkontrolliertem, schwerem Asthma wurde zudem aufgezeigt, dass Tezepelumab eine adäquate Therapieoption für alle Patient:innen mit schwerem unkontrolliertem Asthma und <1.500 Eosinophilen/ μ l unabhängig von FeNO und Allergiestatus ist [49]. Weiterhin zeigt der Review Artikel von Brusselle et al., 2022, dass Tezepelumab die Exazerbationsrate bei Patient:innen mit schwerem, unkontrolliertem Asthma unabhängig von der Eosinophilenanzahl zu Studienbeginn reduziert [49].

Darüber hinaus stellt Tezepelumab auch für Patient:innen ohne ganzjährig allergischem Asthma, mit niedrigen Eosinophilen-Werten (<150 Eosinophilen/ μ l) und FeNO <25 ppb die einzige Biologika-Therapieoption dar, da die bisher vorhandenen Biologika für diese Patient:innen nicht indiziert sind (siehe Abbildung 3-3) [49]. In der für die Nutzenbewertung herangezogenen Biomarker_{low}-Population werden jene Patient:innen abgebildet, für die aufgrund ihres patienten-individuellen Biomarkerstatus gemäß der Anwendungsgebiete bzw. Fachinformationen keine Therapie mit einem der Biologika Omalizumab, Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab oder Dupilumab infrage kommt (siehe Modul 4A). Die Selektion dieser Patient:innen beruht dabei auf niedrigen Biomarker-Werten zu Baseline bzgl. IgE-vermittelten allergischem Asthma, Eosinophilenanzahl und FeNO-Werten.



Quelle: modifiziert nach [49]

Abbildung 3-3: Behandlungsschema der biologischen Therapieoptionen für schweres Asthma
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Behandlung mit Tezepelumab bei Patient:innen mit schwerem, unkontrolliertem Asthma zu einer Verbesserung der Symptomkontrolle, zur Verbesserung der Lungenfunktion, zu einer Reduktion von Exazerbationen und zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patient:innen führt [16, 50] und damit die Therapieziele der Behandlung des schweren Asthmas adressiert [1, 8].

Fazit

Trotz der derzeit zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen, ist ein Teil der Patient:innen mit schwerem Asthma weiterhin unzureichend kontrolliert und folglich in ihrer Lebensqualität maßgeblich eingeschränkt. Diesen Patient:innen stehen mit den derzeit verfügbaren Biologika nur 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 Notaufnahmen bzw. Hospitalisierungen einhergehen, führt zu Depressionen und weiteren Einschränkungen des alltäglichen Lebens. 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 das Biologikum ansprechen, weil sich die zugrundeliegende Erkrankung nicht einem bestimmten Phänotyp zuordnen lässt [51] oder sich der Phänotyp im Laufe der Erkrankung ändert [52]. 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 [16]. TSLP steht am Anfang der Entzündungskaskade von Asthma und stellt hierdurch eine sehr viel versprechende therapeutische Zielstruktur dar [16, 40, 41]. Die Blockade des TSLP hat eine weitreichendere, breitere therapeutische Wirkung als der therapeutische Ansatz an nachgelagerten Zytokinen und Rezeptoren wie dies mit den derzeitigen biologischen Therapien möglich ist (siehe Abschnitt zur Deckung des therapeutischen Bedarfs; [20-23, 33]).

Somit stellt Tezepelumab zum einen eine Therapieoption für alle Patient:innen mit schwerem unkontrolliertem Asthma und <1.500 Eosinophilen/ μ l unabhängig von FeNO und Allergiestatus dar, zum anderen stellt Tezepelumab für Patient:innen ohne ganzjähriges, allergisches Asthma und Patient:innen mit niedrigen Eosinophilen-Werten (<150 Eosinophilen/ μ l) und FeNO < 25 ppb Werten, die derzeit einzige Biologika-Therapieoption dar, da die bisher vorhandenen Biologika für diese Patient:innen nicht indiziert sind [49]. Zusammenfassend betrachtet hat Tezepelumab somit das Potential, den bestehenden therapeutischen Bedarf in der Indikation schweres, unzureichend kontrolliertes Asthma bei Patient:innen ab 12 Jahren weiter zu decken, wenn andere Biologika nicht zugelassen sind bzw. nur eine geringere Wirkung zeigen.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Tezepelumab ist als *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, zugelassen [24].

In den vergangenen Jahren stieg die Asthmaprävalenz deutlich an [13, 53]. Mit ca. 262 Millionen betroffenen Menschen im Jahr 2019 gehört Asthma zu den häufigsten chronischen Erkrankungen weltweit [54]. Allein im Jahr 2019 starben durch die Erkrankung weltweit 461.000 Menschen [54].

Prävalenz und Inzidenz von Asthma in Deutschland

Im Rahmen einer orientierenden Literaturrecherche wurden sieben epidemiologische Studien identifiziert, mit denen eine Aussage zur Häufigkeit von Asthma in Deutschland getroffen werden kann. Diese Publikationen lassen sich der nachfolgenden Tabelle 3-2 entnehmen.

Tabelle 3-2: Übersicht über die relevanten Studien zur Prävalenz und Inzidenz von Asthma in Deutschland

Studie	Studienpopulation ^a (n)	Methoden der Datenerhebung	Studienzeitraum	Alter (Jahre)	12-Monats-Prävalenz bzw. Inzidenz [95% KI]
RKI					
DEGS1-Studie [55]	7.988	Befragungen zu ärztlicher Diagnose	2008-2011	18-79	<u>Prävalenz:</u> 5,0% [4,4%-5,6%] <u>Inzidenz:</u> k.A.
GEDA 2019/2020 [56]	22.708	Befragungen zum Auftreten von Asthma	2019-2020	18-99	<u>Prävalenz:</u> 8,0% [7,5%-8,6%] <u>Inzidenz:</u> k.A.

Studie	Studienpopulation ^a (n)	Methoden der Datenerhebung	Studienzeitraum	Alter (Jahre)	12-Monats-Prävalenz bzw. Inzidenz [95% KI]
KiGGS Welle 2 [57]	15.023	Befragungen zu ärztlicher Diagnose	2014-2017	0-17	<u>Prävalenz:</u> 3,5% [3,1%-4,0%] <u>Inzidenz:</u> k.A.
				Subgruppenergebnisse	
				11-13	5,1% [4,0%-6,5%]
				14-17	4,2% [3,4%-5,1%]
NAKO					
NAKO Gesundheitsstudie [58]	101.284 ^b	Befragungen zu ärztlicher Behandlung in den letzten 12 Monaten	2014-2017	20-69	<u>Prävalenz:</u> 4,1 ^c <u>Inzidenz:</u> k.A.
Zi					
Versorgungsatlas [59]	2016: 70.416.019	Auswertung bundesweiter, krankenkassenübergreifender vertragsärztlicher Abrechnungsdaten	2009-2016	keine Alterseinschränkung	2016: <u>Diagnoseprävalenz:</u> 5,73% [5,72% - 5,73%] <u>Altersstandardisierte Prävalenz:</u> 5,76% <u>Inzidenz:</u> 6,2 Neuerkrankungen je 1.000 Personenjahre
				Subgruppenergebnisse:	
				>18	5,85%
				≤18	5,13%
WIdO					
Versorgungsatlas [7]	24,7 Millionen ^d	Hochrechnung der Krankheitshäufigkeiten der Wohnbevölkerung in Deutschland auf Basis der Leistungsdaten der AOK-Versicherten	2018	keine Alterseinschränkung	<u>Prävalenz:</u> 4,2% <u>Inzidenz:</u> k.A.

Studie	Studienpopulation ^a (n)	Methoden der Datenerhebung	Studienzeitraum	Alter (Jahre)	12-Monats-Prävalenz bzw. Inzidenz [95% KI]
InGef Forschungsdatenbank					
Krankenkassendatenanalyse [60]	3.961.429	Auswertung gesetzlicher Krankenkassendaten	2015	keine Alters-einschränkung	<u>Prävalenz:</u> 7,3% <u>Inzidenz:</u> k.A.
<p>a: Bezieht sich auf die Population, die tatsächlich in die Studie eingeschlossen wurde. b: Bezieht sich auf Studienpopulation mit Angabe zu Asthma. c: Der Prozentsatz wurde händisch anhand von Angaben in Abbildung 1 der Publikation berechnet (4.107 von 101.284 Patient:innen) [58]. d: Bezieht sich auf AOK-Versicherte, die bei der Datenverarbeitung berücksichtigt wurden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [7, 55-60]</p>					

Die „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS) ist eine bundesweite Erhebung, die vom Robert Koch-Institut (RKI) im Rahmen des Gesundheitsmonitorings durchgeführt wurde [55]. In der ersten Erhebungswelle, der DEGS1 Studie, wurden im Zeitraum zwischen 2008 und 2011 insgesamt 7.988 in Deutschland lebende Menschen im Alter von 18 bis 79 Jahren eingeschlossen. Im Rahmen eines standardisierten, computergestützten ärztlichen Interviews wurde unter anderem die ärztliche Diagnose Asthma erfragt. In einer repräsentativen Querschnittsanalyse der DEGS1-Studie wurde eine 12-Monats-Prävalenz von Asthma von 5,0% (95%-KI 4,4%; 5,6%) berichtet [55].

Bei der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA) handelt es sich um eine bundesweite Querschnittbefragung der in Deutschland lebenden Bevölkerung. Diese wird im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit vom RKI regelmäßig durchgeführt [56]. Die aktuelle GEDA 2019/2020 wurde als telefonische Befragung einer Zufallsstichprobe von Festnetz- und Mobilfunknummern mittels eines programmierten, strukturierten Fragebogens durchgeführt [56]. Für eine Harmonisierung auf Europäischer Ebene wurde der Fragebogen des *European Health Interview Survey* (EHIS) integriert. In die Analysen zur gesundheitlichen Lage der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland wurden 22.708 Personen im Alter von 18 bis 99 Jahren eingeschlossen [56]. Insgesamt gaben 8,0% (95%-KI 7,5%; 8,6%) der Erwachsenen an, dass in den letzten zwölf Monaten Asthma aufgetreten ist [56].

Die Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) ist ebenfalls Bestandteil des Gesundheitsmonitorings am RKI [57]. In der Altersgruppe 0 bis 17 Jahre lag die 12-Monats-Prävalenz von Asthma bei 3,5% (95%-KI 3,1%; 4,0%). Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Altersgruppen wurde eine 12-Monats-Prävalenz von 5,1% (95%-KI 4,0%; 6,5%) für die Altersgruppe 11 bis 13 Jahre und 4,2% (95%-KI 3,4%; 5,1%) für die Altersgruppe 14 bis 17 Jahre berichtet [57].

Die Nationale Kohorte (NAKO) Gesundheitsstudie ist eine bundesweite, bevölkerungsbezogene Kohortenstudie [58]. Im Jahr 2020 wurde eine erste Auswertung der Daten von 18 Studienzentren und insgesamt 101.723 Personen publiziert [58]. Es ergab sich eine Stichprobengröße von 101.284 Personen, da 439 Beobachtungen aufgrund fehlender Angaben ausgeschlossen wurden [58]. In den letzten 12 Monaten waren 4,1% der Patient:innen wegen Asthma in ärztlicher Behandlung [58].

Das Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland (Zi) hat 2018 die Diagnoseprävalenz und -inzidenz von Asthma anhand von Versorgungsdaten aller im Zeitraum 2009 bis 2016 gesetzlich versicherten Menschen in Deutschland analysiert [59]. Grundlage der Prävalenzberechnung war die Diagnose nach der Internationalen Statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD)-10-Klassifikation (Code J45.- „Asthma bronchiale“) in mindestens zwei unterschiedlichen Quartalen eines Kalenderjahres. Im Jahr 2016 wurde bei 4.033.521 von 70.416.019 der gesetzlich krankenversicherten Patient:innen die Diagnose Asthma kodiert. Somit ergab sich eine rohe Diagnoseprävalenz von 5,73% (95 %-KI: 5,72-5,73%) [59]. Bei Standardisierung anhand der Bevölkerung des Jahres 2015 gemäß Statistischem Bundesamt ergab sich eine altersstandardisierte Diagnoseprävalenz von 5,76% [59]. Für Erwachsene (>18 Jahren) lag die rohe Diagnoseprävalenz bei 5,85% und für Kinder und Jugendliche (≤18 Jahre) bei 5,13% [59]. Die Inzidenz lag bei 6,2 Neuerkrankungen je 1.000 Personenjahre [59].

Das Wissenschaftliche Institut der Allgemeine Ortskrankenkasse (AOK) (WiDO) hat im Rahmen des Gesundheitsatlas die Krankheitshäufigkeiten der Wohnbevölkerung in Deutschland auf Basis der Leistungsdaten der AOK-Versicherten hochgerechnet [7]. Für das Jahr 2018 wurde für Deutschland eine Asthmaprävalenz von 4,2% der Bevölkerung berichtet [7].

Des Weiteren wurde eine gesetzliche Krankenversicherungs- (GKV)-Routinedatenanalyse der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) identifiziert [60]. Die Datenbank enthält Daten von ca. 75 gesetzlichen Krankenkassen und ist repräsentativ für die Deutsche Bevölkerungsstruktur. Im Jahr 2015 waren von 3.961.429 Menschen 7,3% von der ICD-10 Diagnose Asthma betroffen [60].

Zusammenfassung

Insgesamt wurden sieben Studien identifiziert, die eine 12-Monats-Prävalenz von Asthma in Deutschland berichten (siehe Tabelle 3-2). Hierunter fielen sowohl Krankenkassendatenanalysen als auch publizierte, repräsentative Befragungen. Für Erwachsene lässt sich anhand der repräsentativen Befragungen eine Spanne von 4,1% (NAKO Gesundheitsstudie [58]) bis 8,0% (GEDA 2019/2020 Studie [56]) identifizieren. Da diese Spanne auf einer Selbstauskunft der befragten Patient:innen ohne externe Validierung basiert und somit mit Unsicherheit behaftet ist, werden auch die Prävalenzangaben der Versorgungsdatenanalysen herangezogen [7, 59, 60]. Die hier ermittelten Angaben unterstützen die vorherige Spanne. Da diese Angaben innerhalb der Spanne von 4,0% bis 8,0% wiederzufinden sind, wird somit von einer plausiblen Prävalenzspanne ausgegangen.

Zur Bestimmung der Prävalenz in der Altersgruppe 12 bis 17 Jahre liefert die 2. Welle der KiGGS Studie Daten [57]. In der Altersgruppe 11 bis 13 Jahre lag die 12-Monats-Prävalenz bei 5,1% und für die Altersgruppe 14 bis 17 Jahre bei 4,2% [57]. Die Größenordnung stimmt mit den zwei Versorgungsdatenanalysen [7, 59] überein, die ebenfalls Daten für Patient:innen unter 18 Jahren inkludiert haben. Dennoch wird analog zu Dupilumab eine Unsicherheitsspanne von $\pm 10\%$ angesetzt, um Unsicherheiten in der Prävalenz der 12 bis 17-Jährigen Rechnung zu tragen [61].

Angaben zu alters- und geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Prävalenz von Asthma

Bei Asthma zeigen sich in den Krankheitshäufigkeiten charakteristische Unterschiede nach Alter und Geschlecht. Im Erwachsenenalter sind Frauen häufiger als Männer betroffen, wohingegen in der Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen Jungen häufiger als Mädchen erkranken. Eine höhere Prävalenz bei erwachsenen Frauen als bei Männern zeigt sich konsistent in den Daten der GEDA-Studie (12-Monats-Prävalenz: Frauen 9,1%, Männer 7,0% [56]), der DEGS1-Studie (12-Monats-Prävalenz: Frauen 6,3%, Männer 3,7% [55]), der NAKO (ärztliche Behandlung in den Letzen 12 Monaten: Frauen 4,7%, Männer 3,3% [58]), den Analysen zu den Diagnoseprävalenzen des Zi [59] sowie den Analysen zur Asthmahäufigkeit des WIdO [7]. Konsistent über alle identifizierten Quellen aus Deutschland sind Jungen häufiger von Asthma betroffen als Mädchen: Dies berichten Analysen der KiGGS Welle 2 (12-Monats-Prävalenz in der Altersgruppe 11-13 Jahre: Mädchen 3,0%, Jungen 7,1% und in der Altersgruppe 14-17 Jahre: Mädchen 3,7%, Jungen 4,6% [57]), der Daten des Zi [59] und des WIdO [7].

Angaben zu alters- und geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Inzidenz von Asthma

Gemäß der Analyse des Zi von Versorgungsdaten aller im Zeitraum von 2009 bis 2016 gesetzlich versicherten Menschen in Deutschland liegt die Inzidenzrate bei Kindern und Jugendlichen (≤ 18 Jahre) mit 10,3 je 1.000 Personenjahre deutlich höher als bei Erwachsenen (>18 Jahre) mit 5,5 je 1.000 Personenjahre [59].

Prävalenz und Inzidenz von schwerem Asthma

Der Anteil der Patient:innen mit schwerem Asthma hängt von der zugrunde gelegten Operationalisierung ab. Die hier herangezogene Operationalisierung identifiziert schweres Asthma mindestens anhand von einer Therapie mit hochdosierten ICS in Kombination mit LABA. Mittels einer orientierenden Literaturrecherche und unter Berücksichtigung der oben aufgeführten Operationalisierung von schwerem Asthma wurden zwei Versorgungsdatenanalysen (aus Deutschland und aus Dänemark) sowie eine Befragung von Patient:innen (aus den Niederlanden) identifiziert, anhand welcher eine Aussage über die Prävalenz von schwerem Asthma möglich ist [60, 62, 63] (siehe Tabelle 3-3). Neben diesen Publikationen liefert zudem eine Versorgungsdatenanalyse deutscher Hausärzte Ergebnisse zur Einteilung der Patient:innen gemäß Stufenschema [9, 32].

Tabelle 3-3: Übersicht über die relevanten Studien zur Häufigkeit von schwerem Asthma

Studie	Studienpopulation ^a (n)	Ort der Erhebung	Methoden der Datenerhebung	Operationalisierung von schwerem Asthma	Studienzeitraum	Alter (Jahre)	Prävalenz bzw. Inzidenz von schwerem Asthma ^b %
InGef: Krankenkassendatenanalyse [60]	290.937	Deutschland	Auswertung gesetzlicher Krankenkassendaten	Verschreibung von hochdosiertem ICS plus LABA	2015	>18	<u>Prävalenz:</u> 8,7% <u>Inzidenz:</u> k.A.
von Bülow et al., 2014 [62]	61.583	Dänemark	Routinedatenanalyse von Verordnungsdaten (Arzneimittelverschreibungen) aus Dänemark	Verabreichung von hochdosiertem ICS ^c plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel (LABA, Xanthine oder LTRA) oder Verabreichung von Omalizumab	2010	18-44	<u>Prävalenz:</u> 8,1% <u>Inzidenz:</u> k.A.
German IMS [®] Disease Analyzer Database [32]	2017 ^d : 27.793	Deutschland	Verordnungsdaten aus elektronischen Krankenakten deutscher Hausärzte	Stufe 4	2015-2017	≥18	<u>Prävalenz:</u> 2017: 32,1% <u>Inzidenz:</u> k.A.
				Stufe 5			<u>Prävalenz:</u> 2017: 2,7% <u>Inzidenz:</u> k.A.

Studie	Studienpopulation ^a (n)	Ort der Erhebung	Methoden der Datenerhebung	Operationalisierung von schwerem Asthma	Studienzeitraum	Alter (Jahre)	Prävalenz bzw. Inzidenz von schwerem Asthma ^b %
Hekking et al., 2015 [63]	6.519 ^c	Niederlande	Versand von Fragebögen an Stichprobe aus niederländischen pharmazeutischen Datenbanken mit hochdosierter Asthmatherapie	Verschreibung von hochdosiertem ICS plus LABA oder mittel- bis hochdosiertem ICS plus LABA plus OCS	2011	≥18	<u>Prävalenz:</u> 23,5 <u>Inzidenz:</u> k.A.
<p>a: Bezieht sich auf Studienpopulation mit Asthmediagnose. b: Bezieht sich auf alle Asthmapatient:innen. c: Definiert über eine durchschnittliche Tagesdosis von >800 µg Budesonid oder Äquivalent. d: Es wurden die aktuellsten Prävalenzen herangezogen. Es sind zusätzlich Prävalenzen für die Jahre 2015 und 2016 berichtet. e: Anteil an Patient:innen der pharmazeutischen Datenbank mit Verschreibung von hochdosiertem ICS (oder OCS) plus LABA. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

In der GKV-Routinedatenanalyse der InGef Forschungsdatenbank wurde anhand von Arzneimittelverordnungen der Anteil an erwachsenen Patient:innen mit schwerem und im nächsten Schritt mit unkontrolliertem Asthma bestimmt [60]. Schweres Asthma wurde gemäß *Global Initiative for Asthma* (GINA)-Leitlinie operationalisiert als Asthmapatient:innen mit einer ärztlichen Verschreibung von hochdosiertem ICS in Kombination mit einem LABA [1, 60]. Die 12-Montasprävalenz von schwerem Asthma lag im Jahr 2015 in Deutschland bei 8,7% [60].

In der Publikation von Bülow et al., 2014 wurde eine Routinedatenanalyse aus Dänemark von nationweiten Verordnungsdaten veröffentlicht [62]. Schweres Asthma wurde operationalisiert als eine Verabreichung von hochdosiertem ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel (LABA, Xanthine oder LTRA) oder die Verabreichung von Omalizumab. Im Jahr 2010 waren 8,1% der Patient:innen mit Asthma von schwerem Asthma betroffen [62]. Dieser Anteil ist mit Unsicherheiten behaftet, da die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext unsicher ist und die Altersspanne auf 18 bis 44 Jahre eingegrenzt ist.

In der Publikation von Lommatzsch et al., 2021 wurden Verordnungsdaten von 2015 bis 2017 aus elektronischen Krankenakten deutscher Hausärzte anhand der *German IMS® Disease Analyzer Database* ausgewertet. Hierbei wurden erwachsene Asthmapatient:innen anhand von Medikamentenverordnungen gemäß Stufenschema [9] kategorisiert [32]. Eine Patient:in wurde in Stufe 5, schweres Asthma, eingeteilt, wenn mindestens eine Therapie von hochdosiertem ICS+LABA in Kombination mit einem Biologikum oder einer OCS-Therapie von mehr als 30 Tagen pro Jahr, verabreicht wurde [32]. Eine Patient:in wurde in Stufe 4, moderates Asthma, eingeteilt, wenn die Patient:innen mittel- bis hochdosiertes ICS+LABA allein oder zusammen mit Tiotropium erhalten haben [32]. Die Ergebnisse dieser Analyse haben ergeben, dass schweres Asthma (Stufe 5) im Jahr 2017 bei 2,7% der Asthmapatient:innen und moderates Asthma (Stufe 4) bei 32,1% der Asthmapatient:innen aufgetreten ist. Obgleich diese Prävalenz für die weiteren Schritte zur Herleitung der Zielpopulation herangezogen werden könnte, wird diese Publikation aufgrund von zwei bestehenden Limitationen jedoch nicht weiter betrachtet. Die erste Limitation, welche zu einer Unsicherheit der Daten führt, bezieht sich auf die Kategorisierung von Patient:innen mit schwerem Asthma in Stufe 4. Anhand der Publikation wird ersichtlich, dass in dieser Stufe sowohl Patient:innen mit mittel- als auch mit hochdosiertem ICS+LABA eingestuft wurden. Für die Herleitung der Zielpopulation sind jedoch nur jene Patient:innen von Interesse, denen hochdosiertes ICS+LABA verabreicht wurde. Da sich die Daten der Stufe 4 nicht näher auftrennen lassen, besteht daher eine mögliche Unterschätzung des tatsächlichen Anteils an Patient:innen mit schwerem Asthma für die weitere Herleitung. Zudem liegt eine weitere Unsicherheit vor, die sich auf die zugrundeliegende Datenbank bezieht. Im Rahmen dieser Publikation wurde einzig die hausärztliche Versorgung betrachtet. Hierdurch wird jedoch nur ein Teil der alltäglichen Versorgung abgebildet. Diese beiden Limitationen führen dazu, dass die Publikation nicht zur Bestimmung des Anteiles an Patient:innen mit schwerem Asthma herangezogen wird.

In einer Beobachtungsstudie von Hekking et al., 2015 wurden anhand der niederländischen pharmazeutischen Datenbanken Patient:innen identifiziert, die im Jahr 2011 mindestens eine Verschreibung von ICS hatten [63]. Aus dieser Stichprobe wurden erwachsene Patient:innen mit hochdosierter Asthmatherapie (hochdosiertes ICS+LABA oder mittel- bis hochdosiertes ICS+LABA+OCS) selektiert. Diesen Patient:innen wurden Fragebögen zugesendet, mittels welcher per Selbstauskunft die Diagnose Asthma bestätigt werden sollte. Insgesamt wurde hierdurch bei 40,2% der Patient:innen mit hochdosierter Asthmatherapie die Diagnose Asthma bestätigt. Im Nachgang erfolgte eine Extrapolation der Daten auf die niederländische Bevölkerung. Hierbei wurde ein Anteil von 23,5% der Patient:innen mit schwerem Asthma extrapoliert [63]. Da durch dieses Vorgehen nicht ausgeschlossen werden kann, dass fälschlicherweise COPD-Patient:innen in die Analyse eingeflossen sind oder, dass die Verschreibung von OCS aufgrund einer nicht-respiratorischen Diagnose erfolgte, ist die Methodik der Studie mit Unsicherheit verbunden. Der deutlich höhere Anteil von schwerem Asthma mit 23,5% wird im Vergleich zu den weiteren Beobachtungen [60, 62] als nicht plausibel eingestuft. Analog zum Verfahren von Reslizumab wird die Studie daher nicht weiter zur Herleitung der Zielpopulation berücksichtigt [64].

Zusammenfassung

Zur Bestimmung der 12-Monats-Prävalenz von schwerem Asthma in Deutschland wurden zwei Studien als geeignet eingestuft [60, 62] (siehe Tabelle 3-3). Bei beiden Versorgungsdatenanalysen wird eine ähnliche Operationalisierung von schwerem Asthma zur Herleitung der Prävalenz herangezogen. Zudem werden anhand der beiden Versorgungsdatenanalysen ähnliche Anteile der Patient:innen mit schwerem Asthma von 8,1% [62] bzw. 8,7% [60] berichtet. Diese Spanne wird als plausibel angesehen und zur weiteren Bestimmung der 12-Monats-Prävalenz herangezogen.

Für Jugendliche von 12 bis 17 Jahren wurden keine geeigneten Quellen zur Bestimmung des Anteils der Patient:innen mit schwerem Asthma identifiziert. Es werden die Angaben der erwachsenen Patient:innen übernommen.

Prävalenz und Inzidenz von schwerem, unkontrolliertem Asthma

Um den Anteil der Patient:innen mit schwerem, unkontrolliertem Asthma zu bestimmen, wurde ebenfalls eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Basierend auf den identifizierten Publikationen wird ersichtlich, dass die zugrundeliegende Operationalisierung der Studien eine wesentliche Rolle bei der Herleitung einnimmt. Anhand dieser Literaturrecherche wurden zwei Versorgungsdatenanalysen, aus Deutschland und aus Dänemark, sowie eine Befragung aus den Niederlanden, welche unter Verwendung sehr unterschiedlicher Operationalisierungen den Anteil an Patient:innen mit unkontrolliertem Asthma bestimmt haben, herangezogen [60, 62, 63] (siehe Tabelle 3-4). Zudem gibt der Qualitätsbericht der Nordrheinischen Gemeinsamen Einrichtung zum *Disease-Management-Programme* (DMP) eine Prävalenz von unkontrolliertem Asthma an [65]. Da dieser Qualitätsbericht jedoch keine Aussage für Patient:innen mit schwerem Asthma zulässt, sind die hier identifizierten Ergebnisse zur Herleitung der Zielpopulation von Patient:innen mit schwerem, unkontrolliertem Asthma nicht zu verwenden [65].

Tabelle 3-4: Übersicht über die relevanten Studien zur Häufigkeit von schwerem, unkontrolliertem Asthma

Studie	Studienpopulation ^a (n)	Ort der Erhebung	Methoden der Datenerhebung	Operationalisierung von schwerem, unkontrolliertem Asthma	Studienzeitraum	Alter (Jahre)	Prävalenz bzw. Inzidenz von schwerem, unkontrolliertem Asthma ^a %
InGef: Krankenkassendatenanalyse [60]	25.393	Deutschland	Auswertung gesetzlicher Krankenkassendaten	Schweres Asthma in Kombination mit mindestens einer OCS Verschreibung im Jahr	2015	>18	<u>Prävalenz:</u> 33,6% <u>Inzidenz:</u> k.A.
von Bülow et al., 2014 [62]	5.001	Dänemark	Routinedatenanalyse von Verordnungsdaten (Arzneimittelverschreibungen) aus Dänemark	Schweres Asthma in Kombination mit Mindestens einer Exazerbation im Laufe eines Jahres (operationalisiert durch die Verschreibung von Prednisolon oder den Besuch einer Notaufnahme bzw. Krankenhausaufenthalt)	2010	18-44	<u>Prävalenz:</u> 19,6% <u>Inzidenz:</u> k.A.
Hekking et al., 2015 [63]	6.519	Niederlande	Versand von Fragebögen an Stichprobe aus niederländischen pharmazeutischen Datenbanken mit hochdosiertem ICS	Schweres Asthma in Kombination mit ACQ6-Score >1,5, ≥3 Exazerbationen im letzten Jahr (definiert als ≥3 OCS Verschreibung oder ≥1 Krankenhausaufenthalt im vorherigen Jahr) in Kombination mit hoher Therapieadhärenz und guter Inhalationstechnik	2011	≥18	<u>Prävalenz:</u> 15,2 <u>Inzidenz:</u> k.A.

Studie	Studienpopulation ^a (n)	Ort der Erhebung	Methoden der Datenerhebung	Operationalisierung von schwerem, unkontrolliertem Asthma	Studienzeitraum	Alter (Jahre)	Prävalenz bzw. Inzidenz von schwerem, unkontrolliertem Asthma ^a %
Qualitätsbericht der Nordrheinischen Gemeinsamen Einrichtung Disease-Management-Programme [65]	123.753 ^b	Nordrhein	Daten aus dem strukturierten Behandlungsprogramm	Einordnung in „unkontrollierte“ Patienten anhand klinischer Symptome (Symptome tagsüber/nachts, Einschränkung der Alltagsaktivitäten, Einsatz von Bedarfsmedikation) in den letzten vier Wochen vor dem Arztbesuch	2019	keine Alters-einschränkung	<u>Prävalenz:</u> 5,5% ^c <u>Inzidenz:</u> k.A.
<p>a: Bezieht sich auf Studienpopulation mit schwerer Asthmadignose. b: Bezieht sich auf alle Asthmapatient:innen. c: Bezieht sich auf alle Asthmapatient:innen. Der Anteil an Asthmapatient:innen mit schwerem, unkontrolliertem Asthma wird nicht aufgeführt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

In der GKV-Routinedatenanalyse der InGef Forschungsdatenbank wurde anhand von Arzneimittelverordnungen der Anteil an erwachsenen Patient:innen mit schwerem und im nächsten Schritt mit unkontrolliertem Asthma bestimmt [60]. Hierzu diente die Operationalisierung von schwerem Asthma plus mindestens einer Verschreibung von OCS im vorherigen Jahr. Der Anteil an Patient:innen mit unkontrolliertem Asthma lag bei 33,6% [60]. Die Operationalisierung von unkontrolliertem Asthma allein anhand der Verschreibung von OCS wird als nicht adäquat eingestuft, da weitere Aspekte, die auf eine unzureichende Asthmakontrolle hindeuten, wie Hospitalisierungen oder das Auftreten von Exazerbationen, nicht berücksichtigt wurden. Zudem wird die Therapie mit OCS gemäß aktuellen Leitlinien als nachrangige Behandlungsoption in Stufe 5 bewertet. Aus diesem Grund wird die vorliegende GKV-Analyse [60] nicht weiter für die Herleitung der Zielpopulation herangezogen.

In der Publikation von Bülow et al., 2014 wurde eine Routinedatenanalyse aus Dänemark von nationsweiten Verordnungsdaten veröffentlicht [62]. Schweres, unkontrolliertes Asthma wurde definiert über das Auftreten von schwerem Asthma in Kombination mit mindestens einer Exazerbation im Laufe eines Jahres, operationalisiert durch die Verschreibung von Prednisolon oder durch den Besuch einer Notaufnahme bzw. eines Krankenhausaufenthaltes im vorherigen Jahr [62]. Die 12-Monats-Prävalenz von unkontrolliertem Asthma lag bei 19,6% bezogen auf Patient:innen mit schwerem Asthma [62]. Dieser Anteil ist mit Unsicherheiten behaftet, da die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext unsicher ist und die Altersspanne auf 18 bis 44 Jahre eingegrenzt ist.

In der Beobachtungsstudie von Hekking et al., 2015 wurden Patient:innen mit schwerem unkontrolliertem Asthma anhand von Befragungen identifiziert. Der Datensatz wurde anhand von Patient:innen aus den niederländischen pharmazeutischen Datenbanken generiert. Schweres, unkontrolliertes Asthma wurde definiert als Auftreten von schwerem Asthma in Kombination mit *Asthma Control Questionnaire* (ACQ) 6-Score $>1,5$, ≥ 3 Exazerbationen im letzten Jahr, definiert als ≥ 3 OCS Verschreibungen oder ≥ 1 Krankenhausaufenthalt, in Kombination mit hoher Therapieadhärenz und guter Inhalationstechnik [63]. Die Methodik der Studie ist, wie oben beschrieben, mit Unsicherheit behaftet, da bei der Erstellung des Datensatzes aufgrund des methodischen Vorgehens nicht ausgeschlossen werden kann, dass Patient:innen mit anderer Grunderkrankung als Asthma, analysiert werden. Schlussfolgernd wird die Prävalenz von unkontrolliertem Asthma von 15,2% nicht weiter für die Herleitung der Zielpopulation von Tezepelumab berücksichtigt [63].

Im Qualitätsbericht der Nordrheinischen Gemeinsamen Einrichtung zum DMP wurde eine Prävalenz von unkontrolliertem Asthma von 5,5% angegeben [65]. Diese bezieht sich jedoch auf alle im Rahmen des DMP durch den Hausarzt betreute Asthmapatient:innen und nicht nur auf diejenigen mit schwerem Asthma. Bezüglich des Anteils an Patient:innen mit schwerem, unkontrolliertem Asthma lassen sich dem Bericht keine Angaben entnehmen [65]. Zudem ist aufgrund der Teilnahmequote von 26% [65] die Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf alle Asthmapatient:innen in Deutschland in Frage zu stellen [61]. Aufgrund der genannten Unsicherheiten wird die berichtete Prävalenz von unkontrolliertem Asthma nicht weiter herangezogen.

Zusammenfassung

Zur Bestimmung der 12-Monats-Prävalenz von schwerem, unkontrolliertem Asthma, wurde nur eine Studie als geeignet eingestuft [62] (siehe Tabelle 3-4). Wie oben beschrieben, ist der Anteilswert der Patient:innen mit schwerem, unkontrolliertem Asthma von 19,6% mit Unsicherheit behaftet. Auch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist unsicher, zudem spiegelt die Altersspanne in der Studie nur einen kleinen Anteil an Patient:innen wider. Da diese Studie jedoch im Rahmen der vorherigen Dossiers zu Reslizumab und Dupilumab zur Herleitung der Patient:innen mit schwerem, unkontrolliertem Asthma herangezogen und vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung akzeptiert wurde, wird sie auch für das vorliegende Dossier für die weitere Herleitung der Zielpopulation verwendet [61, 66].

Für Jugendliche von 12 bis 17 Jahren wurden keine geeigneten Quellen zur Bestimmung des Anteils der Patient:innen mit schwerem, unkontrolliertem Asthma identifiziert. Es werden die Angaben der erwachsenen Patient:innen übernommen.

Zusammenfassung der Prävalenz

Die Tabelle 3-5 liefert eine Übersicht über die im vorliegenden Dossier verwendeten Prävalenzen, die zur Abschätzung der Zielpopulation herangezogen werden.

Tabelle 3-5: Zusammenfassung Prävalenz von schwerem, unkontrolliertem Asthma

	Prävalenz Erwachsene ≥18 Jahre [Untergrenze- Obergrenze]	Prävalenz Jugendliche 12-13 Jahre [Untergrenze- Obergrenze]	Prävalenz Jugendliche 14-17 Jahre [Untergrenze- Obergrenze]
Asthma	4,1%-8,0% [7, 55, 56, 58-60]	5,1% [57]	4,2% [57]
Schweres Asthma	8,1%-8,7% ^a [60, 62]		
Schweres, unkontrolliertes Asthma	19,6% ^b [62]		
a: Bezieht sich auf Studienpopulation mit Asthmediagnose. b: Bezieht sich auf Studienpopulation mit schwerer Asthmediagnose. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

Für die Abschätzung der zeitlichen Entwicklung der Asthmaprävalenz bei Erwachsenen wurde die GEDA-Studie mit veröffentlichten Prävalenzraten für die Jahre 2009 bis 2021 herangezogen (siehe Tabelle 3-6). Die GEDA-Studie ist für die Abschätzung der Veränderungen der Prävalenz geeignet, da unter Verwendung der gleichen Methodik die Asthmaprävalenz in Deutschland über einen Zeitraum von gut zehn Jahren erfasst wurde.

Tabelle 3-6: Darstellung der zeitlichen Entwicklung der 12-Monats-Prävalenz bei Erwachsenen ≥ 18 Jahren

GEDA-Studie	12-Monats-Prävalenz (%)
GEDA 2009 [67]	5,4
GEDA 2010 [68]	5,3
GEDA 2012 [69]	6,3
GEDA 2014/2015-EHIS [70]	6,2
GEDA 2019/2020-EHIS [56]	8,0
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Basierend auf den verfügbaren Datenpunkten der GEDA-Studie wurde anhand einer linearen Regression eine Tendenz für die Entwicklung der Asthmaprävalenz in den nächsten fünf Jahren abgeschätzt [71] (siehe Tabelle 3-7). Gemäß der berechneten Prognose steigt die Prävalenz jährlich moderat an und auch die Bevölkerungsstärke steigt gemäß der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung leicht über die nächsten fünf Jahre [72]. Somit ist, auf Grundlage der vorliegenden Daten, mit einem moderaten Anstieg der erwachsenen Asthmapatient:innen in Deutschland zu rechnen (siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Prognostizierte Änderung der Prävalenz sowie der Patient:innenzahlen von Asthma bei Erwachsenen ≥ 18 Jahren in Deutschland in den Jahren 2021-2027

Jahr	12-Monats-Prävalenz ^a (%)	Bevölkerungsstärke ^b	Asthmapatient:innen
2021	8,1	69.373.865	5.589.730
2022	8,3	69.578.824	5.768.363
2023	8,5	69.603.814	5.932.611
2024	8,8	69.592.985	6.093.840
2025	9,0	69.548.003	6.251.948
2026	9,2	69.466.369	6.406.466
2027	9,5	69.351.415	6.557.454
a: Die Prognose basiert auf einer linearen Regression anhand von Werten aus den Jahren 2009 bis 2020 der GEDA-Studie [71].			
b: Prognose der Bevölkerungsentwicklung durch das Statistische Bundesamt (Destatis) in der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [72].			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Die Abschätzung der zeitlichen Entwicklung der Prävalenz für Asthma bei Jugendlichen wurde anhand der KiGGS-Studie vorgenommen. Die drei vorliegenden Erhebungen im Rahmen der KiGGS-Studie deuten nicht auf einen Anstieg der Asthmaprävalenz hin (siehe Tabelle 3-8). Die Prävalenz ist zwar Schwankungen unterworfen, jedoch ist davon auszugehen, dass sie sich auf einem konstanten Niveau bewegt.

Tabelle 3-8: Darstellung der zeitlichen Entwicklung der 12-Monats-Prävalenz bei Jugendlichen

KiGGS-Studie	12-Monats-Prävalenz (% [95%-KI])	
	11-13 Jahre	14-17 Jahre
Basiserhebung [73]	4,4 [3,6; 5,3]	3,9 [3,3; 4,7]
Welle 1 [74]	5,0 [3,7; 6,8]	4,5 [3,6; 5,6]
Welle 2 [57]	5,1 [4,0; 6,5]	4,2 [3,4; 5,1]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In Tabelle 3-9 ist die prognostizierte Entwicklung der jugendlichen Asthmapatient:innen ab 12 Jahren abgebildet. Es wurde angenommen, dass sich die Prävalenz bei Jugendlichen auf gleichbleibendem Level befindet (siehe Tabelle 3-8) [71].

Tabelle 3-9: Prognostizierte Änderung der Prävalenz sowie der Patient:innenzahlen von Asthma bei Jugendlichen in Deutschland in den Jahren 2021-2027

Jahr	12-Monats-Prävalenz ^a (%)	Bevölkerungsstärke ^b	Asthmapatient:innen	12-Monats-Prävalenz ^a (%)	Bevölkerungsstärke ^b	Asthmapatient:innen
	12-13 Jahre			14-17 Jahre		
2021	5,1	1.501.327	76.568	4,2	3.011.192	126.470
2022	5,1	1.506.573	76.835	4,2	3.021.715	126.912
2023	5,1	1.507.115	76.863	4,2	3.022.800	126.958
2024	5,1	1.506.880	76.851	4,2	3.022.330	126.938
2025	5,1	1.505.906	76.801	4,2	3.020.376	126.856
2026	5,1	1.504.138	76.711	4,2	3.016.831	126.707
2027	5,1	1.501.649	76.584	4,2	3.011.839	126.497

a: Unter Annahme einer konstanten Prävalenz für die nächsten 5 Jahre.
b: Prognose der Bevölkerungsentwicklung durch das Statistische Bundesamt (Destatis) in der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [72].
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) [Untergrenze- Obergrenze]	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) [Untergrenze- Obergrenze]
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.	48.058-98.445	42.317-86.686
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [71].		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Herleitung der Zielpopulation

Schritt 1: Patient:innen mit Asthma

Erwachsene

Für die Berechnung der Zielpopulation zum vorliegenden Anwendungsgebiet, dient die in Abschnitt 3.2.3 identifizierte Prävalenz von Asthma bei Erwachsenen in Deutschland als Ausgangswert. Unter Berücksichtigung der vom statistischen Bundesamt (Destatis) veröffentlichten deutschen Gesamtbevölkerung mit Stichtag 31.12.2021 (Deutsche Gesamtbevölkerung: 83,2 Millionen; hiervon ≥ 18 Jahre: 69,4 Millionen) [75], ergibt sich unter Berücksichtigung der identifizierten Prävalenzspanne von 4,1% bis 8,0% somit für erwachsene Patient:innen mit Asthma in Deutschland **eine Untergrenze von 2.844.328 und eine Obergrenze von 5.549.909 Patient:innen** [71].

Jugendliche

Für die Berechnung der Zielpopulation zum vorliegenden Anwendungsgebiet, dient die in Abschnitt 3.2.3 identifizierte Prävalenz von Asthma bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Zur Bestimmung der Prävalenz in der Altersgruppe 12 bis 17 Jahre liefert die 2. Welle der KiGGS Studie Daten [57]. In der Altersgruppe 11 bis 13 Jahre wurde eine 12-Monats-Prävalenz von 5,1% und für die Altersgruppe 14 bis 17 Jahre von 4,2% herangezogen [57]. Das Statistische Bundesamt gibt für das Jahr 2021 die Größe der jugendlichen Bevölkerung von 12 bis 13 Jahren mit 1,5 Millionen. und für 14 bis 17 Jahren 3,0 Millionen an [75]. Somit ergeben sich 76.568 Patient:innen mit Asthma im Alter von 12 bis 13 Jahren und 126.470 Patient:innen im Alter von 14 bis 17 Jahren. Aufgrund der begrenzten Datengrundlage bei jugendlichen Patient:innen, wird eine Unsicherheitsspanne von $\pm 10\%$ berücksichtigt. Somit ergibt sich **für die jugendliche Bevölkerung im Alter von 12 bis 13 Jahren eine Untergrenze von 68.911 und eine Obergrenze von 84.224 und für Jugendliche von 14 bis 17 Jahren eine Untergrenze von 113.823 und eine Obergrenze von 139.117 Patient:innen** mit Asthma in Deutschland [71].

Zusammenfassung

Insgesamt ergibt sich für Patient:innen mit Asthma ab 12 Jahren in Deutschland **eine Spanne von 3.027.062 bis 5.773.251 Patient:innen** [71].

Schritt 2: Patient:innen mit schwerem Asthma

Im zweiten Schritt wurde der Anteil an Patient:innen im Alter von mindestens 12 Jahren mit schwerem Asthma berechnet. Hierzu wurde basierend auf zwei Versorgungsdatenanalysen eine Spanne von 8,1% [62] bis 8,7% [60] herangezogen. Es ergibt sich eine **Untergrenze von rund 245.192 und eine Obergrenze von rund 502.273 Patient:innen** ≥ 12 Jahre mit schwerem Asthma in Deutschland [71].

Schritt 3: Patient:innen mit schwerem, unkontrolliertem Asthma

Im dritten Schritt wurde der Anteil an Patient:innen mit schwerem, unkontrolliertem Asthma im Alter von ≥ 12 Jahren berechnet. Die Anwendung des Anteilswert von 19,6% für schweres, unkontrolliertes Asthma [62] resultiert in einer **Untergrenze von rund 48.058 und einer Obergrenze von rund 98.445 Patient:innen** mit schwerem, unkontrolliertem Asthma [71].

Schritt 4: Patient:innen mit schwerem, unkontrolliertem Asthma in der GKV

Im letzten Schritt wurde der Anteil Patient:innen mit schwerem, unkontrolliertem Asthma in der GKV bestimmt. Im Jahr 2021 waren 73,3 Mio. Personen in der GKV versichert [76]. Bei einer Gesamtbevölkerung im Jahr 2021 von 83,2 Mio. [75] ergibt sich ein Anteil an GKV-Versicherten von 88,1%. Bei Anwendung dieses Anteils errechnet sich eine **Untergrenze von 42.317 und eine Obergrenze von 86.686 Patient:innen mit schwerem, unkontrolliertem Asthma in der GKV** (siehe Tabelle 3-11; [71]).

Zusammenfassende Übersicht der Herleitung der Zielpopulation

In Tabelle 3-11 wird die Herleitung der Zielpopulation von Tezepelumab zusammengefasst.

Tabelle 3-11: Zusammenfassende Übersicht über die Herleitung der Anzahl der Patient:innen in der GKV

	Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre [Untergrenze-Obergrenze]		
	Erwachsene ≥ 18 Jahre [Untergrenze- Obergrenze]	Jugendliche 12-13 Jahre [Untergrenze- Obergrenze]	Jugendliche 14-17 Jahre [Untergrenze- Obergrenze]
Personen in der Gesamtbevölkerung in Deutschland	69.373.865	1.501.327	3.011.192
1. Schritt: Patient:innen mit Asthma in Deutschland	2.844.328-5.549.909	68.911-84.224	113.823-139.117
	3.027.062-5.773.251		
2. Schritt: Patient:innen mit schwerem Asthma in Deutschland	245.192-502.273		
3. Schritt: Patient:innen mit schwerem, unkontrolliertem Asthma in Deutschland	48.058-98.445		
4. Schritt: Patient:innen mit schwerem, unkontrolliertem Asthma in der GKV	42.317-86.686		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [71].			

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV [Untergrenze-Obergrenze]
Tezspire 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.	Tezspire 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.	Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen mit dem Mindestausmaß beträchtlich.	42.317-86.686
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [71].			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patient:innen mit einem therapeutischen Zusatznutzen ergibt sich aus den Angaben zur Zielpopulation gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet. Aufgrund der Beschreibung des Zusatznutzens und der Angabe der Patient:innengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in Modul 4A, Abschnitt 4.4.3, wurde der Zusatznutzen von Tezepelumab für die in Tabelle 3-12 genannte Patient:innengruppe bestimmt.

Aufgrund der Konsistenz der Ergebnisse über die Subgruppen hinweg, ist der Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Die Beschreibung der Erkrankung sowie die Beschreibung des therapeutischen Bedarfs erfolgte auf Grundlage der aktuell gültigen NVL [8] sowie auf Grundlage von Fachpublikationen und Übersichtsarbeiten, die anhand einer orientierenden (nicht-systematischen) Recherche in medizinischen Datenbanken (Stand: 02. September 2022) identifiziert wurden. Hierbei wurden die Hintergrundinformationen aus Primär- und Sekundärliteratur entnommen. Zudem wurden spezifische Angaben zu einzelnen Wirkstoffen den jeweiligen aktuellen Fachinformationen entnommen [20-24, 33, 34].

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz von schwerem, unkontrolliertem Asthma in Deutschland wurde eine orientierende (nicht-systematische) Recherche (Stand: 02. September 2022) zur Identifikation relevanter zur Beantwortung der Fragestellung geeigneter epidemiologischer Studien durchgeführt.

Zur Hochrechnung der Zielpopulation wurden Daten des Statistischen Bundesamtes zur Gesamtbevölkerung in Deutschland sowie Auswertungen des Bundesministeriums für Gesundheit verwendet [75, 76].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2022 update). 2022.
2. Chapman DG, Irvin CG. Mechanisms of airway hyper-responsiveness in asthma: the past, present and yet to come. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(4):706-19.
3. Busse WW. The relationship of airway hyperresponsiveness and airway inflammation: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest*. 2010;138(2 Suppl):4S-10S.
4. Brutsche MH, Downs SH, Schindler C, Gerbase MW, Schwartz J, Frey M, et al. Bronchial hyperresponsiveness and the development of asthma and COPD in asymptomatic individuals: SAPALDIA cohort study. *Thorax*. 2006;61(8):671-7.
5. Southam DS, Ellis R, Wattie J, Inman MD. Components of airway hyperresponsiveness and their associations with inflammation and remodeling in mice. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007;119(4):848-54.
6. Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJA, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clinical Allergy*. 1977;7:235-43.
7. Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO). Gesundheitsatlas Deutschland: Asthma bronchiale – Verbreitung in der Bevölkerung Deutschlands und seinen Regionen Ursachen, Folgen und Präventionsmöglichkeiten. 2020.
8. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung, 4. Auflage. Version 1. 2020.
9. Buhl R, Bals R, Baur X, Berdel D, Criece CP, Gappa M, et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma: herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. und der Deutschen Atemwegsliga e.V., unter Beteiligung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. und der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie. *Pneumologie*. 2017;71:849-919.
10. Milton B, Whitehead M, Holland P, Hamilton V. The social and economic consequences of childhood asthma across the lifecourse: a systematic review. *Child: care, health and development*. 2004;30(6):711-28.
11. Esteban-Gorgojo I, Antolin-Amerigo D, Dominguez-Ortega J, Quirce S. Non-eosinophilic asthma: current perspectives. *J Asthma Allergy*. 2018;11:267-81.

12. Toskala E, Kennedy DW. Asthma risk factors. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5 Suppl 1:S11-6.
13. Lommatzsch M, Virchow JC. Severe asthma: definition, diagnosis and treatment. *Deutsches Arzteblatt international.* 2014;111(50):847-55.
14. Akar-Ghibril N, Casale T, Custovic A, Phipatanakul W. Allergic Endotypes and Phenotypes of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(2):429-40.
15. Buhl R, Bals R, Baur X, Berdel D, Criege CP, Gappa M, et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma – Addendum 2020: herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. und der Deutschen Atemwegsliga e.V., unter Beteiligung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V. und der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie. *Pneumologie.* 2021;75:191-200.
16. Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE. Unmet need in severe, uncontrolled asthma: can anti-TSLP therapy with tezepelumab provide a valuable new treatment option? *Respiratory research.* 2020;21(1):268.
17. Hinks TSC, Levine SJ, Brusselle GG. Treatment options in type-2 low asthma. *Eur Respir J.* 2021;57(1).
18. Brusselle G, Bracke K. Targeting immune pathways for therapy in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11 Suppl 5:S322-8.
19. Patterson MF, Borish L, Kennedy JL. The past, present, and future of monoclonal antibodies to IL-5 and eosinophilic asthma: a review. *J Asthma Allergy.* 2015;8:125-34.
20. Sanofi-aventis groupe. Fachinformation Dupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Dupixent 200 mg Injektionslösung im Fertigpen [Stand: April 2022]. 2022.
21. AstraZeneca AB. Fachinformation Fasentra[®] 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fasentra[®] 30 mg Injektionslösung in einem Fertigpen [Stand: Mai 2022]. 2022.
22. GlaxoSmithKline Trading Services Limited. Fachinformation Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen/in einer Fertigspritze; Nucala 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: April 2022]. 2022.
23. Teva B.V. Fachinformation CINQAERO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Oktober 2021]. 2021.
24. AstraZeneca AB. Fachinformation Tezspire[®] 210 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: September 2022]. 2022.

25. Korn S, Milger K, Skowasch D, Timmermann H, Taube C, Idzko M, et al. The German severe asthma patient: Baseline characteristics of patients in the German Severe Asthma Registry, and relationship with exacerbations and control. *Respir Med.* 2022;195:106793.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-288. 2021.
27. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 2020;55(1).
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Reslizumab. 2017.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Benralizumab 2018.
30. Lefebvre P, Duh MS, Lafeuille MH, Gozalo L, Desai U, Robitaille MN, et al. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2015;136(6):1488-95.
31. Manson SC, Brown RE, Cerulli A, Vidaurre CF. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respir Med.* 2009;103(7):975-94.
32. Lommatzsch M, Sauerbeck IS, Wilmer C, Taube C. Oral corticosteroid prescription for asthma by general practitioners: A three-year analysis in Germany. *Respir Med.* 2021;176:106242.
33. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Xolair® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: Oktober 2021]. 2021.
34. Sanofi-aventis groupe. Fachinformation Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen [Stand: April 2022]. 2022.
35. Akenroye A, McCormack M, Keet C. Severe asthma in the US population and eligibility for mAb therapy. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2020;145(4):1295-7 e6.
36. Busse WW. Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care. *Allergol Int.* 2019;68(2):158-66.
37. Menzies-Gow A, Colice G, Griffiths JM, Almqvist G, Ponnarambil S, Kaur P, et al. NAVIGATOR: a phase 3 multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respiratory research.* 2020;21(1):266.

38. Eger K, Kroes JA, Ten Brinke A, Bel EH. Long-Term Therapy Response to Anti-IL-5 Biologics in Severe Asthma-A Real-Life Evaluation. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(3):1194-200.
39. Wang E, Wechsler ME, Tran TN, Heaney LG, Jones RC, Menzies-Gow AN, et al. Characterization of Severe Asthma Worldwide: Data From the International Severe Asthma Registry. *Chest.* 2020;157(4):790-804.
40. Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, Griffiths JM. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. Expert opinion on therapeutic targets. 2020;24(8):777-92.
41. Barnes PJ. Targeting cytokines to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol.* 2018;18(7):454-66.
42. Allakhverdi Z, Comeau MR, Jessup HK, Delespesse G. Thymic stromal lymphopoietin as a mediator of crosstalk between bronchial smooth muscles and mast cells. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2009;123(4):958-60 e2.
43. Comeau MR, Ziegler SF. The influence of TSLP on the allergic response. *Mucosal Immunol.* 2010;3(2):138-47.
44. Kaur D, Doe C, Woodman L, Heidi Wan WY, Sutcliffe A, Hollins F, et al. Mast cell-airway smooth muscle crosstalk: the role of thymic stromal lymphopoietin. *Chest.* 2012;142(1):76-85.
45. Robinson DS. The role of the mast cell in asthma: induction of airway hyperresponsiveness by interaction with smooth muscle? *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2004;114(1):58-65.
46. Dorey-Stein ZL, Shenoy KV. Tezepelumab as an Emerging Therapeutic Option for the Treatment of Severe Asthma: Evidence to Date. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15:331-8.
47. Pelaia C, Pelaia G, Crimi C, Maglio A, Gallelli L, Terracciano R, et al. Tezepelumab: A Potential New Biological Therapy for Severe Refractory Asthma. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9).
48. Sheikh A, Abraham N. Interleukin-7 Receptor Alpha in Innate Lymphoid Cells: More Than a Marker. *Front Immunol.* 2019;10:2897.
49. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *The New England journal of medicine.* 2022;386(2):157-71.
50. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *The New England journal of medicine.* 2021;384(19):1800-9.
51. Tran TN, Zeiger RS, Peters SP, Colice G, Newbold P, Goldman M, et al. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116(1):37-42.

52. Kupczyk M, Dahlen B, Sterk PJ, Nizankowska-Mogilnicka E, Papi A, Bel EH, et al. Stability of phenotypes defined by physiological variables and biomarkers in adults with asthma. *Allergy*. 2014;69(9):1198-204.
53. Gullach AJ, Risgaard B, Lynge TH, Jabbari R, Glinge C, Haunsø S, et al. Sudden death in young persons with uncontrolled asthma--a nationwide cohort study in Denmark. *BMC pulmonary medicine*. 2015;15:35.
54. Global Health Metrics. Asthma - Level 3 cause. *The Lancet*; 2020.
55. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2013;56(5):698-706.
56. Heidemann C, Scheidt-Nave C, Beyer A-K, Baumert J, Thamm R, Maier B, et al. Gesundheitliche Lage von Erwachsenen in Deutschland – Ergebnisse zu ausgewählten Indikatoren der Studie GEDA 2019/2020-EHIS. *Journal of Health Monitoring* 6(3)2021. p. 3–27.
57. Thamm R, Poethko-Müller C, Hüther A, Thamm M. Allergische Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. *Journal of Health Monitoring* 3(3); 2018. p. 03–18.
58. Langer S, Horn J, Kluttig A, Mikolajczyk R, Karrasch S, Schulz H, et al. Häufigkeit von Asthma bronchiale und Alter bei der Erstdiagnose – erste Ergebnisse der NAKO Gesundheitsstudie. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz*. 2020;63(4):397-403.
59. Akmatov MK, Holstiege J, Steffen A, Bätzing J. Diagnoseprävalenz und -inzidenz von Asthma bronchiale – Ergebnisse einer Studie mit Versorgungsdaten aller gesetzlich Versicherten in Deutschland (2009 – 2016). Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) Versorgungsatlas-Bericht Nr 18/08; 2018.
60. Taube C, Bramlage P, Hofer A, Anderson D. Prevalence of oral corticosteroid use in the German severe asthma population. *ERJ open research*. 2019;5(4).
61. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 845. Dupilumab (Asthma) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019.
62. von Bülow A, Kriegbaum M, Backer V, Porsbjerg C. The prevalence of severe asthma and low asthma control among Danish adults. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(6):759-67.
63. Hekking PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015;135(4):896-902.
64. TEVA GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Reslizumab (CINQAERO®) Modul 3 A. 2017.

65. Groos S, Kretschmann J, Macare C, Weber A, Hagen B. Qualitätsbericht 2019 - Disease-Management-Programme in Nordrhein. Herausgeber Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme GbR. 2019.
66. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Bericht – Nr. 505. Reslizumab (Asthma) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2017.
67. Robert Koch-Institut (RKI). Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2009". 2011.
68. Robert Koch-Institut (RKI). Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2010". 2012.
69. Robert Koch-Institut (RKI). Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2012". 2014.
70. Steppuhn H, Kuhnert R, Scheidt-Nave C. 12-Monats-Prävalenz von Asthma bronchiale bei Erwachsenen in Deutschland. Journal of Health Monitoring; 2017. p. 36-45.
71. AstraZeneca GmbH. Schritte zur Herleitung der Zielpopulation von Tezepelumab und Entwicklung der Prävalenz (Stand 02.09.2022). 2022.
72. Statistisches Bundesamt (Destatis). Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre - Destatis (2021). 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2018). 2022.
73. Schlaud M, Atzpodien K, Thierfelder W. Allergische Erkrankungen. Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz; 2007. p. 701-10.
74. Schmitz R, Thamm M, Ellert U, Kalcklösch M, Schlaud M. Verbreitung häufiger Allergien bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse der KiGGS-Studie – Erste Folgebefragung (KiGGS Welle 1). Bundesgesundheitsbl; 2014. p. 771-8.
75. Statistisches Bundesamt (Destatis). Ab 2011: Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes. Stichtag 31.12.2021 [Zugriff: 02.09.2022]. 2022.
76. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2021 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 31. März 2022. 2022.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-20 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-10 bis 3-20 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tezepelumab	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1-mal alle 4 Wochen	13,0	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Hochdosierte inhalative Corticosteroide (ICS)^a</i>				
Beclometason	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 2-mal täglich	365	1
Budesonid	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 2-mal täglich	365	1
Ciclesonid	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1- bis 2-mal täglich	365	1
Fluticason	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 2-mal täglich	365	1
Mometason	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 2-mal täglich	365	1
<i>Langwirksame Beta-Agonisten (LABA)</i>				
Bambuterol	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1-mal täglich	365	1
Clenbuterol	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 2-mal täglich	365	1
Formoterol	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 2-mal täglich	365	1
Salmeterol	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 2-mal täglich	365	1
<i>Hochdosierte ICS in fixer Kombination mit langwirksamen Beta-Agonisten (ICS/LABA)^a</i>				
Beclometason/Formoterol	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 2-mal täglich	365	1
Budesonid/Formoterol	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 2-mal täglich	365	1
Fluticason/Formoterol	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 2-mal täglich	365	1
Fluticason/Salmeterol	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 2-mal täglich	365	1
Fluticason/Vilanterol	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1-mal täglich	365	1
Indacaterol/Mometason	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1-mal täglich	365	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<i>Langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist (LAMA)</i>				
Tiotropium	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1-mal täglich	365	1
<i>Hochdosierte ICS in fixer Kombination mit langwirksamen Beta-Agonisten und langwirksamen Muskarinrezeptorantagonisten (ICS/LABA/LAMA)^a</i>				
Beclometason/Formoterol/ Glycopyrronium	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 2-mal täglich	365	1
Indacaterol/ Glycopyrronium/ Mometason	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1-mal täglich	365	1
<i>Weitere Biologika</i>				
Omalizumab	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1-mal alle 4 Wochen oder 1-mal alle 2 Wochen	13,0 oder 26,1	1
Mepolizumab	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1-mal alle 4 Wochen	13,0	1
Reslizumab	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1-mal alle 4 Wochen	13,0	1
Benralizumab	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1-mal alle 8 Wochen	6,5	1
Dupilumab	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1-mal alle 2 Wochen	26,1	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Definition des Schwellenwerts für eine hohe ICS-Tagesdosierung gemäß NVL [1]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: [1-29].</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-13 sowie im Folgenden wurden für alle Wirkstoffgruppen (ICS, LABA, ICS/LABA, LAMA, ICS/LABA/LAMA) alle zweckmäßige Vergleichstherapien berücksichtigt. Bei den Berechnungen der Biologika wurde gemäß G-BA Beschluss im Anwendungsgebiet Asthma auf eine Nachkommastelle gerundet [30].

Zu bewertendes Arzneimittel

Gemäß Fachinformation erfolgt die Gabe von Tezepelumab (Tezspire®) im betrachteten Anwendungsgebiet durch eine subkutane Injektion 1-mal alle 4 Wochen [13]. Es ergeben sich 13,0 Behandlungen pro Patient:in pro Jahr.

- Alle 4 Wochen: 13,0 Behandlungen (365 Tage/28 Tage).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Hochdosierte inhalative Kortikosteroide (ICS)

Die Definition des Schwellenwerts für eine hohe ICS-Tagesdosierung wurde gemäß NVL vorgenommen [1]. Eine Einschränkung hinsichtlich der Behandlungsdauer liegt bei keinem der ICS vor, sodass eine kontinuierliche Behandlung mit einer Dauer von 365 Tagen pro Jahr berücksichtigt wird.

Beclometason

Gemäß der Fachinformation von Beclometason (z.B. Ventolair® 250 µg Dosieraerosol) wird die Tagesdosis im betrachteten Anwendungsgebiet auf zwei Gaben täglich aufgeteilt [14].

Budesonid

Gemäß der Fachinformation von Budesonid (z.B. Novopulmon® 400 µg Novolizer®) und den Tragenden Gründen zum Beschluss von Dupilumab wird die Tagesdosis im betrachteten Anwendungsgebiet auf zwei Gaben täglich aufgeteilt [8, 30].

Ciclesonid

Gemäß der Fachinformation von Ciclesonid (z.B. Alvesco® 160 Mikrogramm) wird die Tagesdosis im betrachteten Anwendungsgebiet auf ein bis zwei Gaben täglich aufgeteilt [15].

Fluticason

Gemäß der Fachinformation von Fluticason (z.B. Flutide mite 100 Diskus/Flutide forte 500 Diskus und FlutiHEXAL® 250 Mikrogramm/Sprühstoß) wird die Tagesdosis im betrachteten Anwendungsgebiet auf zwei Gaben täglich aufgeteilt [16, 17].

Mometason

Gemäß der Fachinformation von Mometason (z.B. ASMANEX® Twisthaler® 400 Mikrogramm Pulver zur Inhalation) wird die Tagesdosis im betrachteten Anwendungsgebiet auf zwei Gaben täglich aufgeteilt [18].

Langwirksame Beta-Agonisten (LABA)

Eine Einschränkung hinsichtlich der Behandlungsdauer liegt bei keinem der LABA vor, sodass eine kontinuierliche Behandlung mit einer Dauer von 365 Tagen pro Jahr berücksichtigt wird.

Bambuterol

Gemäß der Fachinformation von Bambuterol (z.B. Bambec®) wird die Tagesdosis im betrachteten Anwendungsgebiet in Form einer einzelnen Gabe täglich eingenommen [19].

Clenbuterol

Gemäß der Fachinformation von Clenbuterol (z.B. Spiropent® 0,02 mg Tabletten) wird die Tagesdosis im betrachteten Anwendungsgebiet auf zwei Gaben täglich aufgeteilt [20].

Formoterol

Gemäß der Fachinformation von Formoterol (z.B. Formatrix® 6/12 µg Novolizer®) und analog zu dem Vorgehen des G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss von Reslizumab wird die Tagesdosis im betrachteten Anwendungsgebiet schweres Asthma auf zwei Gaben täglich aufgeteilt [7, 31].

Salmeterol

Gemäß der Fachinformation von Salmeterol (z.B. Serevent Diskus 50 µg/Dosis) wird die Tagesdosis im betrachteten Anwendungsgebiet auf zwei Gaben täglich aufgeteilt [21].

Hochdosierte ICS in fixer Kombination mit langwirksamen Beta-Agonisten (ICS/LABA)

Eine Einschränkung hinsichtlich der Behandlungsdauer liegt bei keinem der ICS/LABA-Kombinationspräparate vor, sodass eine kontinuierliche Behandlung mit einer Dauer von 365 Tagen pro Jahr berücksichtigt wird.

Beclometason/Formoterol

Gemäß der Fachinformation von Beclometason in Kombination mit Formoterol (z.B. KANTOS® 200 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Inhalation Druckgasinhalation, Lösung) wird die Tagesdosis im betrachteten Anwendungsgebiet auf zwei Gaben täglich aufgeteilt [22].

Budesonid/Formoterol

Gemäß der Fachinformation von Budesonid in Kombination mit Formoterol (z.B. Bufori Easyhaler 320 Mikrogramm/9 Mikrogramm pro Inhalation Pulver zur Inhalation) wird die Tagesdosis im betrachteten Anwendungsgebiet auf zwei Gaben täglich aufgeteilt [23].

Fluticason/Formoterol

Gemäß der Fachinformation von Fluticason in Kombination mit Formoterol (z.B. flutiform® 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension und flutiform® 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension) wird die Tagesdosis im betrachteten Anwendungsgebiet auf zwei Gaben täglich aufgeteilt [24, 25].

Fluticason/Salmeterol

Gemäß der Fachinformation von Fluticason in Kombination mit Salmeterol (z.B. Viani Diskus) wird die Tagesdosis im betrachteten Anwendungsgebiet auf zwei Gaben täglich aufgeteilt [9].

Fluticason/Vilanterol

Gemäß der Fachinformation von Fluticason in Kombination mit Vilanterol (z.B. Relvar Ellipta 184 Mikrogramm/22 Mikrogramm Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation) wird die Tagesdosis im betrachteten Anwendungsgebiet in Form einer einzelnen Gabe eingenommen [26].

Indacaterol/Mometason

Gemäß der Fachinformation von Indacaterol in Kombination mit Mometason (z.B. Ateectura® Breezhaler® 125 Mikrogramm/ 260 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation) wird die Tagesdosis im betrachteten Anwendungsgebiet in Form einer einzelnen Gabe eingenommen [27].

Langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist (LAMA)

Gemäß der Fachinformation von Tiotropium (z.B. Spiriva® Respimat®) wird die Tagesdosis in Form einer einzelnen Gabe bestehend aus zwei Hüben eingenommen [10]. Eine Einschränkung hinsichtlich der Behandlungsdauer liegt nicht vor, sodass eine kontinuierliche Behandlung mit einer Dauer von 365 Tagen pro Jahr berücksichtigt wird.

Hochdosierte ICS in fixer Kombination mit langwirksamen Beta-Agonisten und langwirksamen Muskarinrezeptorantagonisten (ICS/LABA/LAMA)

Eine Einschränkung hinsichtlich der Behandlungsdauer liegt bei keinem der ICS/LABA/LABA-Kombinationspräparate vor, sodass eine kontinuierliche Behandlung mit einer Dauer von 365 Tagen pro Jahr berücksichtigt wird.

Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium

Gemäß der Fachinformation von Beclometason in Kombination mit Formoterol und Glycopyrronium (z.B. Trimbow® 87 Mikrogramm/5 Mikrogramm/9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung; Trimbow® 172 Mikrogramm/5 Mikrogramm/9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung) wird die Tagesdosis im betrachteten Anwendungsgebiet auf zwei Gaben täglich aufgeteilt [28, 29].

Indacaterol/Glycopyrronium/Mometason

Gemäß der Fachinformation von Indacaterol in Kombination mit Glycopyrronium und Mometason (z.B. Enerzair® Breezhaler® 114 µg/46 µg/136 µg Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation) wird die Tagesdosis in Form einer einzelnen Gabe eingenommen [11].

Omalizumab

Gemäß Fachinformation erfolgt die Gabe von Omalizumab (Xolair® 150 mg Injektionslösung) im betrachteten Anwendungsgebiet durch eine subkutane Injektion [4]. Der Behandlungsabstand hängt vom initial gemessenen IgE-Basiswert sowie dem Körpergewicht ab und liegt bei 2 oder 4 Wochen. Es ergibt sich eine Spanne von 13,0 bis 26,1 Behandlungen pro Patient:in pro Jahr.

- Alle 4 Wochen: 13,0 Behandlungen (365 Tage/28 Tage).
- Alle 2 Wochen: 26,1 Behandlungen (365 Tage/14 Tage).

Mepolizumab

Gemäß Fachinformation erfolgt die Gabe von Mepolizumab (Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen/Nucala 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze) im betrachteten Anwendungsgebiet durch eine subkutane Injektion 1-mal alle 4 Wochen [3]. Es ergeben sich 13,0 Behandlungen pro Patient:in pro Jahr.

- Alle 4 Wochen: 13,0 Behandlungen (365 Tage/28 Tage).

Reslizumab

Gemäß Fachinformation erfolgt die Gabe von Reslizumab (CINQAERO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) im betrachteten Anwendungsgebiet durch eine intravenöse Infusion 1-mal alle 4 Wochen [6]. Es ergeben sich 13,0 Behandlungen pro Patient:in pro Jahr.

- Alle 4 Wochen: 13,0 Behandlungen (365 Tage/28 Tage).

Benralizumab

Gemäß Fachinformation erfolgt die Gabe von Benralizumab (Fasenra[®] 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/Fasenra[®] 30 mg Injektionslösung in einem Fertigpen) im betrachteten Anwendungsgebiet durch eine subkutane Injektion 1-mal alle 8 Wochen [2]. Da es sich um eine Dauertherapie handelt, werden empfohlene Anfangsdosen nicht betrachtet. Es ergeben sich 6,5 Behandlungen pro Patient:in pro Jahr.

- Alle 8 Wochen: 6,5 Behandlungen (365 Tage/56 Tage).

Dupilumab

Gemäß Fachinformation erfolgt die Gabe von Dupilumab (Dupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/Dupixent 200 mg Injektionslösung im Fertigpen bzw. Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen) im betrachteten Anwendungsgebiet durch eine subkutane Injektion 1-mal alle 2 Wochen [5, 12]. Da es sich um eine Dauertherapie handelt, werden gegebene Anfangsdosen nicht betrachtet. Es ergeben sich 26,1 Behandlungen pro Patient:in pro Jahr.

- Alle 2 Wochen: 26,1 Behandlungen (365 Tage/14 Tage).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Tezepelumab	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1-mal alle 4 Wochen	13,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Hochdosierte inhalative Kortikosteroide (ICS)^a</i>			
Beclometason	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 2-mal täglich	365
Budesonid	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 2-mal täglich	365
Ciclesonid	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1- bis 2-mal täglich	365
Fluticason	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 2-mal täglich	365
Mometason	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 2-mal täglich	365
<i>Langwirksame Beta-Agonisten (LABA)</i>			
Bambuterol	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1-mal täglich	365
Clenbuterol	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 2-mal täglich	365
Formoterol	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 2-mal täglich	365
Salmeterol	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 2-mal täglich	365
<i>Hochdosierte ICS in fixer Kombination mit langwirksamen Beta-Agonisten (ICS/LABA)^a</i>			
Beclometason/Formoterol	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 2-mal täglich	365
Budesonid/Formoterol	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 2-mal täglich	365

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Fluticason/Formoterol	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 2-mal täglich	365
Fluticason/Salmeterol	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 2-mal täglich	365
Fluticason/Vilanterol	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1-mal täglich	365
Indacaterol/Mometason	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1-mal täglich	365
<i>Langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist (LAMA)</i>			
Tiotropium	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1-mal täglich	365
<i>Hochdosierte ICS in fixer Kombination mit langwirksamen Beta-Agonisten und langwirksamen Muskarinrezeptorantagonisten (ICS/LABA/LAMA)^a</i>			
Beclometason/Formoterol/ Glycopyrronium	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 2-mal täglich	365
Indacaterol/ Glycopyrronium/ Mometason	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1-mal täglich	365
<i>Weitere Biologika</i>			
Omalizumab	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1-mal alle 4 Wochen oder 1-mal alle 2 Wochen	13,0 oder 26,1
Mepolizumab	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1-mal alle 4 Wochen	13,0
Reslizumab	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1-mal alle 4 Wochen	13,0
Benralizumab	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1-mal alle 8 Wochen	6,5
Dupilumab	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1-mal alle 2 Wochen	26,1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			
a: Definition des Schwellenwerts für eine hohe ICS-Tagesdosierung gemäß NVL [1].			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			
Quellen: [1-29].			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tezepelumab <i>Tezpire® 210 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (PZN 17882079)</i>	Gesamte Zielpopulation	13,0	210 mg (1 Fertigspritze à 210 mg)	2.730 mg (13 Fertigspritzen à 210 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Hochdosierte inhalative Kortikosteroide (ICS)^a</i>				
Beclometason <i>Ventolair® 250 µg 200 Hub Dosieraerosol 2 x 200 ED (PZN 0345644)</i>	Gesamte Zielpopulation	365	1.000 µg (2-mal täglich 2 Inhalation à 250 µg)	365.000 µg (1.460 Inhalationen à 250 µg)
Budesonid <i>Novopulmon® 400 µg Novolizer® Patrone 3 x 100 ED (PZN 6966117)</i>	Gesamte Zielpopulation	365	800 µg (2-mal täglich 1 Inhalation à 400 µg)	292.000 µg (730 Inhalationen à 400 µg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Ciclesonid Alvesco® 160 µg 120 Hub Druckgasinhalation 120 ED (PZN 3418958)	Gesamte Zielpopulation	<i>Jugendliche 12-17 Jahre</i>		
		365	160 µg (1-mal täglich 1 Inhalation à 160 µg)	58.400 µg (365 Inhalationen à 160 µg)
		<i>Erwachsene</i>		
		365	160 µg (1-mal täglich 1 Inhalation à 160 µg)	58.400 µg (365 Inhalationen à 160 µg)
Fluticason Flutide mite 100 Diskus Einzeldosis Pulver zur Inhalation (PZN 00240388) FlutiHEXAL® 250 µg/Sprühstoß Dosieraerosol 2 x 120 ED (PZN 10099011) Flutide® forte 500 Diskus Pulver zur Inhalation 120 ED (PZN 0240402)	Gesamte Zielpopulation	<i>Jugendliche 12-17 Jahre</i>		
		365	200 µg (2-mal täglich 1 Inhalation à 100 µg)	73.000 µg (730 Inhalationen à 100 µg)
		<i>Erwachsene</i>		
		365	500 µg (2-mal täglich 1 Inhalation à 250 µg)	182.500 µg (730 Inhalationen à 250 µg)
			1.000 µg (2-mal täglich 1 Inhalation à 500 µg)	365.000 µg (730 Inhalationen à 500 µg)
Mometason ASMANEX® Twisthaler® 400 µg 60 Hub Inhalationspulver 60 ED (PZN 2735510)	Gesamte Zielpopulation	365	800 µg (2-mal täglich 1 Inhalation à 400 µg)	292.000 µg (730 Inhalationen à 400 µg)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Langwirksame Beta-Agonisten (LABA)</i>				
Bambuterol <i>Bambec® Tabletten</i> 10 mg 100 Stück (PZN 4424530)	Gesamte Zielpopulation	365	10 mg (1-mal täglich 1 Tablette à 10 mg)	3.650 mg (365 Tabletten à 10 mg)
			20 mg (1-mal täglich 2 Tabletten à 10 mg)	7.300 mg (730 Tabletten à 10 mg)
Clenbuterol <i>Spiropent® Tabletten</i> 20 µg 100 Stück (PZN 1980325)	Gesamte Zielpopulation	365	20 µg (2-mal täglich 0,5 Tabletten à 20 µg)	7.300 µg (730 0,5 Tabletten à 20 µg bzw. 365 Tabletten à 20 µg)
			40 µg (2-mal täglich 1 Tablette à 20 µg)	14.600 µg (730 Tabletten à 20 µg)
Formoterol <i>Formatris® 12 µg</i> <i>Novolizer® Patrone</i> 3 x 60 ED (PZN 9617707)	Gesamte Zielpopulation	<i>Jugendliche 12-17 Jahre</i>		
		365	24 µg (2-mal täglich 1 Inhalation à 12 µg)	8.760 µg (730 Inhalationen à 12 µg)
		<i>Erwachsene</i>		
		365	24 µg (2-mal täglich 1 Inhalation à 12 µg)	8.760 µg (730 Inhalationen à 12 µg)
			48 µg (2-mal täglich 2 Inhalationen à 12 µg)	17.520 µg (1.460 Inhalationen à 12 µg)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Salmeterol Serevent Diskus 60 Einzeldosis Pulver zur Inhalation 50 µg 2 x 60 ED (PZN 8652498)	Gesamte Zielpopulation	<i>Jugendliche 12-17 Jahre</i>		
		365	100 µg (2-mal täglich 1 Inhalation à 50 µg)	36.500 µg (730 Inhalationen à 50 µg)
		<i>Erwachsene</i>		
		365	100 µg (2-mal täglich 1 Inhalation à 50 µg)	36.500 µg (730 Inhalationen à 50 µg)
			200 µg (2-mal täglich 2 Inhalationen à 50 µg)	73.000 µg (1.460 Inhalationen à 50 µg)
<i>Hochdosierte ICS in fixer Kombination mit langwirksamen Beta-Agonisten (ICS/LABA)^a</i>				
Beclometason/ Formoterol KANTOS® 200 µg/6 µg 120 Hub Druckgasinhalation 2 x 120 ED (PZN 11374494)	Gesamte Zielpopulation	365	800 µg/ 24 µg (2-mal täglich 2 Inhalationen à 200 µg/6 µg)	292.000 µg/8.760 µg (1.460 Inhalationen à 200 µg/6 µg)
Budesonid/ Formoterol Bufori Easyhaler 320 µg/9 µg/Dosis 3 x 60 ED (PZN 12484279)	Gesamte Zielpopulation	<i>Jugendliche 12-17 Jahre</i>		
		365	640 µg/ 18 µg (2-mal täglich 1 Inhalation à 320 µg/9 µg)	233.600 µg/6.570 µg (730 Inhalationen à 320 µg/9 µg)
		<i>Erwachsene</i>		
		365	640 µg/ 18 µg (2-mal täglich 1 Inhalation à 320 µg/9 µg)	233.600 µg/6.570 µg (730 Inhalationen à 320 µg/9 µg)
			1.280 µg/ 36 µg (2-mal täglich 2 Inhalationen à 320 µg/9 µg)	467.200 µg/13.140 µg (1.460 Inhalationen à 320 µg/9 µg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Fluticason/ Formoterol <i>flutiform</i> [®] 125 µg/ 5 µg 3 x 120 Hub Dosieraerosol 3 x 120 ED (PZN 9101487)	Gesamte Zielpopulation	<i>Jugendliche 12-17 Jahre</i>		
		365	500 µg/ 20 µg (2-mal täglich 2 Inhalationen à 125 µg/5 µg)	182.500 µg/7.300 µg (1.460 Inhalationen à 125 µg/5 µg)
		<i>Erwachsene</i>		
<i>flutiform</i> [®] 125 µg/ 5 µg 3 x 120 Hub Dosieraerosol 3 x 120 ED (PZN 9101487)		365	500 µg/ 20 µg (2-mal täglich 2 Inhalationen à 125 µg/5 µg)	182.500 µg/7.300 µg (1.460 Inhalationen à 125 µg/5 µg)
<i>flutiform</i> [®] 250 µg/10 µg 3 x 120 Hub Dosieraerosol 3 x 120 ED (PZN 9101501)			1.000 µg/ 40 µg (2-mal täglich 2 Inhalationen à 250 µg/10 µg)	365.000 µg/14.600 µg (1.460 Inhalationen à 250 µg/10 µg)
Fluticason/ Salmeterol <i>VIANI forte</i> 50 µg/500 µg Diskus Einzeldosis Inhalationspulver 3 x 60 ED (PZN 03180818)	Gesamte Zielpopulation	365	1.000 µg/ 100 µg (2-mal täglich 1 Inhalation à 500 µg/50 µg)	365.000 µg/36.500 µg (730 Inhalationen à 500 µg/50 µg)
Fluticason/ Vilanterol <i>Relvar Ellipta</i> 184 µg/22 µg Inhalationspulver ^b 3 x 30 ED (PZN 2360754)	Gesamte Zielpopulation	365	200 µg/25 µg (1-mal täglich 1 Inhalation à 200 µg/25 µg)	73.000 µg/9.125 µg (365 Inhalationen à 200 µg/25 µg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Indacaterol/ Mometason <i>Aectura®</i> <i>Breezhaler®</i> 125 µg/260 µg Hartkapseln mit Pulver zur Inha- lation ^c 90 ED (PZN 16384988)	Gesamte Zielpopulation	365	150 µg/320 µg (1-mal täglich 1 Inhalation à 150 µg/320 µg)	54.750 µg/116.800 µg (365 Inhalationen à 150 µg/320 µg)
<i>Langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist (LAMA)</i>				
Tiotropium <i>Spiriva® Respimat®</i> 2,5 µg Lösung zur Inhalation wiederverwendbar 3 x 60 ED (PZN 13832788)	Gesamte Zielpopulation	365	5 µg (1-mal täglich 2 Inhalationen à 2,5 µg)	1.825 µg (730 Inhalationen à 2,5 µg)
<i>Hochdosierte ICS in fixer Kombination mit langwirksamen Beta-Agonisten und langwirksamen Muskarinrezeptorantagonisten (ICS/LABA/LAMA)^a</i>				
Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium <i>Trimbow®</i> 87 µg/5 µg/9 µg 120 Hub Druckgasinhalation ^d 3 x 120 ED (PZN 12777395)	Gesamte Zielpopulation	365	400 µg/24 µg/ 40 µg (2-mal täglich 2 Inhalationen à 100 µg/6 µg/ 10 µg)	146.000 µg/8.760 µg/ 14.600 µg (1.460 Inhalationen à 100 µg/6 µg/10 µg)
<i>Trimbow®</i> 172 µg/5 µg/9 µg 120 Hub Druckgasinhalation ^e 3 x 120 ED (PZN 16868048)			800 µg/24 µg/ 40 µg (2-mal täglich 2 Inhalationen à 200 µg/6 µg/ 10 µg)	292.000 µg/8.760 µg/ 14.600 µg (1.460 Inhalationen à 200 µg/6 µg/10 µg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Indacaterol/ Glycopyrronium/ Mometason <i>Enerzair®</i> <i>Breezhaler®</i> 114 µg/46 µg/136 µg Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation ^f (PZN 16385077)	Gesamte Zielpopulation	365	150 µg/50 µg/ 160 µg (1-mal täglich 1 Inhalation à 150 µg/50 µg/ 160 µg)	54.750 µg/18.250 µg/ 58.400 µg (365 Inhalationen à 150 µg/50 µg/160 µg)
<i>Biologika</i>				
Omalizumab <i>Xolair®</i> 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (PZN 09175149)	Gesamte Zielpopulation	13,0	150 mg (1 Fertigspritze à 150 mg)	1.950 mg (13 Fertigspritzen à 150 mg)
		26,1	600 mg (4 Fertigspritzen à 150 mg)	15.660 mg (26,1 Fertigspritzen à 150 mg)
Mepolizumab <i>Nucala</i> 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung 3 Stück (PZN 11329849)	Gesamte Zielpopulation	13,0	100 mg (1 Fertigspritze à 100 mg)	1.300 mg (13 Fertigspritzen à 100 mg)
Reslizumab <i>CINQAERO</i> 10 mg/ml 2 x 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (PZN 13827824) <i>CINQAERO</i> 10 mg/ml 2 x 25 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (PZN 13827818)	Gesamte Zielpopulation	13,0	225 mg (2 Infusions- lösungen à 100 mg und 1 Infusions- lösung à 25 mg)	2.925 mg (13 Infusionslösungen à 200 mg und 13 Infusionslösungen à 25 mg)
Benralizumab <i>Fasenra®</i> 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (PZN 13475325)	Gesamte Zielpopulation	6,5	30 mg (1 Fertigspritze à 30 mg)	195 mg (6,5 Fertigspritze à 30 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Dupilumab <i>Dupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze mit Sicherheitssystem (PZN 14350123)</i> <i>Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze mit Sicherheitssystem (PZN 12727291)</i>	Gesamte Zielpopulation	26,1	200 mg (1 Fertigspritze à 200 mg)	5.220 mg (26,1 Fertigspritze à 200 mg)
			300 mg (1 Fertigspritze à 300 mg)	7.830 mg (26,1 Fertigspritze à 300 mg)
<p>a: Definition des Schwellenwerts für eine hohe ICS-Tagesdosierung gemäß NVL [1].</p> <p>b: Gemäß Fachinformation enthält jede einzelne Inhalation eine abgegebene Dosis (die aus dem Mundstück abgegebene Dosis) von 184 Mikrogramm Fluticasonfuroat und 22 Mikrogramm Vilanterol (als Trifenat). Dies entspricht einer abgemessenen Dosis von 200 Mikrogramm Fluticasonfuroat und 25 Mikrogramm Vilanterol (als Trifenat) [26].</p> <p>c: Gemäß Fachinformationen enthält jede Kapsel 150 µg Indacaterol (als Acetat) und 320 µg Mometasonfuroat. Jede abgegebene Dosis (d. h. die Dosis, die aus dem Mundstück des Inhalators abgegeben wird) enthält 125 µg Indacaterol (als Acetat) und 260 µg Mometasonfuroat [27].</p> <p>d: Gemäß Fachinformation enthält jede abgegebene Dosis (die Dosis, die das Mundstück verlässt) 87 Mikrogramm Beclometasondipropionat, 5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat und 9 Mikrogramm Glycopyrronium (als 11 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid). Jede abgemessene Dosis (die Dosis, die das Ventil verlässt) enthält 100 Mikrogramm Beclometasondipropionat, 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat und 10 Mikrogramm Glycopyrronium (als 12,5 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid) [28].</p> <p>e: Gemäß Fachinformation enthält jede abgegebene Dosis (die Dosis, die das Mundstück verlässt) 172 Mikrogramm Beclometasondipropionat, 5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat und 9 Mikrogramm Glycopyrronium (als 11 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid). Jede abgemessene Dosis (die Dosis, die das Ventil verlässt) enthält 200 Mikrogramm Beclometasondipropionat (beclo-metasone dipropionate), 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (for-moterol fumarate dihydrate) und 10 Mikrogramm Glycopyrronium (glycopyrronium) (als 12,5 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid) [29].</p> <p>f: Gemäß Fachinformation enthält jede abgegebene Dosis (d. h. die Dosis, die aus dem Mundstück des Inhalators abgegeben wird) 114 µg Indacaterol (als Acetat), 58 µg Glycopyrroniumbromid, entsprechend 46 µg Glycopyrronium und 136 µg Mometasonfuroat. Jede Kapsel enthält 150 µg Indacaterol (als Acetat), 63 µg Glycopyrroniumbromid, entsprechend 50 µg Glycopyrronium und 160 µg Mometasonfuroat [11].</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [1-29].</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Bei der Berechnung des Jahresverbrauches im betrachteten Anwendungsgebiet wurde in allen Fällen eine kontinuierliche Behandlung über ein Jahr zugrunde gelegt. Es wurden die Schwellenwerte gemäß NVL [1] – sofern zutreffend – sowie Angaben gemäß relevanter Fachinformationen berücksichtigt. Bei der Auswahl des Präparates bzgl. Wirkstoffmenge pro Einheit und herangezogene Packungsgröße wurde sowohl auf Zweckmäßigkeit als auch auf die Wirtschaftlichkeit geachtet.

Bei der Berechnung der benötigten Anzahl an Packungen pro Jahr wurden die Endergebnisse auf 2 Nachkommstellen genau gerundet dargestellt. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde mit exakten Werten weiter gerechnet.

Zu bewertendes Arzneimittel

Gemäß Fachinformation von Tezepelumab (Tezspire® 210 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze) wird eine Dosis von 210 mg 1-mal alle 4 Wochen verabreicht (je Behandlungstag 1 Injektionslösung à 210 mg) [13]. Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in von 2.730 mg. Eine Packung Tezspire® 210 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Pharmazentralnummer (PZN) 17882079) enthält 1 Fertigspritze. Pro Jahr werden folglich 13,0 Packungen benötigt.

- Packungen pro Jahr: 13,0 (1 Injektionslösung à 210 mg x 13,0)/1 Stück pro Packung.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Hochdosierte inhalative Kortikosteroide (ICS)

Beclometason

Gemäß der Fachinformation von Beclometason (z.B. Ventolair® 250 µg Dosieraerosol) [14] und NVL [1] wird die Tagesdosis in Höhe von 1.000 µg auf 2 Inhalationen zweimal täglich aufgeteilt. Dies entspricht einer Gabe von 2-mal täglich 500 µg (2-mal täglich 2 Inhalationen à 250 µg). Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in von 365.000 µg bzw. 1.460 Inhalationen. Eine Packung Ventolair® 250 µg 200 Hub Dosieraerosol 2 x 200 ED (PZN 0345644) enthält 400 ED. Pro Jahr werden folglich 3,65 Packungen benötigt.

- Packungen pro Jahr: 3,65 (1.460 ED/400 ED).

Budesonid

Gemäß der Fachinformation von Budesonid (z.B. Novopulmon[®] 400 µg Novolizer[®]) [8] und NVL [1] wird die Tagesdosis in Höhe von 800 µg auf zwei Gaben täglich aufgeteilt. Dies entspricht einer Gabe von 2-mal täglich 400 µg (2-mal täglich 1 Inhalation). Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in von 292.000 µg bzw. 730 Inhalationen. Eine Packung Novopulmon[®] 400 µg Novolizer[®] Patrone 3 x 100 Einzeldosen (ED) (PZN 6966117) enthält 300 ED. Pro Jahr werden folglich 2,43 Packungen benötigt.

- Packungen pro Jahr: 2,43 (730 ED/300 ED).

Ciclesonid

Bei Jugendlichen von 12-17 Jahren wird gemäß der Fachinformation von Ciclesonid (z.B. Alvesco[®] 160 Mikrogramm) [15] und NVL [1] die Tagesdosis in Höhe von 160 µg 1-mal täglich verabreicht (1 Inhalation). Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in von 58.400 µg bzw. 365 Inhalationen. Eine Packung Alvesco[®] 160 µg 120 Hub Druckgasinhalation 120 ED (PZN 3418958) enthält 120 ED. Pro Jahr werden folglich 3,04 Packungen benötigt.

- Packungen pro Jahr: 3,04 (365 ED/120 ED).

Bei Erwachsenen wird gemäß der Fachinformation von Ciclesonid (z.B. Alvesco[®] 160 Mikrogramm) [15] und NVL [1] die Untergrenze der Tagesdosis in Höhe von 160 µg 1-mal täglich verabreicht (1 Inhalation). Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in von 58.400 µg bzw. 365 Inhalationen. Eine Packung Alvesco[®] 160 µg 120 Hub Druckgasinhalation 120 ED (PZN 3418958) enthält 120 ED. Pro Jahr werden folglich 3,04 Packungen benötigt.

- Untergrenze Packungen pro Jahr: 3,04 (365 ED/120 ED).

Bei Erwachsenen wird gemäß der Fachinformation von Ciclesonid (z.B. Alvesco[®] 160 Mikrogramm) [15] und NVL [1] die Obergrenze der Tagesdosis in Höhe von 320 µg 2-mal täglich verabreicht (2-mal täglich 1 Inhalation à 160 µg). Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in von 116.800 µg bzw. 730 Inhalationen. Eine Packung Alvesco[®] 160 µg 120 Hub Druckgasinhalation 120 ED (PZN 3418958) enthält 120 ED. Pro Jahr werden folglich 6,08 Packungen benötigt.

- Obergrenze Packungen pro Jahr: 6,08 (730 ED/120 ED).

Fluticason

Bei Jugendlichen von 12-17 Jahren wird gemäß der Fachinformation von Fluticason (z.B. Flutide mite 100 Diskus) [17] die Tagesdosis in Höhe von 200 µg auf zwei Gaben täglich aufgeteilt. Dies entspricht einer Gabe von 2-mal täglich 100 µg pro Tag (2-mal täglich 1 Inhalation). Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in von 73.000 µg bzw. 730 Inhalationen. Eine Packung Flutide mite 100 Diskus (PZN 00240388) enthält 120 ED. Pro Jahr werden folglich 6,08 Packungen benötigt.

- Packungen pro Jahr: 6,08 (730 ED/120 ED).

Bei Erwachsenen wird gemäß der Fachinformation von Fluticason (z.B. FlutiHEXAL® 250 Mikrogramm/Sprühstoß) [16] und NVL [1] die Untergrenze der Tagesdosis in Höhe von 500 µg auf zwei Gaben täglich aufgeteilt. Dies entspricht einer Gabe von 2-mal täglich 250 µg pro Tag (2-mal täglich 1 Inhalation). Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in von 182.500 µg bzw. 730 Inhalationen. Eine Packung FlutiHEXAL® 250 µg/Sprühstoß Dosieraerosol 2 x 120 ED (PZN 10099011) enthält 240 ED. Pro Jahr werden folglich 3,04 Packungen benötigt.

- Untergrenze Packungen pro Jahr: 3,04 (730 ED/240 ED).

Bei Erwachsenen wird gemäß der Fachinformation von Fluticason (z.B. Flutide forte 500 Diskus) [17] und NVL [1] die Obergrenze der Tagesdosis in Höhe von 1.000 µg auf zwei Gaben täglich aufgeteilt. Dies entspricht einer Gabe von 2-mal täglich 500 µg (2-mal täglich 1 Inhalation). Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in von 365.000 µg bzw. 730 Inhalationen. Eine Packung Flutide® forte 500 Diskus Pulver zur Inhalation 120 ED (PZN 0240402) enthält 120 ED. Pro Jahr werden folglich 6,08 Packungen benötigt.

- Obergrenze Packungen pro Jahr: 6,08 (730 ED/120 ED).

Mometason

Gemäß der Fachinformation von Mometason (z.B. ASMANEX® Twisthaler® 400 Mikrogramm Pulver zur Inhalation) [18] und NVL [1] wird die Tagesdosis in Höhe von 800 µg auf zwei Gaben täglich aufgeteilt. Dies entspricht einer Gabe von 2-mal täglich 400 µg (2-mal täglich 1 Inhalation). Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in von 292.000 µg bzw. 730 Inhalationen. Eine Packung ASMANEX® Twisthaler® 400 µg 60 Hub Inhalationspulver 60 ED (PZN 2735510) enthält 60 ED. Pro Jahr werden folglich 12,17 Packungen benötigt.

- Packungen pro Jahr: 12,17 (730 ED/60 ED).

Langwirksame Beta-Agonisten (LABA)

Bambuterol

Gemäß der Fachinformation von Bambuterol (z.B. Bambec®) [19] wird die Untergrenze der Tagesdosis in Höhe von 10 mg 1-mal täglich verabreicht (1-mal täglich 1 Tablette). Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in von 3.650 mg bzw. 365 Tabletten. Eine Packung Bambec® Tabletten 10 mg 100 Stück (PZN 4424530) enthält 100 ED. Pro Jahr werden folglich 3,65 Packungen benötigt.

- Untergrenze Packungen pro Jahr: 3,65 (365 ED/100 ED).

Gemäß der Fachinformation von Bambuterol (z.B. Bambec®) [19] wird die Obergrenze der Tagesdosis in Höhe von 20 mg 1-mal täglich verabreicht (1-mal täglich 2 Tabletten à 10 mg). Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in von 7.300 mg bzw. 730 Tabletten. Eine Packung Bambec® Tabletten 10 mg 100 Stück (PZN 4424530) enthält 100 ED. Pro Jahr werden folglich 7,30 Packungen benötigt.

- Obergrenze Packungen pro Jahr: 7,30 (730 ED/100 ED).

Clenbuterol

Gemäß der Fachinformation von Clenbuterol (z.B. Spiropent® 0,02 mg Tabletten) [20] wird die Untergrenze der Tagesdosis in Höhe von 20 µg 2-mal täglich verabreicht (2-mal täglich 0,5 Tablette). Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in von 7.300 µg bzw. 365 Tabletten. Eine Packung Spiropent® Tabletten 20 µg 100 Stück (PZN 1980325) enthält 100 ED. Pro Jahr werden folglich 3,65 Packungen benötigt.

- Packungen pro Jahr: 3,65 (365 ED/100 ED).

Gemäß der Fachinformation von Clenbuterol (z.B. Spiropent® 0,02 mg Tabletten) [20] wird die Obergrenze der Tagesdosis in Höhe von 40 µg 2-mal täglich verabreicht (2-mal täglich 1 Tablette). Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in von 14.600 µg bzw. 730 Tabletten. Eine Packung Spiropent® Tabletten 20 µg 100 Stück (PZN 1980325) enthält 100 ED. Pro Jahr werden folglich 7,30 Packungen benötigt.

- Packungen pro Jahr: 7,30 (730 ED/100 ED).

Formoterol

Bei Jugendlichen von 12-17 Jahren wird gemäß der Fachinformation von Formoterol (z.B. Formatrix® 6/12 µg Novolizer®) [7] die Tagesdosis in Höhe von 24 µg auf zwei Gaben täglich aufgeteilt. Dies entspricht einer Gabe von 2-mal täglich 12 µg (2-mal täglich 1 Inhalation). Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in von 8.760 µg bzw. 730 Inhalationen. Eine Packung Formatrix® 12 µg Novolizer® 3 x 60 ED Patrone (PZN 9617707) enthält 180 ED. Pro Jahr werden folglich 4,06 Packungen benötigt.

- Packungen pro Jahr: 4,06 (730 ED/180 ED).

Bei Erwachsenen wird gemäß der Fachinformation von Formoterol (z.B. Formatrix® 6/12 µg Novolizer®) [7] die Untergrenze der Tagesdosis in Höhe von 24 µg auf zwei Gaben täglich aufgeteilt. Dies entspricht einer Gabe von 2-mal täglich 12 µg (2-mal täglich 1 Inhalation). Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in von 8.760 µg bzw. 730 Inhalationen. Eine Packung Formatrix® 12 µg Novolizer® 3 x 60 ED Patrone (PZN 9617707) enthält 180 ED. Pro Jahr werden folglich 4,06 Packungen benötigt.

- Untergrenze Packungen pro Jahr: 4,06 (730 ED/180 ED).

Bei Erwachsenen wird gemäß der Fachinformation von Formoterol (z.B. Formatrix® 6/12 µg Novolizer®) [7] die Obergrenze der Tagesdosis in Höhe von 48 µg auf zwei Gaben täglich aufgeteilt. Dies entspricht einer Gabe von 2-mal täglich 24 µg (2-mal täglich 2 Inhalation à 12 µg). Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in von 17.520 µg bzw. 1.460 Inhalationen. Eine Packung Formatrix® 12 µg Novolizer® 3 x 60 ED Patrone (PZN 9617707) enthält 180 ED. Pro Jahr werden folglich 8,11 Packungen benötigt.

- Obergrenze Packungen pro Jahr: 8,11 (1.460 ED/180 ED).

Salmeterol

Bei Jugendlichen von 12-17 Jahren wird gemäß der Fachinformation von Salmeterol (z.B. Serevent Diskus 50 µg/Dosis) [21] die Tagesdosis in Höhe von 100 µg auf zwei Gaben täglich aufgeteilt. Dies entspricht einer Gabe von 2-mal täglich 50 µg (2-mal täglich 1 Inhalation). Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in von 36.500 µg bzw. 730 Inhalationen. Eine Packung Serevent Diskus 60 Pulver zur Inhalation 50 µg 2 x 60 ED (PZN 8652498) enthält 120 ED. Pro Jahr werden folglich 6,08 Packungen benötigt.

- Packungen pro Jahr: 6,08 (730 ED/120 ED).

Bei Erwachsenen wird gemäß der Fachinformation von Salmeterol (z.B. Serevent Diskus 50 µg/Dosis) [21] die Untergrenze der Tagesdosis in Höhe von 100 µg auf zwei Gaben täglich aufgeteilt. Dies entspricht einer Gabe von 2-mal täglich 50 µg (2-mal täglich 1 Inhalation). Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in von 36.500 µg bzw. 730 Inhalationen. Eine Packung Serevent Diskus 60 Pulver zur Inhalation 50 µg 2 x 60 ED (PZN 8652498) enthält 120 ED. Pro Jahr werden folglich 6,08 Packungen benötigt.

- Untergrenze Packungen pro Jahr: 6,08 (730 ED/120 ED).

Bei Erwachsenen wird gemäß der Fachinformation von Salmeterol (z.B. Serevent Diskus 50 µg/Dosis) [21] die Obergrenze der Tagesdosis in Höhe von 200 µg auf zwei Gaben täglich aufgeteilt. Dies entspricht einer Gabe von 2-mal täglich 100 µg (2-mal täglich 2 Inhalationen à 50 µg). Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in von 73.000 µg bzw. 1.460 Inhalationen. Eine Packung Serevent Diskus 60 Pulver zur Inhalation 50 µg 2 x 60 ED (PZN 8652498) enthält 120 ED. Pro Jahr werden folglich 12,17 Packungen benötigt.

- Obergrenze Packungen pro Jahr: 12,17 (1.460 ED/120 ED).

Hochdosierte ICS in fixer Kombination mit langwirksamen Beta-Agonisten (ICS/LABA)*Beclometason/Formoterol*

Gemäß der Fachinformation von Beclometason in Kombination mit Formoterol (z.B. KANTOS® 200 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Inhalation Druckgasinhalation, Lösung) ist Beclometason/Formoterol für Jugendliche von 12-17 Jahren nicht indiziert [22].

Bei Erwachsenen wird gemäß der Fachinformation von Beclometason in Kombination mit Formoterol (z.B. KANTOS® 200 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Inhalation Druckgasinhalation, Lösung) [22] und NVL [1] die Tagesdosis in Höhe von 800 µg/24 µg auf zwei Gaben täglich aufgeteilt. Dies entspricht einer Gabe von 2-mal täglich 400 µg/12 µg (2-mal täglich 2 Inhalationen à 200 µg/6 µg). Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in von 292.000 µg/8.760 µg bzw. 1.460 Inhalationen. Eine Packung KANTOS® 200 µg/6 µg 120 Hub Druckgasinhalation 2 x 120 ED (PZN 11374494) enthält 240 ED. Pro Jahr werden folglich 6,08 Packungen benötigt.

- Packungen pro Jahr: 6,08 (1.460 ED/240 ED).

Budesonid/Formoterol

Bei Jugendlichen von 12-17 Jahren wird gemäß der Fachinformation von Budesonid in Kombination mit Formoterol (z.B. Bufori Easyhaler 320 Mikrogramm/9 Mikrogramm pro Inhalation Pulver zur Inhalation) [23] und NVL [1] die Tagesdosis in Höhe von 640 µg/18 µg auf zwei Gaben täglich aufgeteilt. Dies entspricht einer Gabe von 2-mal täglich 320 µg/9 µg (2-mal täglich 1 Inhalation). Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in von 233.600 µg/6.570 µg bzw. 730 Inhalationen. Eine Packung Bufori Easyhaler 320 µg/9 µg/Dosis 3 x 60 ED (PZN 12484279) enthält 180 ED. Pro Jahr werden folglich 4,06 Packungen benötigt.

- Packungen pro Jahr: 4,06 (730 ED/180 ED).

Bei Erwachsenen wird gemäß der Fachinformation von Budesonid in Kombination mit Formoterol (z.B. Bufori Easyhaler 320 Mikrogramm/9 Mikrogramm pro Inhalation Pulver zur Inhalation) [23] und NVL [1] die Untergrenze der Tagesdosis in Höhe von 640 µg/18 µg auf zwei Gaben täglich aufgeteilt. Dies entspricht einer Gabe von 2-mal täglich 320 µg/9 µg (2-mal täglich 1 Inhalation). Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in von 233.600 µg/6.570 µg bzw. 730 Inhalationen. Eine Packung Bufori Easyhaler 320 µg/9 µg/Dosis 3 x 60 ED (PZN 12484279) enthält 180 ED. Pro Jahr werden folglich 4,06 Packungen benötigt.

- Untergrenze Packungen pro Jahr: 4,06 (730 ED/180 ED).

Bei Erwachsenen wird gemäß der Fachinformation von Budesonid in Kombination mit Formoterol (z.B. Bufori Easyhaler 320 Mikrogramm/9 Mikrogramm pro Inhalation Pulver zur Inhalation) [23] und NVL [1] die Obergrenze der Tagesdosis in Höhe von 1.280 µg/36 µg auf zwei Gaben täglich aufgeteilt. Dies entspricht einer Gabe von 2-mal täglich 640 µg/18 µg (2-mal täglich 2 Inhalationen à 320 µg/9 µg). Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in von 467.200 µg/13.140 µg bzw. 1.460 Inhalationen. Eine Packung Bufori Easyhaler 320 µg/9 µg/Dosis 3 x 60 ED (PZN 12484279) enthält 180 ED. Pro Jahr werden folglich 8,11 Packungen benötigt.

- Obergrenze Packungen pro Jahr: 8,11 (1.460 ED/180 ED).

Fluticason/Formoterol

Bei Jugendlichen von 12-17 Jahren wird gemäß der Fachinformation von Fluticason in Kombination mit Formoterol (z.B. flutiform® 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension und flutiform® 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension) [24, 25] und NVL [1] die Tagesdosis in Höhe von 500 µg/20 µg auf zwei Gaben täglich aufgeteilt. Dies entspricht einer Gabe von 2-mal täglich 250 µg/10 µg (2-mal täglich 2 Inhalationen à 125 µg/5 µg). Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in von 182.500 µg/7.300 µg bzw. 1.460 Inhalationen. Eine Packung flutiform® 125 µg/ 5 µg 3 x 120 Hub Dosieraerosol 3 x 120 ED (PZN 9101487) enthält 360 ED. Pro Jahr werden folglich 4,06 Packungen benötigt.

- Packungen pro Jahr: 4,06 (1.460 ED/360 ED).

Bei Erwachsenen wird gemäß der Fachinformation von Fluticason in Kombination mit Formoterol (z.B. flutiform® 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension und flutiform® 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension) [24, 25] und NVL [1] die Untergrenze der Tagesdosis in Höhe von 500 µg/20 µg auf zwei Gaben täglich aufgeteilt. Dies entspricht einer Gabe von 2-mal täglich 250 µg/10 µg (2-mal täglich 2 Inhalationen à 125 µg/5 µg). Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in von 182.500 µg/7.300 µg bzw. 1.460 Inhalationen. Eine Packung flutiform® 125 µg/ 5 µg 3 x 120 Hub Dosieraerosol 3 x 120 ED (PZN 9101487) enthält 360 ED. Pro Jahr werden folglich 4,06 Packungen benötigt.

- Untergrenze Packungen pro Jahr: 4,06 (1.460 ED/360 ED).

Bei Erwachsenen wird gemäß der Fachinformation von Fluticason in Kombination mit Formoterol (z.B. flutiform[®] 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension und flutiform[®] 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension) [24, 25] und NVL [1] die Obergrenze der Tagesdosis in Höhe von 1.000 µg/40 µg auf zwei Gaben täglich aufgeteilt. Dies entspricht einer Gabe von 2-mal täglich 500 µg/20 µg (2-mal täglich 2 Inhalationen à 250 µg/10 µg). Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in von 365.000 µg/14.600 µg bzw. 1.460 Inhalationen. Eine Packung flutiform[®] 250 µg/10 µg 3 x 120 Hub Dosieraerosol 3 x 120 ED (PZN 9101501) enthält 360 ED. Pro Jahr werden folglich 4,06 Packungen benötigt.

- Obergrenze Packungen pro Jahr: 4,06 (1.460 ED/360 ED).

Fluticason/Salmeterol

Gemäß der Fachinformation von Fluticason in Kombination mit Salmeterol (z.B. Viani Diskus) [9] und NVL [1] wird die Tagesdosis in Höhe von 1.000 µg/100 µg auf zwei Gaben täglich aufgeteilt. Dies entspricht einer Gabe von 2-mal täglich 500 µg/50 µg (2-mal täglich 1 Inhalation). Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 365.000 µg/36.500 µg bzw. 730 Inhalationen. Eine Packung Viani[®] forte 50 µg/500 µg Diskus Inhalationspulver 3 x 60 ED (PZN 3180818) enthält 180 ED. Pro Jahr werden folglich 4,06 Packungen benötigt.

- Packungen pro Jahr: 4,06 (730 ED/180 ED).

Fluticason/Vilanterol

Gemäß der Fachinformation von Fluticason in Kombination mit Vilanterol (z.B. Relvar Ellipta 184 Mikrogramm/22 Mikrogramm Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation) [26] und NVL [1] wird die Tagesdosis in Höhe von 200 µg/50 µg 1-mal täglich verabreicht (1 Inhalation). Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in von 73.000 µg/9.125 µg bzw. 365 Inhalationen. Eine Packung Relvar Ellipta 184 µg/22 µg Inhalationspulver 3 x 30 ED (PZN 2360754) enthält 90 ED. Pro Jahr werden folglich 4,06 Packungen benötigt.

- Packungen pro Jahr: 4,06 (365 ED/90 ED).

Indacaterol/Mometason

Gemäß der Fachinformation von Indacaterol in Kombination mit Mometason (z.B. Ateectura[®] Breezhaler[®] 125 Mikrogramm/ 260 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation) [27] und NVL [1] wird die Tagesdosis in Höhe von 150 µg/320 µg 1-mal täglich verabreicht (1 Inhalation). Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in von 54.750 µg/116.800 µg bzw. 365 Inhalationen. Eine Packung Ateectura[®] Breezhaler[®] 125 µg/260 µg Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation 90 ED (PZN 16384988) enthält 90 ED. Pro Jahr werden folglich 4,06 Packungen benötigt.

- Packungen pro Jahr: 4,06 (365 ED/90 ED).

Langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist (LAMA)

Gemäß der Fachinformation von Tiotropium (z.B. Spiriva® Respimat®) wird die Tagesdosis in Höhe von 5 µg 1-mal täglich auf 2 Inhalationen aufgeteilt [10]. Dies entspricht einer Gabe von 2-mal täglich 2,5 µg (1-mal täglich 2 Inhalationen). Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in von 1.825 µg bzw. 730 Inhalationen. Eine Packung Spiriva® Respimat® 2,5 µg Lösung zur Inhalation wiederverwendbar (PZN 13832788) enthält 180 ED. Pro Jahr werden folglich 4,06 Packungen benötigt.

- Packungen pro Jahr: 4,06 (730 ED/180 ED).

Hochdosierte ICS in fixer Kombination mit langwirksamen Beta-Agonisten und langwirksamen Muskarinrezeptorantagonisten (ICS/LABA/LAMA)***Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium***

Gemäß der Fachinformation von Beclometason in Kombination mit Formoterol und Glycopyrronium (z.B. Trimbow® 87 Mikrogramm/5 Mikrogramm/9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung) liegen bislang keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium für Jugendlichen von 12-17 Jahren vor [28]. Aufgrund dessen wird die Kombination für Jugendliche von 12-17 Jahren nicht berücksichtigt.

Bei Erwachsenen wird gemäß der Fachinformation von Beclometason in Kombination mit Formoterol und Glycopyrronium (z.B. Trimbow® 87 Mikrogramm/5 Mikrogramm/9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung) [28] und NVL [1] die Untergrenze der Tagesdosis in Höhe von 400 µg/24 µg/40 µg auf zwei Gaben täglich aufgeteilt. Dies entspricht einer Gabe von 2-mal täglich 200 µg/12 µg/20 µg (2-mal täglich 2 Inhalationen à 100 µg/6 µg/10 µg). Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in von 146.000 µg/8.760 µg/14.600 µg bzw. 1.460 Inhalationen. Eine Packung Trimbow® 87 µg/5 µg/9 µg 120 Hub Druckgasinhalation 3 x 120 ED (PZN 12777395) enthält 360 ED. Pro Jahr werden folglich 4,06 Packungen benötigt.

- Untergrenze Packungen pro Jahr: 4,06 (1.460 ED/360 ED).

Bei Erwachsenen wird gemäß der Fachinformation von Beclometason in Kombination mit Formoterol und Glycopyrronium (z.B. Trimbow® 172 Mikrogramm/5 Mikrogramm/9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung) [28, 29] und NVL [1] die Obergrenze der Tagesdosis in Höhe von 800 µg/24 µg/40 µg auf zwei Gaben täglich aufgeteilt. Dies entspricht einer Gabe von 2-mal täglich 400 µg/12 µg/20 µg (2-mal täglich 2 Inhalationen à 200 µg/6 µg/10 µg). Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in von 292.000 µg/8.760 µg/14.600 µg bzw. 1.460 Inhalationen.

- Obergrenze Packungen pro Jahr: 4,06 (1.460 ED/360 ED).

Indacaterol/Glycopyrronium/Mometason

Gemäß der Fachinformation von Indacaterol in Kombination mit Glycopyrronium und Mometason (z.B. Enerzair® Breezhaler® 114 µg/46 µg/136 µg Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation) liegen bislang keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Indacaterol/Glycopyrronium/Mometason für Jugendliche von 12-17 Jahren vor [11]. Aufgrund dessen wird die Kombination für Jugendliche von 12-17 Jahren nicht berücksichtigt.

Gemäß der Fachinformation von Indacaterol in Kombination mit Glycopyrronium und Mometason (z.B. Enerzair® Breezhaler® 114 µg/46 µg/136 µg Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation) [11] und NVL [1] wird die Tagesdosis in Höhe von 150 µg/50 µg/160 µg 1-mal täglich verabreicht (1-mal täglich 1 Inhalation) [11]. Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in von 54.750 µg/18.250 µg/58.400 µg bzw. 365 Inhalationen. Eine Packung Enerzair® Breezhaler® 114 µg/46 µg/136 µg Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation (PZN 16385077) enthält 90 ED. Pro Jahr werden folglich 4,06 Packungen benötigt.

- Packungen pro Jahr: 4,06 (365 ED/90 ED).

Omalizumab

Gemäß Fachinformation von Omalizumab (Xolair® 150 mg Injektionslösung) wird eine Dosis von 150-600 mg 1-mal alle 4 Wochen oder alle 2 Wochen verabreicht (je Behandlungstag 1-4 Injektionslösungen à 150 mg) [4]. Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in von 1.950-15.660 mg. Eine Packung Xolair® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (PZN 09175149) enthält 10 Fertigspritzen. Pro Jahr werden folglich 1,30-10,44 Packungen benötigt.

- Packungen pro Jahr: 1,30 (1 Fertigspritze x 13,0)/10 Stück pro Packung.
- Packungen pro Jahr: 10,44 (4 Fertigspritzen x 26,1)/10 Stück pro Packung.

Mepolizumab

Gemäß Fachinformation von Mepolizumab (Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen/Nucala 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze) wird eine Dosis von 100 mg 1-mal alle 4 Wochen verabreicht (je Behandlungstag 1 Injektionslösung à 100 mg) [3]. Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in von 1.300 mg. Eine Packung Nucala 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (PZN 11329849) enthält 3 Fertigspritzen. Pro Jahr werden folglich 4,33 Packungen benötigt.

- Packungen pro Jahr: 4,33 (1 Fertigspritze x 13,0)/3 Stück pro Packung.

Reslizumab

Gemäß Fachinformation von Reslizumab (CINQAERO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) wird eine Dosis von 225 mg 1-mal alle 4 Wochen verabreicht (je Behandlungstag 2 Infusionslösungen à 100 mg und 1 Infusionslösung à 25 mg) [6]. Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in von 2.925 mg. Eine Packung CINQAERO 10 mg/ml 2 x 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (PZN 13827824) bzw. CINQAERO 10 mg/ml 2 x 25 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (PZN 13827818) enthält 2 Infusionslösungen. Pro Jahr werden folglich 13,0 Packungen der 100 mg Infusionslösung und 6,5 Packungen der 25 mg Infusionslösung benötigt.

- Packungen pro Jahr: 13,0 (2 Infusionslösungen à 100 mg x 13,0)/2 Stück pro Packung.
- Packungen pro Jahr: 6,5 (1 Infusionslösung à 25 mg x 13,0)/2 Stück pro Packung.

Benralizumab

Gemäß Fachinformation von Benralizumab (Fasenra® 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/Fasenra® 30 mg Injektionslösung in einem Fertigpen) wird eine Dosis von 30 mg 1-mal alle 8 Wochen verabreicht (je Behandlungstag 1 Injektionslösung à 30 mg) [2]. Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in von 195 mg. Eine Packung Fasenra® 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (PZN 13475325) enthält 1 Fertigspritze. Pro Jahr werden folglich 6,5 Packungen benötigt.

- Packungen pro Jahr: 6,5 (1 Fertigspritze x 6,5)/1 Stück pro Packung.

Dupilumab

Gemäß Fachinformation von Dupilumab (Dupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/Dupixent 200 mg Injektionslösung im Fertigpen bzw. Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen) wird eine Dosis von 200-300 mg 1-mal alle 2 Wochen verabreicht (je Behandlungstag 1 Injektionslösung à 200 mg bzw. 1 Injektionslösung à 300 mg) [5, 12]. Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in von 5.220-7.830 mg. Eine Packung Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze mit Sicherheitssystem (PZN 14350123) bzw. Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze mit Sicherheitssystem (PZN 12727291) enthält 6 Fertigspritzen. Pro Jahr werden folglich 4,35 Packungen der 200 mg Injektionslösung bzw. 4,35 Packungen der 300 mg Injektionslösung benötigt.

- Packungen pro Jahr: 4,35 (1 Fertigspritze à 200 mg x 26,1)/6 Stück pro Packung.
- Packungen pro Jahr: 4,35 (1 Fertigspritze à 300 mg x 26,1)/6 Stück pro Packung.

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Tezepelumab Tezspire® 210 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (PZN 17882079)	1.613,31	1.522,69 [1,77 ^b ; 88,85 ^d]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
<i>Hochdosierte inhalative Kortikosteroide (ICS)</i>		
Beclometason Ventolair® 250 µg 200 Hub Dosieraerosol 2 x 200 ED (PZN 0345644)	74,51 ^a	67,74 [1,77 ^b ; 5,00 ^c]
Budesonid Novopulmon® 400 µg Novolizer® Patrone 3 x 100 ED (PZN 6966117)	63,83 ^a	57,90 [1,77 ^b ; 4,16 ^c]
Ciclesonid Alvesco® 160 µg 120 Hub Druckgasinhalation 120 ED (PZN 3418958)	33,45 ^a	31,68 [1,77 ^b ; 0,00 ^c]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<i>Flutide mite 100 Diskus Einzeldosis Pulver zur Inhalation (PZN 00240388)</i>	23,21 ^a	20,01 [1,77 ^b ; 1,43 ^c]
Fluticason <i>FlutiHEXAL® 250 µg/Sprühstoß Dosieraerosol 2 x 120 ED (PZN 10099011)</i>	51,98 ^a	46,99 [1,77 ^b ; 3,22 ^c]
<i>Flutide forte 500 Diskus Pulver zur Inhalation 120 ED (PZN 0240402)</i>	45,52 ^a	41,04 [1,77 ^b ; 2,71 ^c]
Mometason <i>ASMANEX® Twisthaler® 400 µg 60 Hub Inhalationspulver 60 ED (PZN 2735510)</i>	26,53 ^a	24,76 [1,77 ^b ; 0,00 ^c]
<i>Langwirksame Beta-Agonisten (LABA)</i>		
Bambuterol <i>Bambec® Tabletten 10 mg 100 Stück (PZN 4424530)</i>	60,54 ^a	58,77 [1,77 ^b ; 0,00 ^c]
Clenbuterol <i>Spiropen® Tabletten 20 µg 100 Stück (PZN 1980325)</i>	35,68 ^a	33,91 [1,77 ^b ; 0,00 ^c]
Formoterol <i>Formatrix® 12 µg Novolizer® Patrone 3 x 60 ED (PZN 9617707)</i>	83,97 ^a	76,45 [1,77 ^b ; 5,75 ^c]
Salmeterol <i>Serevent Diskus 60 Einzeldosis Pulver zur Inhalation 50 µg 2 x 60 ED (PZN 8652498)</i>	66,32 ^a	56,60 [1,77 ^b ; 7,95 ^c]
<i>Hochdosierte ICS in fixer Kombination mit langwirksamen Beta-Agonisten (ICS/LABA)</i>		
Beclometason/Formoterol <i>KANTOS® 200 µg/6 µg 120 Hub Druckgasinhalation 2 x 120 ED (PZN 11374494)</i>	226,87 ^a	208,05 [1,77 ^b ; 17,05 ^c]
Budesonid/Formoterol <i>Bufofor Easyhaler 320 µg/9 µg/Dosis 3 x 60 ED (PZN 12484279)</i>	148,62 ^a	146,85 [1,77 ^b ; 0,00 ^c]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Fluticason/Formoterol <i>flutiform</i> [®] 125 µg/ 5 µg 3 x 120 Hub Dosieraerosol 3 x 120 ED (PZN 9101487)	106,91 ^a	105,14 [1,77 ^b ; 0,00 ^c]
<i>flutiform</i> [®] 250 µg/10 µg 3 x 120 Hub Dosieraerosol 3 x 120 ED (PZN 9101501)	183,61 ^a	181,84 [1,77 ^b ; 0,00 ^c]
Fluticason/Salmeterol <i>VIANI forte</i> 50 µg/500 µg Diskus Inhalationspulver 3 x 60 ED (PZN 03180818)	133,89 ^a	122,42 [1,77 ^b ; 9,70 ^c]
Fluticason/Vilanterol <i>Relvar Ellipta</i> 184 µg/22 µg Inhalationspulver ^e 3 x 30 ED (PZN 2360754)	137,39 ^a	125,65 [1,77 ^b ; 9,97 ^c]
Indacaterol/Mometason <i>Aectura</i> [®] <i>Breezhaler</i> [®] 125 µg/260 µg Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation ^f 90 ED (PZN 16384988)	149,64 ^a	147,87 [1,77 ^b ; 0,00 ^c]
<i>Langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist (LAMA)</i>		
Tiotropium <i>Spiriva</i> [®] <i>Respimat</i> [®] 2,5 µg Lösung zur Inhalation wiederverwendbar 3 x 60 ED (PZN 13832788)	197,83	185,73 [1,77 ^b ; 10,33 ^d]
<i>Hochdosierte ICS in fixer Kombination mit langwirksamen Beta-Agonisten und langwirksamen Muskarinrezeptorantagonisten (ICS/LABA/LAMA)</i>		
Beclometason/Formoterol/ Glycopyrronium <i>Trimbow</i> [®] 87 µg/5 µg/9 µg 120 Hub Druckgasinhalation ^g 3 x 120 ED (PZN 12777395)	268,49	252,48 [1,77 ^b ; 14,24 ^d]
<i>Trimbow</i> [®] 172 µg/5 µg/9 µg 120 Hub Druckgasinhalation ^h 3 x 120 ED (PZN 16868048)	268,49	252,48 [1,77 ^b ; 14,24 ^d]
Indacaterol/ Glycopyrronium/ Mometason <i>Energair</i> [®] <i>Breezhaler</i> [®] 114 µg/46 µg/136 µg Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation ⁱ (PZN 16385077)	268,90	267,13 [1,77 ^b ; 0,00]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<i>Weitere Biologika</i>		
Omalizumab <i>Xolair® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (PZN 09175149)</i>	5.173,05	4.879,14 [1,77 ^b ; 292,14 ^d]
Mepolizumab <i>Nucala 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung 3 Stück (PZN 11329849)</i>	3.731,89	3.730,12 [1,77 ^b ; 0,00]
Reslizumab <i>CINQAERO 10 mg/ml 2 x 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (PZN 13827824)</i>	1.180,99	1.114,46 [1,77 ^b ; 64,76 ^d]
CINQAERO 10 mg/ml 2 x 25 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (PZN 13827818)	303,72	285,76 [1,77 ^b ; 16,19 ^d]
Benralizumab <i>Fasenra® 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (PZN 13475325)</i>	2.606,22	2.458,90 [1,77 ^b ; 145,55 ^d]
Dupilumab <i>Dupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze mit Sicherheitssystem (PZN 14350123)</i>	4.337,25	4.091,07 [1,77 ^b ; 244,41 ^d]
Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze mit Sicherheitssystem (PZN 12727291)	4.337,25	4.091,07 [1,77 ^b ; 244,41 ^d]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<p>a: Festbetrag. b: Pflichtrabatt der Apotheke nach § 130 Abs. 1 SGB V. c: Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 3b SGB V. Gemäß G-BA Beschlüssen wird bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten der 10 % Abschlag auf den Herstellerabgabepreis auf Basis des Festbetrages berücksichtigt, unabhängig der Angaben in der Lauer-Taxe für das beispielhaft herangezogene Arzneimittel. Liegt für das Festbetragsarzneimittel ein Solitärstatus vor, wird der Herstellerrabatt gemäß Lauer-Taxe verwendet. d: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 SGB V. e: Gemäß Fachinformation enthält jede einzelne Inhalation eine abgegebene Dosis (die aus dem Mundstück abgegebene Dosis) von 184 Mikrogramm Fluticasonfuroat und 22 Mikrogramm Vilanterol (als Trifenat). Dies entspricht einer abgemessenen Dosis von 200 Mikrogramm Fluticasonfuroat und 25 Mikrogramm Vilanterol (als Trifenat) [26]. f: Gemäß Fachinformationen enthält jede Kapsel 150 µg Indacaterol (als Acetat) und 320 µg Mometasonfuroat. Jede abgegebene Dosis (d. h. die Dosis, die aus dem Mundstück des Inhalators abgegeben wird) enthält 125 µg Indacaterol (als Acetat) und 260 µg Mometasonfuroat [27]. g: Gemäß Fachinformation enthält jede abgegebene Dosis (die Dosis, die das Mundstück verlässt) 87 Mikrogramm Beclometasondipropionat, 5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat und 9 Mikrogramm Glycopyrronium (als 11 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid). Jede abgemessene Dosis (die Dosis, die das Ventil verlässt) enthält 100 Mikrogramm Beclometasondipropionat, 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat und 10 Mikrogramm Glycopyrronium (als 12,5 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid) [28]. h: Gemäß Fachinformation enthält jede abgegebene Dosis (die Dosis, die das Mundstück verlässt) 172 Mikrogramm Beclometasondipropionat, 5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat und 9 Mikrogramm Glycopyrronium (als 11 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid). Jede abgemessene Dosis (die Dosis, die das Ventil verlässt) enthält 200 Mikrogramm Beclometasondipropionat (beclometasone dipropionate), 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (formoterol fumarate dihydrate) und 10 Mikrogramm Glycopyrronium (glycopyrronium) (als 12,5 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid) [29]. i: Gemäß Fachinformation enthält jede abgegebene Dosis (d. h. die Dosis, die aus dem Mundstück des Inhalators abgegeben wird) 114 µg Indacaterol (als Acetat), 58 µg Glycopyrroniumbromid, entsprechend 46 µg Glycopyrronium und 136 µg Mometasonfuroat. Jede Kapsel enthält 150 µg Indacaterol (als Acetat), 63 µg Glycopyrroniumbromid, entsprechend 50 µg Glycopyrronium und 160 µg Mometasonfuroat [11]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [32].</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie Preise und Rabatte wurden, mit Ausnahme des zu bewertenden Arzneimittels, der Lauer-Taxe online (Stand: 01. September 2022) entnommen. Arzneimittel, die nicht in Vertrieb sind, nur für den Einsatz im Krankenhaus bestimmt sind und (re-)importierte Arzneimittel wurden nicht berücksichtigt.

Es wurden die Packungsgrößen gewählt, mit denen die Behandlung am wirtschaftlichsten durchgeführt werden kann. Im Fall von festbetragspflichtigen Arzneimitteln wurde exemplarisch ein Präparat herangezogen. Für die weitere Berechnung der Jahrestherapiekosten werden zusätzlich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro pro Einheit berechnet.

Die Angaben in Tabelle 3-16 stellen jeweils die Festbeträge inklusive 19% Mehrwertsteuer abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte dar. Sollten die Arzneimittel keiner Festbetragsgruppe zugeordnet sein sind die Apothekenverkaufspreise inklusive 19% Mehrwertsteuer abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte dargestellt. Sofern vorhanden, wurden folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte von dem jeweiligen Apothekenverkaufspreis abgezogen:

- Pflichtrabatt der Apotheke nach § 130 Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V (1,77 Euro Fixabzug).
- Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 3b SGB V (10% vom Herstellerabgabepreis).
- Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 SGB V (7% vom Herstellerabgabepreis).

Gemäß vorheriger G-BA Beschlüsse wurde bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten von Festbetragsarzneimitteln der 10 % Abschlag auf den Herstellerabgabepreis auf Basis des Festbetrages berücksichtigt, unabhängig der Angaben in der Lauer-Taxe. Liegt für das Festbetragsarzneimittel ein Solitärstatus vor, wird der Herstellerrabatt gemäß Lauer-Taxe berücksichtigt [30].

In den gelisteten Apothekenverkaufspreisen sind, sofern zutreffend, auf Basis der Nutzenbewertung verhandelte Erstattungsbeträge nach § 130b SGB V miteingerechnet. Auf Basis der Nutzenbewertung abgelöste Pflichtrabatte wurden in den Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte berücksichtigt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Tezepelumab wurde das Präparat Tezspire® 210 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (PZN 17882079) herangezogen. Der Apothekenverkaufspreis dieses Arzneimittels liegt bei 1.613,31 Euro. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel von 7% (88,85 Euro) des Herstellerabgabepreises (1.269,23 Euro) entstehen folgende Kosten zu Lasten der GKV.

- GKV-Kosten in Euro pro Packung: $1.613,31 - 88,85 - 1,77 = 1.522,69$.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Hochdosierte inhalative Kortikosteroide (ICS)

Beclometason

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Beclometason wurde beispielhaft das Präparat Ventolair® 250 µg 200 Hub Dosieraerosol 2 x 200 ED (PZN 0345644) herangezogen. Dieses Präparat fällt unter die Festbetragsgruppe Stufe 2 der Glucocorticoide, inhalativ oral, Gruppe 1 [33]. Der Festbetrag dieses Arzneimittels liegt bei 74,51 Euro. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V Abs. 3b für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel von 10% (5,00 Euro) des Herstellerabgabepreises auf Basis des Festbetrags (50,00 Euro) entstehen folgende Kosten zu Lasten der GKV.

- GKV-Kosten in Euro pro Packung: $74,51 - 1,77 - 5,00 = 67,74$.

Budesonid

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Budesonid wurde beispielhaft das Präparat Novopulmon® 400 µg Novolizer® Patrone 3 x 100 ED (PZN 6966117) herangezogen. Dieses Präparat fällt unter die Festbetragsgruppe Stufe 2 der Glucocorticoide, inhalativ oral, Gruppe 1 [33]. Der Festbetrag dieses Arzneimittels liegt bei 63,83 Euro. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V Abs. 3b für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel von 10% (4,16 Euro) des Herstellerabgabepreises auf Basis des Festbetrags (41,56 Euro) entstehen folgende Kosten zu Lasten der GKV.

- GKV-Kosten in Euro pro Packung: $63,83 - 1,77 - 4,16 = 57,90$.

Ciclesonid

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Ciclesonid wurde beispielhaft das Präparat Alvesco® 160 µg 120 Hub Druckgasinhalation 120 ED (PZN 3418958) herangezogen. Dieses Präparat fällt unter die Festbetragsgruppe Stufe 2 der Glucocorticoide, inhalativ oral, Gruppe 1 [33]. Der Festbetrag dieses Arzneimittels liegt bei 33,45 Euro. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro entstehen folgende Kosten zu Lasten der GKV. Da dieses Arzneimittel einen Solitärstatus besitzt werden für den Herstellerrabatt die Angaben gemäß Lauer-Taxe in Höhe von 0,00 Euro berücksichtigt.

- GKV-Kosten in Euro pro Packung: $33,45 - 1,77 = 31,68$.

Fluticason

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Fluticason wurde beispielhaft das Präparat Flutide mite 100 Diskus Einzeldosis Pulver zur Inhalation (PZN 00240388) herangezogen. Dieses Präparat fällt unter die Festbetragsgruppe Stufe 2 der Glucocorticoide, inhalativ oral, Gruppe 1 [33]. Der Festbetrag dieses Arzneimittels liegt bei 23,21 Euro. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro entstehen folgende Kosten zu Lasten der GKV. Da dieses Arzneimittel in dieser Wirkstärke einen Solitärstatus besitzt werden für den Herstellerrabatt die Angaben gemäß Lauer-Taxe in Höhe von 1,43 Euro berücksichtigt.

- GKV-Kosten in Euro pro Packung: $23,21 - 1,77 - 1,43 = 20,01$.

Zusätzlich wurde zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Fluticason beispielhaft das Präparat FlutiHEXAL® 250 µg/Sprühstoß Dosieraerosol 2 x 120 ED (PZN 10099011) herangezogen. Dieses Präparat fällt unter die Festbetragsgruppe Stufe 2 der Glucocorticoide, inhalativ oral, Gruppe 1 [33]. Der Festbetrag dieses Arzneimittels liegt bei 51,98 Euro. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V Abs. 3b für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel von 10% (3,22 Euro) des Herstellerabgabepreises auf Basis des Festbetrags (32,19 Euro) entstehen folgende Kosten zu Lasten der GKV.

- GKV-Kosten in Euro pro Packung: $51,98 - 1,77 - 3,22 = 46,99$.

Zusätzlich wurde zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Fluticason beispielhaft das Präparat Flutide® forte 500 Diskus Pulver zur Inhalation 120 ED (PZN 0240402) herangezogen. Dieses Präparat fällt unter die Festbetragsgruppe Stufe 2 der Glucocorticoide, inhalativ oral, Gruppe 1 [33]. Der Festbetrag dieses Arzneimittels liegt bei 45,52 Euro. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V Abs. 3b für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel von 10% (2,71 Euro) des Herstellerabgabepreises auf Basis des Festbetrags (27,08 Euro) entstehen folgende Kosten zu Lasten der GKV.

- GKV-Kosten in Euro pro Packung: $45,52 - 1,77 - 2,71 = 41,04$.

Mometason

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Mometason wurde beispielhaft das Präparat ASMANEX® Twisthaler® 400 µg 60 Hub Inhalationspulver 60 ED (PZN 2735510) herangezogen. Dieses Präparat fällt unter die Festbetragsgruppe Stufe 2 der Glucocorticoide, inhalativ oral, Gruppe 1 [33]. Der Festbetrag dieses Arzneimittels liegt bei 26,53 Euro. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro entstehen folgende Kosten zu Lasten der GKV. Da dieses Arzneimittel einen Solitärstatus besitzt werden für den Herstellerrabatt die Angaben gemäß Lauer-Taxe in Höhe von 0,00 Euro berücksichtigt.

- GKV-Kosten in Euro pro Packung: $26,53 - 1,77 = 24,76$.

Langwirksame Beta-Agonisten (LABA)

Bambuterol

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Bambuterol wurde beispielhaft das Präparat Bambec® Tabletten 10 mg 100 Stück (PZN 4424530) herangezogen. Dieses Präparat fällt unter die Festbetragsgruppe Stufe 2 der Beta 2-sympathomimetische Antiasthmatika, Gruppe 1 [33]. Der Festbetrag dieses Arzneimittels liegt bei 60,54 Euro. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro entstehen folgende Kosten zu Lasten der GKV. Da dieses Arzneimittel einen Solitärstatus besitzt werden für den Herstellerrabatt die Angaben gemäß Lauer-Taxe in Höhe von 0,00 Euro berücksichtigt.

- GKV-Kosten in Euro pro Packung: $60,54 - 1,77 = 58,77$.

Clenbuterol

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Clenbuterol wurde beispielhaft das Präparat Spiropent® Tabletten 20 µg 100 Stück (PZN 1980325) herangezogen. Dieses Präparat fällt unter die Festbetragsgruppe Stufe 2 der Beta 2-sympathomimetische Antiasthmatika, Gruppe 1 [33]. Der Festbetrag dieses Arzneimittels liegt bei 35,68 Euro. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro entstehen folgende Kosten zu Lasten der GKV. Da dieses Arzneimittel einen Solitärstatus besitzt werden für den Herstellerrabatt die Angaben gemäß Lauer-Taxe in Höhe von 0,00 Euro berücksichtigt.

- GKV-Kosten in Euro pro Packung: $35,68 - 1,77 = 33,91$.

Formoterol

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Formoterol wurde beispielhaft das Präparat Formatrix® 12 µg Novolizer® 3 x 60 ED Patrone (PZN 9617707) herangezogen. Dieses Präparat fällt unter die Festbetragsgruppe Stufe 2 der Beta 2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1 [33]. Der Festbetrag dieses Arzneimittels liegt bei 83,97 Euro. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V Abs. 3b für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel von 10% (5,75 Euro) des Herstellerabgabepreises auf Basis des Festbetrags (57,49 Euro) entstehen folgende Kosten zu Lasten der GKV.

- GKV-Kosten in Euro pro Packung: $83,97 - 1,77 - 5,75 = 76,45$.

Salmeterol

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Salmeterol wurde beispielhaft das Präparat Serevent Diskus 60 Einzeldosis Pulver zur Inhalation 50 µg 2 x 60 ED (PZN 8652498) herangezogen. Dieses Präparat fällt unter die Festbetragsgruppe Stufe 2 der Beta 2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1 [33]. Der Festbetrag dieses Arzneimittels liegt bei 66,32 Euro. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro entstehen folgende Kosten zu Lasten der GKV. Da dieses Arzneimittel einen Solitärstatus besitzt werden für den Herstellerrabatt die Angaben gemäß Lauer-Taxe in Höhe von 7,95 Euro berücksichtigt.

- GKV-Kosten in Euro pro Packung: $66,32 - 1,77 - 7,95 = 56,60$.

Hochdosierte ICS in fixer Kombination mit langwirksamen Beta-Agonisten (ICS/LABA)*Beclometason/Formoterol*

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Beclometason/Formoterol wurde beispielhaft das Präparat KANTOS[®] 200 µg/6 µg 120 Hub Druckgasinhalation 2 x 120 ED (PZN 11374494) herangezogen. Dieses Präparat fällt unter die Festbetragsgruppe Stufe 3 der Kombination von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta 2-Sympathomimetika, Gruppe 1 [33]. Der Festbetrag dieses Arzneimittels liegt bei 226,87 Euro. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V Abs. 3b für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel von 10% (17,05 Euro) des Herstellerabgabepreises auf Basis des Festbetrags (170,52 Euro) entstehen folgende Kosten zu Lasten der GKV.

- GKV-Kosten in Euro pro Packung: $226,87 - 1,77 - 17,05 = 208,05$.

Budesonid/Formoterol

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Budesonid/Formoterol wurde beispielhaft das Präparat Bufori Easyhaler 320 µg/9 µg/Dosis 3 x 60 ED (PZN 12484279) herangezogen. Dieses Präparat fällt unter die Festbetragsgruppe Stufe 3 der Kombination von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta 2-Sympathomimetika, Gruppe 1 [33]. Der Festbetrag dieses Arzneimittels liegt bei 148,62 Euro. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro entstehen folgende Kosten zu Lasten der GKV. Da dieses Arzneimittel einen Solitärstatus besitzt werden für den Herstellerrabatt die Angaben gemäß Lauer-Taxe in Höhe von 0,00 Euro berücksichtigt.

- GKV-Kosten in Euro pro Packung: $148,62 - 1,77 = 146,85$.

Fluticason/Formoterol

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Fluticason/Formoterol wurde beispielhaft das Präparat flutiform[®] 125 µg/ 5 µg 3 x 120 Hub Dosieraerosol 3 x 120 ED (PZN 9101487) herangezogen. Dieses Präparat fällt unter die Festbetragsgruppe Stufe 3 der Kombination von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta 2-Sympathomimetika, Gruppe 1 [33]. Der Festbetrag dieses Arzneimittels liegt bei 106,91 Euro. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro entstehen folgende Kosten zu Lasten der GKV. Da dieses Arzneimittel einen Solitärstatus besitzt werden für den Herstellerrabatt die Angaben gemäß Lauer-Taxe in Höhe von 0,00 Euro berücksichtigt.

- GKV-Kosten in Euro pro Packung: $106,91 - 1,77 = 105,14$.

Zusätzlich wurde zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Fluticason/Formoterol beispielhaft das Präparat flutiform® 250 µg/10 µg 120 Hub Dosieraerosol 3 x 120 ED (PZN 9101501) herangezogen. Dieses Präparat fällt unter die Festbetragsgruppe Stufe 3 der Kombination von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta 2-Sympathomimetika, Gruppe 1 [33]. Der Festbetrag dieses Arzneimittels liegt bei 183,61 Euro. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro entstehen folgende Kosten zu Lasten der GKV. Da dieses Arzneimittel einen Solitärstatus besitzt werden für den Herstellerrabatt die Angaben gemäß Lauer-Taxe in Höhe von 0,00 Euro berücksichtigt.

- GKV-Kosten in Euro pro Packung: $183,61 - 1,77 = 181,84$.

Fluticason/Salmeterol

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Fluticason/Salmeterol wurde beispielhaft das Präparat Viani® forte 50 µg/500 µg Diskus Inhalationspulver 3 x 60 ED (PZN 3180818) herangezogen. Dieses Präparat fällt unter die Festbetragsgruppe Stufe 3 der Kombination von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta 2-Sympathomimetika, Gruppe 1 [33]. Der Festbetrag dieses Arzneimittels liegt bei 133,89 Euro. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V Abs. 3b für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel von 10% (9,70 Euro) des Herstellerabgabepreises auf Basis des Festbetrags (96,98 Euro) entstehen folgende Kosten zu Lasten der GKV.

- GKV-Kosten in Euro pro Packung: $133,89 - 1,77 - 9,70 = 122,42$.

Fluticason/Vilanterol

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Fluticason/Vilanterol wurde beispielhaft das Präparat Relvar Ellipta 184 µg/22 µg Inhalationspulver 3 x 30 ED (PZN 2360754) herangezogen. Dieses Präparat fällt unter die Festbetragsgruppe Stufe 3 der Kombination von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta 2-Sympathomimetika, Gruppe 1 [33]. Der Festbetrag dieses Arzneimittels liegt bei 137,39 Euro. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V Abs. 3b für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel von 10% (9,97 Euro) des Herstellerabgabepreises auf Basis des Festbetrags (99,74 Euro) entstehen folgende Kosten zu Lasten der GKV.

- GKV-Kosten in Euro pro Packung: $137,39 - 1,77 - 9,97 = 125,65$.

Indacaterol/Mometason

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Indacaterol/Mometason wurde beispielhaft das Präparat Atecura[®] Breezhaler[®] 125 µg/260 µg Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation 90 ED (PZN 16384988) herangezogen. Dieses Präparat fällt unter die Festbetragsgruppe Stufe 3 der Kombination von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta 2-Sympathomimetika, Gruppe 1 [33]. Der Festbetrag dieses Arzneimittels liegt bei 149,64 Euro. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro entstehen folgende Kosten zu Lasten der GKV. Da dieses Arzneimittel einen Solitärstatus besitzt werden für den Herstellerrabatt die Angaben gemäß Lauer-Taxe in Höhe von 0,00 Euro berücksichtigt.

- GKV-Kosten in Euro pro Packung: $149,64 - 1,77 = 147,87$.

Langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist (LAMA)

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten der LAMA wurde das Präparat Spiriva[®] Respiamat[®] 2,5 µg Lösung zur Inhalation wiederverwendbar 3 x 60 ED (PZN 13832788) mit dem Wirkstoff Tiotropium herangezogen. Der Apothekenverkaufspreis dieses Arzneimittels liegt bei 197,83 Euro. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel von 7% (10,33 Euro) des Herstellerabgabepreises (147,54 Euro) entstehen folgende Kosten zu Lasten der GKV.

- GKV-Kosten in Euro pro Packung: $197,83 - 1,77 - 10,33 = 185,73$.

*Hochdosierte ICS in fixer Kombination mit langwirksamen Beta-Agonisten und langwirksamen Muskarinrezeptorantagonisten (ICS/LABA/LAMA)**Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium*

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium wurde das Präparat Trimbow[®] 87 µg/5 µg/9 µg 120 Hub Druckgasinhalation 3 x 120 ED (PZN 12777395) herangezogen. Der Apothekenverkaufspreis dieses Arzneimittels liegt bei 268,49 Euro. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel von 7% (14,24 Euro) des Herstellerabgabepreises (203,43 Euro) entstehen folgende Kosten zu Lasten der GKV.

- GKV-Kosten in Euro pro Packung: $268,49 - 1,77 - 14,24 = 252,48$.

Zusätzlich zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium wurde das Präparat Trimbow[®] 172 µg/5 µg/9 µg 120 Hub Druckgasinhalation 3 x 120 ED (PZN 16868048) herangezogen. Der Apothekenverkaufspreis dieses Arzneimittels liegt bei 268,49 Euro. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel von 7% (14,24 Euro) des Herstellerabgabepreises (203,43 Euro) entstehen folgende Kosten zu Lasten der GKV.

- GKV-Kosten in Euro pro Packung: $268,49 - 1,77 - 14,24 = 252,48$.

Indacaterol/Glycopyrronium/Mometason

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Indacaterol/Glycopyrronium/Mometason wurde das Präparat Enerzair[®] Breezhaler[®] 114 µg/46 µg/136 µg Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation (PZN 16385077) herangezogen. Der Apothekenverkaufspreis dieses Arzneimittels liegt bei 268,90 Euro. Gemäß Lauer-Taxe fällt für dieses Arzneimittel kein Herstellerrabatt an. Der Herstellerabgabepreises liegt bei 203,76 Euro. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro entstehen folgende Kosten zu Lasten der GKV.

- GKV-Kosten in Euro pro Packung: $268,90 - 1,77 = 267,13$.

Omalizumab

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Omalizumab wurde das Präparat Xolair[®] 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (PZN 09175149) herangezogen. Der Apothekenverkaufspreis dieses Arzneimittels liegt bei 5.173,05 Euro. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel von 7% (292,14 Euro) des Herstellerabgabepreises (4.173,48 Euro) entstehen folgende Kosten zu Lasten der GKV.

- GKV-Kosten in Euro pro Packung: $5.173,05 - 292,14 - 1,77 = 4.879,14$.

Mepolizumab

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Mepolizumab wurde das Präparat Nucala 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung 3 Stück (PZN 11329849) herangezogen. Der Apothekenverkaufspreis dieses Arzneimittels liegt bei 3.731,89 Euro. Gemäß Lauer-Taxe fällt für dieses Arzneimittel kein Herstellerrabatt an. Der Herstellerabgabepreises liegt bei 2.997,69 Euro. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro entstehen folgende Kosten zu Lasten der GKV.

- GKV-Kosten in Euro pro Packung: $3.731,89 - 1,77 = 3.730,12$.

Reslizumab

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Reslizumab wurde das Präparat CINQAERO 10 mg/ml 2 x 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (PZN 13827824) herangezogen. Der Apothekenverkaufspreis dieses Arzneimittels liegt bei 1.180,99 Euro. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel von 7% (64,76 Euro) des Herstellerabgabepreises (925,18 Euro) entstehen folgende Kosten zu Lasten der GKV.

- GKV-Kosten in Euro pro Packung: $1.180,99 - 64,76 - 1,77 = 1.114,46$.

Weiterhin wurde zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Reslizumab das Präparat CINQAERO 10 mg/ml 2 x 25 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (PZN 13827818) herangezogen. Der Apothekenverkaufspreis dieses Arzneimittels liegt bei 303,72 Euro. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel von 7% (16,19 Euro) des Herstellerabgabepreises (231,30 Euro) entstehen folgende Kosten zu Lasten der GKV.

- GKV-Kosten in Euro pro Packung: $303,72 - 16,19 - 1,77 = 285,76$.

Benralizumab

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Benralizumab wurde das Präparat Fasenra® 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (PZN 13475325) herangezogen. Der Apothekenverkaufspreis dieses Arzneimittels liegt bei 2.606,22 Euro. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel von 7% (145,55 Euro) des Herstellerabgabepreises (2.079,31 Euro) entstehen folgende Kosten zu Lasten der GKV.

- GKV-Kosten in Euro pro Packung: $2.606,22 - 145,55 - 1,77 = 2.458,90$.

Dupilumab

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Dupilumab wurde das Präparat Dupixent 200 mg Lösung in einer Fertigspritze mit Sicherheitssystem (PZN 14350123) herangezogen. Der Apothekenverkaufspreis dieses Arzneimittels liegt bei 4.337,25 Euro. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel von 7% (244,41 Euro) des Herstellerabgabepreises (3.491,59 Euro) entstehen folgende Kosten zu Lasten der GKV.

- GKV-Kosten in Euro pro Packung: $4.337,25 - 244,41 - 1,77 = 4.091,07$.

Weiterhin wurde zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Dupilumab das Präparat Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze mit Sicherheitssystem (PZN 12727291) herangezogen. Der Apothekenverkaufspreis dieses Arzneimittels liegt bei 4.337,25 Euro. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel von 7% (244,41 Euro) des Herstellerabgabepreises (3.491,59 Euro) entstehen folgende Kosten zu Lasten der GKV.

- GKV-Kosten in Euro pro Packung: $4.337,25 - 244,41 - 1,77 = 4.091,07$.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tezepelumab	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Hochdosierte inhalative Kortikosteroide (ICS)</i>				
Beclometason	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
Budesonid	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Ciclesonid	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
Fluticason	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
Mometason	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
<i>Langwirksame Beta-Agonisten (LABA)</i>				
Bambuterol	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
Clenbuterol	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
Formoterol	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
Salmeterol	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
<i>Hochdosierte ICS in fixer Kombination mit langwirksamen Beta-Agonisten (ICS/LABA)</i>				
Beclometason/Formoterol	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
Budesonid/Formoterol	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
Fluticason/Formoterol	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
Fluticason/Salmeterol	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
Fluticason/Vilanterol	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
Indacaterol/Mometason	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
<i>Langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist (LAMA)</i>				
Tiotropium	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
<i>Hochdosierte ICS in fixer Kombination mit langwirksamen Beta-Agonisten und langwirksamen Muskarinrezeptorantagonisten (ICS/LABA/LAMA)</i>				
Beclometason/Formoterol/ Glycopyrronium	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
Indacaterol Glycopyrronium/ Mometason	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<i>Weitere Biologika</i>				
Omalizumab	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
Mepolizumab	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
Reslizumab	Gesamte Zielpopulation	Zuschlag für die Herstellung einer Parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	13,0
Benralizumab	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
Dupilumab	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-	-
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [1-29, 34-36].				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß G-BA werden „nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhangstehende Kosten“ berücksichtigt. Nicht aufgeführt werden zusätzlich notwendige GKV-Leistungen „die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen“ [35, 36].

Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen gemäß Fachinformationen keine regelhaften Unterschiede in Bezug auf zusätzlich notwendige GKV-Leistungen [2-29]. Folglich wurden keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt.

Gemäß G-BA werden jedoch Zuschläge für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) näherungsweise in die Berechnung der Jahrestherapiekosten mit einbezogen. Diese sonstigen Kosten fallen je Herstellung einer applikationsfertigen Lösung von Reslizumab an [35, 36].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zuschlag für die Herstellung einer Parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [34].	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) fallen Zuschläge für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71,00 Euro pro applikationsfertiger Einheit an [34].

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Tezepelumab	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Hochdosierte inhalative Kortikosteroide (ICS)</i>			
Beclometason	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-
Budesonid	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-
Ciclesonid	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-
Fluticason	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-
Mometason	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-
<i>Langwirksame Beta-Agonisten (LABA)</i>			
Bambuterol	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-
Clenbuterol	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-
Formoterol	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-
Salmeterol	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-
<i>Hochdosierte ICS in fixer Kombination mit langwirksamen Beta-Agonisten (ICS/LABA)</i>			
Beclometason/Formoterol	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-
Budesonid/Formoterol	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-
Fluticason/Formoterol	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-
Fluticason/Salmeterol	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-
Fluticason/Vilanterol	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-
Indacaterol/Mometason	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<i>Langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist (LAMA)</i>			
Tiotropium	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-
<i>Hochdosierte ICS in fixer Kombination mit langwirksamen Beta-Agonisten und langwirksamen Muskarinrezeptorantagonisten (ICS/LABA/LAMA)</i>			
Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-
Indacaterol/Glycopyrronium/Mometason	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-
<i>Weitere Biologika</i>			
Omalizumab	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-
Mepolizumab	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-
Reslizumab	Gesamte Zielpopulation	Zuschlag für die Herstellung einer Parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	923,00 [13,0 x 71,00]
Benralizumab	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-
Dupilumab	Gesamte Zielpopulation	Nicht zutreffend	-
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [34].			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tezepelumab	Gesamte Zielpopulation	19.794,97	-	-	19.794,97
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Hochdosierte inhalative Kortikosteroide (ICS)</i>					
Beclometason	Gesamte Zielpopulation	247,25	-	-	247,25
Budesonid	Gesamte Zielpopulation	140,89	-	-	140,89
Ciclesonid	Gesamte Zielpopulation	<i>Jugendliche 12-17 Jahre</i>			
		96,36	-	-	96,36
		<i>Erwachsene</i>			
		96,36	-	-	96,36
Fluticason	Gesamte Zielpopulation	<i>Jugendliche 12-17 Jahre</i>			
		121,73	-	-	121,73
		<i>Erwachsene</i>			
		142,93	-	-	142,93
Mometason	Gesamte Zielpopulation	249,66	-	-	249,66
		301,25	-	-	301,25

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<i>Langwirksame Beta-Agonisten (LABA)</i>					
Bambuterol	Gesamte Zielpopulation	214,51	-	-	214,51
		429,02	-	-	429,02
Clenbuterol	Gesamte Zielpopulation	123,77	-	-	123,77
		247,54	-	-	247,54
Formoterol	Gesamte Zielpopulation	<i>Jugendliche 12-17 Jahr</i>			
		310,05	-	-	310,05
		<i>Erwachsene</i>			
		310,05	-	-	310,05
Salmeterol	Gesamte Zielpopulation	<i>Jugendliche 12-17 Jahre</i>			
		344,32	-	-	344,32
		<i>Erwachsene</i>			
		344,32	-	-	344,32
		688,63	-	-	688,63
		<i>Hochdosierte ICS in fixer Kombination mit langwirksamen Beta-Agonisten (ICS/LABA)</i>			
Beclometason/ Formoterol	Gesamte Zielpopulation	1.265,64	-	-	1.265,64
Budesonid/ Formoterol	Gesamte Zielpopulation	<i>Jugendliche 12-17 Jahre</i>			
		595,56	-	-	595,56
		<i>Erwachsene</i>			
		595,56	-	-	595,56
		1.191,12	-	-	1.191,12
		<i>Fluticason/ Formoterol</i>			
Fluticason/ Formoterol	Gesamte Zielpopulation	<i>Jugendliche 12-17 Jahre</i>			
		426,40	-	-	426,40
		<i>Erwachsene</i>			
		426,40	-	-	426,40
		737,46	-	-	737,46

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Fluticason/Salmeterol	Gesamte Zielpopulation	496,48	-	-	496,48
Fluticason/Vilanterol	Gesamte Zielpopulation	509,58	-	-	509,58
Indacaterol/Mometason	Gesamte Zielpopulation	599,70	-	-	599,70
<i>Langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist (LAMA)</i>					
Tiotropium	Gesamte Zielpopulation	753,24	-	-	753,24
<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 ^a	-	-	1.023,95 ^a
Indacaterol/Glycopyrronium/Mometason	Gesamte Zielpopulation	1.083,36	-	-	1.083,36
<i>Weitere Biologika</i>					
Omalizumab	Gesamte Zielpopulation	6.342,88	-	-	6.342,88
		50.938,22	-	-	50.938,22
Mepolizumab	Gesamte Zielpopulation	16.163,85	-	-	16.163,85
Reslizumab	Gesamte Zielpopulation	16.345,42	-	923,00	17.268,42
Benralizumab	Gesamte Zielpopulation	15.982,85	-	-	15.982,85
Dupilumab	Gesamte Zielpopulation	17.796,15 ^b	-	-	17.796,15 ^b
<p>a: Die Kosten für die beiden Dosierungen von Beclometason/Formoterol/Glypyrronium belaufen sich auf dieselben Jahrestherapiekosten.</p> <p>b: Die Kosten für die beiden Dosierungen von Dupilumab belaufen sich auf dieselben Jahrestherapiekosten.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: [2-28, 37].</p>					

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde jeweils anhand des Verbrauchs der Arzneimittel die Anzahl an benötigten Packungen pro Jahr ermittelt (Abschnitt 3.3.2). Dargestellt sind die Werte auf 2 Nachkommastellen genau wobei die Berechnung auf exakten Werten basiert. Anschließend wurde die Anzahl an Packungen mit den Kosten der Packung nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte multipliziert (Abschnitt 3.3.3). Bei dieser Berechnung werden außerdem zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie sonstige GKV-Leistungen berücksichtigt. Es ergeben sich jedoch, abgesehen von Reslizumab, keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und keine sonstigen GKV-Leistungen für die im Folgenden dargestellten Therapien.

Zu bewertendes Arzneimittel

Es werden 13,0 [(1 Fertigspritze x 13,0)/1 Stück pro Packung] Packungen mit dem Wirkstoff Tezepelumab pro Jahr benötigt. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte liegen bei 1.522,69 Euro.

- Jahrestherapiekosten in Euro: $(13,0/1) \times 1.522,69 = 19.794,97$.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Hochdosierte inhalative Kortikosteroide (ICS)

Beclometason

Es werden 3,65 (1.460 ED/400 ED) Packungen mit dem Wirkstoff Beclometason pro Jahr benötigt. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte liegen bei 67,74 Euro.

- Jahrestherapiekosten in Euro: $(1.460/400) \times 67,74 = 247,25$.

Budesonid

Es werden 2,43 (730 ED/300 ED) Packungen mit dem Wirkstoff Budesonid pro Jahr benötigt. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte liegen bei 57,90 Euro.

- Jahrestherapiekosten in Euro: $(730/300) \times 57,90 = 140,89$.

Ciclesonid

Es werden in der Untergrenze 3,04 (365 ED/120 ED) Packungen mit dem Wirkstoff Ciclesonid pro Jahr benötigt. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte liegen bei 31,68 Euro.

- Jahrestherapiekosten in Euro: $(365/120) \times 31,68 = 96,36$.

Es werden in der Obergrenze 6,08 (730 ED/120 ED) Packungen mit dem Wirkstoff Ciclesonid pro Jahr benötigt. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte liegen bei 31,68 Euro.

- Jahrestherapiekosten in Euro: $(730/120) \times 31,68 = 192,72$

Fluticason

Es werden für die Behandlung der Jugendlichen 6,08 (730 ED/120 ED) Packungen mit dem Wirkstoff Fluticason pro Jahr benötigt. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte liegen bei 20,01 Euro.

- Jahrestherapiekosten in Euro: $(730/120) \times 20,01 = 121,73$.

Es werden in der Untergrenze 3,04 (730 ED/240 ED) Packungen mit dem Wirkstoff Fluticason pro Jahr benötigt. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte liegen bei 46,99 Euro.

- Jahrestherapiekosten in Euro: $(730/240) \times 46,99 = 142,93$.

Es werden in der Obergrenze 6,08 (730 ED/120 ED) Packungen mit dem Wirkstoff Fluticason pro Jahr benötigt. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte liegen bei 41,04 Euro.

- Jahrestherapiekosten in Euro: $(730/120) \times 41,04 = 249,66$

Mometason

Es werden 12,17 (730 ED/60 ED) Packungen mit dem Wirkstoff Mometason pro Jahr benötigt. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte liegen bei 24,76 Euro.

- Jahrestherapiekosten in Euro: $(730/60) \times 24,76 = 301,25$.

Langwirksame Beta-Agonisten (LABA)

Bambuterol

Es werden in der Untergrenze 3,65 (365 ED/100 ED) Packungen mit dem Wirkstoff Bambuterol pro Jahr benötigt. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte liegen bei 58,77 Euro.

- Jahrestherapiekosten in Euro: $(365/100) \times 58,77 = 214,51$.

Es werden in der Obergrenze 7,30 (730 ED/100 ED) Packungen mit dem Wirkstoff Bambuterol pro Jahr benötigt. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte liegen bei 58,77 Euro.

- Jahrestherapiekosten in Euro: $(730/100) \times 58,77 = 429,02$.

Clenbuterol

Es werden in der Untergrenze 3,65 [(730 x 0,5 ED)/100 ED] Packungen mit dem Wirkstoff Clenbuterol pro Jahr benötigt. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte liegen bei 33,91 Euro.

- Jahrestherapiekosten in Euro: $[(730 \times 0,5)/100] \times 33,91 = 123,77$.

Es werden in der Obergrenze 7,30 (730 ED/100 ED) Packungen mit dem Wirkstoff Clenbuterol pro Jahr benötigt. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte liegen bei 33,91 Euro.

- Jahrestherapiekosten in Euro: $(730/100) \times 33,91 = 247,54$.

Formoterol

Es werden in der Untergrenze 4,06 (730 ED/180 ED) Packungen mit dem Wirkstoff Formoterol pro Jahr benötigt. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte liegen bei 76,45 Euro.

- Jahrestherapiekosten in Euro: $(730/180) \times 76,45 = 310,05$.

Es werden in der Obergrenze 8,11 (1.460 ED/180 ED) Packungen mit dem Wirkstoff Formoterol pro Jahr benötigt. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte liegen bei 76,45 Euro.

- Jahrestherapiekosten in Euro: $(1.460/180) \times 76,45 = 620,09$.

Salmeterol

Es werden in der Untergrenze 6,08 (730 ED/120 ED) Packungen mit dem Wirkstoff Salmeterol pro Jahr benötigt. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte liegen bei 56,60 Euro.

- Jahrestherapiekosten in Euro: $(730/120) \times 56,60 = 344,32$.

Es werden in der Obergrenze 12,17 (1.460 ED/120 ED) Packungen mit dem Wirkstoff Salmeterol pro Jahr benötigt. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte liegen bei 56,60 Euro.

- Jahrestherapiekosten in Euro: $(1.460/120) \times 56,60 = 688,63$.

Hochdosierte ICS in fixer Kombination mit langwirksamen Beta-Agonisten (ICS/LABA)

Beclometason/Formoterol

Es werden 6,08 (1.460 ED/240 ED) Packungen mit der Wirkstoffkombination Beclometason/Formoterol pro Jahr benötigt. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte liegen bei 208,05 Euro.

- Jahrestherapiekosten in Euro: $(1.460/240) \times 208,05 = 1.265,64$

Budesonid/Formoterol

Es werden in der Untergrenze 4,06 (730 ED/180 ED) Packungen mit der Wirkstoffkombination Budesonid/Formoterol pro Jahr benötigt. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte liegen bei 146,85 Euro.

- Jahrestherapiekosten in Euro: $(730/180) \times 146,85 = 595,56$.

Es werden in der Obergrenze 8,11 (1.460 ED/180 ED) Packungen mit der Wirkstoffkombination Budesonid/Formoterol pro Jahr benötigt. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte liegen bei 146,85 Euro.

- Jahrestherapiekosten in Euro: $(1.460/180) \times 146,85 = 1.191,12$.

Fluticason/Formoterol

Es werden in der Untergrenze 4,06 (1.460 ED/360 ED) Packungen mit der Wirkstoffkombination Fluticason/Formoterol (125 µg/5 µg) pro Jahr benötigt. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte liegen bei 105,14 Euro.

- Jahrestherapiekosten in Euro: $(1.460/360) \times 105,14 = 426,40$.

Es werden in der Obergrenze 4,06 (1.460 ED/360 ED) Packungen mit der Wirkstoffkombination Fluticason/Formoterol (250 µg/10 µg) pro Jahr benötigt. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte liegen bei 181,84 Euro.

- Jahrestherapiekosten in Euro: $(1.460/360) \times 181,84 = 737,46$.

Fluticason/Salmeterol

Es werden 4,06 (730 ED/180 ED) Packungen mit der Wirkstoffkombination Fluticason/Salmeterol pro Jahr benötigt. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte liegen bei 122,42 Euro.

- Jahrestherapiekosten in Euro: $(730/180) \times 122,42 = 496,48$.

Fluticason/Vilanterol

Es werden 4,06 (365 ED/90 ED) Packungen mit der Wirkstoffkombination Fluticason/Vilanterol pro Jahr benötigt. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte liegen bei 125,65 Euro.

- Jahrestherapiekosten in Euro: $(365/90) \times 125,65 = 509,58$.

Indacaterol/Mometason

Es werden 4,06 (365 ED/90 ED) Packungen mit der Wirkstoffkombination Indacaterol/Mometason pro Jahr benötigt. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte liegen bei 147,87 Euro.

- Jahrestherapiekosten in Euro: $(365/90) \times 147,87 = 599,70$.

Langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist (LAMA)

Es werden 4,06 (730 ED/180 ED) Packungen mit dem Wirkstoff Tiotropium pro Jahr benötigt. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte liegen bei 185,73 Euro.

- Jahrestherapiekosten in Euro: $(730/180) \times 185,73 = 753,24$.

Hochdosierte ICS in fixer Kombination mit langwirksamen Beta-Agonisten und langwirksamen Muskarinrezeptorantagonisten (ICS/LABA/LAMA)***Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium***

Es werden in der Untergrenze 4,06 (1.460 ED/360 ED) Packungen mit der Wirkstoffkombination Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium (87 µg/5 µg/9 µg) pro Jahr benötigt. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte liegen bei 252,48 Euro.

- Jahrestherapiekosten in Euro: $(1.460/360) \times 252,48 = 1.023,95$.

Es werden in der Obergrenze 4,06 (1.460 ED/360 ED) Packungen mit der Wirkstoffkombination Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium (172 µg/5 µg/9 µg) pro Jahr benötigt. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte liegen bei 252,48 Euro.

- Jahrestherapiekosten in Euro: $(1.460/360) \times 252,48 = 1.023,95$.

Indacaterol/Glycopyrronium/Mometason

Es werden 4,06 (365 ED/90 ED) Packungen mit der Wirkstoffkombination Indacaterol/Glycopyrronium/Mometason pro Jahr benötigt. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte liegen bei 267,13 Euro.

- Jahrestherapiekosten in Euro: $(365/90) \times 267,13 = 1.083,36$.

Omalizumab

Es werden in der Untergrenze 1,30 [(1 Fertigspritze x 13,0)/10 Stück pro Packung] Packungen mit dem Wirkstoff Omalizumab pro Jahr benötigt. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte liegen bei 4.879,14 Euro.

- Jahrestherapiekosten in Euro: $(13,0/10) \times 4.879,14 = 6.342,88$.

Es werden in der Obergrenze 10,44 [(4 Fertigspritzen x 26,1) 10 Stück pro Packung] Packungen mit dem Wirkstoff Omalizumab pro Jahr benötigt. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte liegen bei 4.879,14 Euro.

- Jahrestherapiekosten in Euro: $(104,4/10) \times 4.879,14 = 50.938,22$.

Mepolizumab

Es werden 4,33 [(1 Fertigspritze x 13,0)/3 Stück pro Packung] Packungen mit dem Wirkstoff Mepolizumab pro Jahr benötigt. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte liegen bei 3.730,12 Euro.

- Jahrestherapiekosten in Euro: $(13,0/3) \times 3.730,12 = 16.163,85$.

Reslizumab

Es werden 13,0 [2 Infusionslösungen à 100 mg x 13,0)/2 Stück pro Packung] Packungen mit dem Wirkstoff Reslizumab 100 mg und 6,5 [1 Infusionslösung à 25 mg x 13,0)/2 Stück pro Packung] Packungen mit dem Wirkstoff Reslizumab 25 mg pro Jahr benötigt. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte liegen bei 1.114,46 Euro für die 100 mg Packung und bei 285,76 Euro für die 25 mg Packung. Gemäß Hilfstaxe entstehen 71 Euro zu Lasten der GKV für eine applikationsfertige Einheit Reslizumab als sonstige GKV-Leistung. Insgesamt ergeben sich 923,00 Euro als Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr.

- Arzneimittelkosten in Euro 100 mg Packung: $13,0 \times 1.114,46 = 14.487,98$.
- Arzneimittelkosten in Euro 25 mg Packung: $6,5 \times 285,76 = 1.857,44$.
- Jahrestherapiekosten in Euro: $14.487,98 + 1.857,44 + 923,00 = 17.268,42$.

Benralizumab

Es werden 6,5 [(1 Fertigspritze x 6,5)/1 Stück pro Packung] Packungen mit dem Wirkstoff Benralizumab pro Jahr benötigt. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte liegen bei 2.458,90 Euro.

- Jahrestherapiekosten in Euro: $6,5 \times 2.458,90 = 15.982,85$.

Dupilumab

Es werden in der Untergrenze 4,35 [(1 Fertigspritze x 26,1)/6 Stück pro Packung] Packungen mit dem Wirkstoff Dupilumab 200 mg pro Jahr benötigt. In der Obergrenze werden 4,35 [(1 Fertigspritze x 26,1)/6 Stück pro Packung] Packungen mit dem Wirkstoff Dupilumab 300 mg pro Jahr benötigt. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte liegen für beide Packungen bei 4.090,83 Euro. Die Jahrestherapiekosten sind folglich identisch.

- Jahrestherapiekosten in Euro: $4,35 \times 4.091,07 = 17.796,15$.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Kontraindikationen

Laut Fachinformation ist Tezepelumab kontraindiziert, wenn eine Überempfindlichkeit gegen Tezepelumab oder einen der in Abschnitt 6.1 aufgeführten Bestandteile des Arzneimittels vorliegt [13]. Es bestehen keine Kontraindikationen, die über die Hinweise in der Fachinformation hinaus gehen.

Patientenpräferenzen

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

Therapieabbrüche

Es existieren keine Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Behandlung mit Tezepelumab im Versorgungsalltag. Da eine Übertragung klinischer Daten auf den realen Versorgungsalltag zur Abschätzung der Therapieabbrüche nur eingeschränkt möglich ist, werden Abbruchraten der Zulassungsstudien nicht zu einer Quantifizierung der Versorgungsanteile herangezogen.

Versorgungsbereich

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

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

Es können zum derzeitigen Zeitpunkt keine datenbasierten Aussagen zum konkreten Versorgungsanteil von Tezepelumab getätigt werden. Es ist jedoch anzunehmen, dass die Jahrestherapiekosten für die GKV im zu bewertenden Anwendungsgebiet insgesamt geringer ausfallen werden als in Abschnitt 3.3.5 angegeben. In der Versorgungsrealität wird eine Behandlung mit Tezepelumab vorrangig für die Patient:innen infrage kommen, die bereits hochdosierte ICS+LABA+LAMA erhalten. Eine Behandlung mit OCS wird gemäß NVL und G-BA in der Versorgungsrealität als nachrangige Therapieoption eingestuft [1, 38]. Eine Therapie mit OCS sollte nur kurzzeitig sowie in der niedrigst-wirksamen Dosis eingesetzt werden [38]. Darüber hinaus existieren in der deutschen Versorgungsrealität mit Omalizumab, Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab und Dupilumab für Teile der Zielpopulation Verordnungsalternativen zu einer Therapie mit Tezepelumab.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Angaben zum Verbrauch der dargestellten Arzneimittel sowie die Angaben zur Behandlungsdauer wurden den jeweiligen Fachinformationen [2-12, 14-29] und – sofern zutreffend – der NVL [1] entnommen. Die Berechnung der Kosten [37] erfolgte unter Bezugnahme der Daten aus der Lauer-Taxe (Datenstand: 01. September 2022; [32]), der Arzneimittelpreisverordnung sowie den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten gemäß § 130 SGB V und § 130a SGB V. Hinzukommend wurden die Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen der Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen des GKV-Spitzenverbandes [34] entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung, 4. Auflage. Version 1. 2020.
2. AstraZeneca AB. Fachinformation Fasentra[®] 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fasentra[®] 30 mg Injektionslösung in einem Fertigpen [Stand: Mai 2022]. 2022.
3. GlaxoSmithKline Trading Services Limited. Fachinformation Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen/in einer Fertigspritze; Nucala 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: April 2022]. 2022.
4. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Xolair[®] 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: Oktober 2021]. 2021.
5. Sanofi-aventis groupe. Fachinformation Dupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Dupixent 200 mg Injektionslösung im Fertigpen [Stand: April 2022]. 2022.
6. Teva B.V. Fachinformation CINQAERO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Oktober 2021]. 2021.
7. MEDA Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Formatris[®] 6/12 Mikrogramm Novolizer[®] [Stand: Juli 2017]. 2017.
8. MEDA Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Novopulmon[®] 200 Mikrogramm Novolizer[®]; Novopulmon[®] 400 Mikrogramm Novolizer[®] [Stand: November 2017]. 2017.
9. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Fachinformation Viani Diskus [Stand: August 2020]. 2020.
10. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Spiriva[®] Respimat[®] [Stand: März 2020]. 2020.
11. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Enerzair[®] Breezhaler[®] [Stand: November 2021]. 2021.
12. Sanofi-aventis groupe. Fachinformation Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen [Stand: April 2022]. 2022.

13. AstraZeneca AB. Fachinformation Tezspire[®] 210 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: September 2022]. 2022.
14. Teva GmbH. Fachinformation Ventolair[®] 250 µg Dosieraerosol Druckgasinhalation, Lösung [Stand: September 2021]. 2021.
15. Covis Pharma Europe B.V. Fachinformation Alvesco[®] 80 Mikrogramm Alvesco[®] 160 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung [Stand: Juli 2020]. 2020.
16. Hexal AG. Fachinformation FlutiHEXAL[®] 125 Mikrogramm/Sprühstoß FlutiHEXAL[®] 250 Mikrogramm/Sprühstoß [Stand: Mai 2021]. 2021.
17. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Fachinformation Flutide Diskus [Stand: August 2020]. 2020.
18. Organon Healthcare GmbH. Fachinformation ASMANEX[®] Twisthaler[®] [Stand: Februar 2021]. 2021.
19. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Bambec[®] [Stand: März 2022]. 2022.
20. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation Spiropent[®] 0,02 mg Tabletten [Stand: Juni 2018]. 2018.
21. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Fachinformation Serevent Dosier-Aerosol Serevent Diskus [Stand: Mai 2021]. 2021.
22. Chiesi GmbH. Fachinformation KANTOS[®] 200 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Inhalation Druckgasinhalation, Lösung [Stand: September 2015]. 2015.
23. Orion Corporation. Fachinformation Bufori Easyhaler 320 Mikrogramm/9 Mikrogramm pro Inhalation Pulver zur Inhalation [Stand: Mai 2020]. 2020.
24. Mundipharma GmbH. Fachinformation flutiform[®] 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension [Stand: Mai 2021]. 2021.
25. Mundipharma GmbH. Fachinformation flutiform[®] 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension [Stand: Mai 2021]. 2021.
26. GlaxoSmithKline (Ireland) Limited. Fachinformation Relvar Ellipta 184 Mikrogramm/22 Mikrogramm Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation [Stand: Oktober 2021]. 2021.
27. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Ateectura[®] Breezhaler[®] [Stand: Januar 2022]. 2022.
28. Chiesi Farmaceutici S.p.A. Fachinformation Trimbow[®] 87 Mikrogramm/5 Mikrogramm/9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung [Stand: März 2022]. 2022.
29. Chiesi Farmaceutici S.p.A. Fachinformation Trimbow[®] 172 Mikrogramm/5 Mikrogramm/9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung [Stand: März 2022]. 2022.

30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Asthma bronchiale). 2020.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe – zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Reslizumab. 2017.
32. CGM Lauer. Lauer-Taxe Online 4.0 2022 [Available from: https://www.cgm.com/deu_de/produkte/apotheke/lauer-taxa.html].
33. GKV-Spitzenverband. Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname [Stand: 01.09.2022]. 2022.
34. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen; Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen [Stand 1. November 2021] 2021 [Available from: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtversion_Anlage_3_Stand_01.06.2021.pdf].
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Asthma bronchiale). 2020.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Reslizumab. 2017.
37. AstraZeneca GmbH. Kostenberechnung für das zu bewertende Arzneimittel Tezepelumab sowie der zVT (Stand: 01.09.2022). 2022.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-288. 2021.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die nachfolgenden Angaben zu den Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation wurden der EPAR-Produktinformation zu Tezspire[®] entnommen [1].

„[...]“

Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

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

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren)

Die empfohlene Dosis 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.

Versäumte Dosis

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.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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

Nieren- und Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tezspire ist bei Kindern unter 12 Jahren nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

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. Vor der Anwendung müssen die Patienten und/oder ihre Betreuungspersonen sorgfältig in der Vorbereitung und Anwendung von Tezspire gemäß der Information „Hinweise zur Anwendung“ geschult werden.

Tezspire sollte in den Oberschenkel oder in den Bauch injiziert werden, jedoch nicht in den 5-cm-Bereich um den Bauchnabel 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. Es wird empfohlen, die Injektionsstelle bei jeder Injektion zu wechseln.

Eine ausführliche Anleitung zur Anwendung der Fertigspritze ist in der Information „Hinweise zur Anwendung“ dargestellt.

Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Akute Asthma-Exazerbationen

Tezspire sollte nicht zur Behandlung von akuten Asthma-Exazerbationen angewendet werden.

Asthma-bedingte Symptome oder Exazerbationen können während der Behandlung auftreten. Die Patienten sollten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn ihr Asthma nach Behandlungsbeginn unkontrolliert bleibt oder sich verschlimmert.

Kortikosteroide

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.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Nach der Anwendung von Tezepelumab können Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie, Hautausschlag) auftreten (siehe Abschnitt 4.8). 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 Lymphopoeitin (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.

Es gibt derzeit keine Daten zur Wiederaufnahme der Therapie bei Patienten, die ein schwerwiegendes kardiales Ereignis oder eine schwerwiegende Infektion entwickeln.

Parasitäre Infektion (Helminthose)

Bei der Immunantwort gegen manche Helminthosen kann TSLP involviert sein. Patienten mit bekannter Helminthose wurden von der Teilnahme an klinischen Studien ausgeschlossen. Es ist nicht bekannt, ob Tezepelumab die Immunantwort eines Patienten bei einer Helminthose beeinflussen kann.

Patienten mit einer bestehenden Helminthose 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.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 210-mg-Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen
(Abschnitt 4.5 der Fachinformation)**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die Anwendung attenuierter Lebendimpfstoffe sollte bei Patienten, die Tezepelumab erhalten, vermieden werden.

Es ist nicht zu erwarten, dass Tezepelumab einen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von gleichzeitig angewendeten Asthma-Arzneimitteln hat. Auf Grundlage populationspharmakokinetischer Analysen hatten häufig gleichzeitig angewendete Asthma-Arzneimittel (einschließlich Leukotrienrezeptor-Antagonisten, Theophyllin/Aminophyllin und oraler Kortikosteroide) keinen Einfluss auf die Clearance von Tezepelumab.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)***Schwangerschaft***

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsverläufe) mit der Anwendung von Tezepelumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Auswirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Humane IgG-Antikörper, wie z.B. Tezepelumab, werden über die Plazentaschranke transportiert; aus diesem Grund kann Tezspire von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übergehen.

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.

Stillzeit

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.

Für Informationen zum Übergang von Tezepelumab in die Muttermilch bei Tieren (Cynomolgus-Affen), siehe Abschnitt 5.3.

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

Tezpire hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen (Abschnitt 4.8 der Fachinformation)

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung sind Arthralgie (3,8 %) und Pharyngitis (4,1 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In klinischen Studien bei Patienten mit schwerem Asthma erhielten insgesamt 665 Patienten mindestens 1 Dosis Tezpire in Studien über die Dauer von 52 Wochen.

Die Nebenwirkungshäufigkeiten werden gemäß der folgenden Konvention definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der Häufigkeitskategorien werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Tabelle 3-21: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pharyngitis; a	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hautausschlag; b	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion an der Injektionsstelle; c	Häufig
a: Pharyngitis wurde mittels der folgenden zusammengefassten bevorzugten Begriffe definiert: Pharyngitis, bakterielle Pharyngitis, Streptokokken-Pharyngitis und virale Pharyngitis. b: Hautausschlag wurde mittels der folgenden zusammengefassten bevorzugten Begriffe definiert: Hautausschlag, juckender Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, makulopapulöser Hautausschlag, makulöser Hautausschlag. c: Siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“.		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

In den gepoolten Sicherheitsdaten der PATHWAY- und der NAVIGATOR-Studie traten Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Erytheme, Schwellungen, Schmerzen) bei 3,8 % der Patienten auf, die mit Tezepelumab 210 mg subkutan alle 4 Wochen (Q4W) behandelt wurden.

Kinder und Jugendliche

Insgesamt 82 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma wurden in die 52-wöchige Phase-III-Studie NAVIGATOR eingeschlossen (siehe Abschnitt 5.1). Das Sicherheitsprofil bei Jugendlichen war im Allgemeinen mit dem der Gesamtstudienpopulation vergleichbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Str. 51-59

63225 Langen

Tel: +49 6103 77 0

Fax: +49 6103 77 1234

Website: www.pei.de

Überdosierung (Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

In klinischen Studien erhielten Asthma-Patienten Dosen von bis zu 280 mg subkutan alle 2 Wochen (Q2W) und Dosen von bis zu 700 mg intravenös alle 4 Wochen (Q4W) ohne Hinweise auf dosisabhängige Toxizitäten.

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

Inkompatibilitäten (Abschnitt 6.2 der Fachinformation)

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

Dauer der Haltbarkeit (Abschnitt 6.3 der Fachinformation)

3 Jahre

Tezspire kann für maximal 30 Tage bei Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) aufbewahrt werden. Nach Entnahme aus dem Kühlschrank muss Tezspire innerhalb von 30 Tagen angewendet oder andernfalls entsorgt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung (Abschnitt 6.4 der Fachinformation)

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Zur Aufbewahrung nach Entnahme aus dem Kühlschrank, siehe Abschnitt 6.3.

Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren. Nicht schütteln. Nicht Hitze aussetzen.

Art und Inhalt des Behältnisses (Abschnitt 6.5 der Fachinformation)

1,91 ml Lösung in einer Fertigspritze aus silikonisiertem Typ-I-Glas mit einer eingesetzten 27-Gauge ½-inch-(12,7 mm)-Edelstahlnadel mit besonders dünner Nadelwand, einer starren Nadelhülle und einem Bromobutyl-Kolbenstopfen. Die Fertigspritze ist mit einem Nadelschutz und einer zusätzlichen Fingerauflage ausgestattet.

Packung enthält 1 Fertigspritze.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung (Abschnitt 6.6 der Fachinformation)

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Vor der Anwendung den Karton aus dem Kühlschrank entnehmen und Tezspire bis auf Raumtemperatur erwärmen lassen. Dies dauert in der Regel 60 Minuten.

Untersuchen Sie Tezspire vor der Anwendung visuell auf sichtbare Partikel oder Verfärbungen. Tezspire ist klar bis opaleszent, farblos bis hellgelb. Verwenden Sie diese Arzneimittel nicht, wenn die Flüssigkeit trübe oder verfärbt ist oder wenn sie große Partikel oder fremde Bestandteile enthält.

Weitere Informationen und Anleitungen für die Vorbereitung und Anwendung von Tezspire mit der Fertigspritze sind der Gebrauchsinformation und der Information „Hinweise zur Anwendung“ zu entnehmen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

[...]

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die Anhänge IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) und IIC (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) der EPAR-Produktinformation zu Tezspire® führen aus [1]:

„[...]“

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

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

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

[...]“.

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

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

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

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

Der EPAR zu Tezspire® enthält keinen Anhang IV, es ergeben sich somit keine weiteren Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels [1].

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Tabelle 3-22: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß EPAR

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige bekannte Risiken		
Keine		
Wichtige potentielle Risiken		
Schwerwiegende Infektionen	Routinemäßige Risikokommunikation: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.4 Gebrauchsinformation Abschnitt 2 	Keine
Schwerwiegende kardiale Ereignisse	Routinemäßige Risikokommunikation: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.4 Gebrauchsinformation Abschnitt 2 	Keine
Malignität	Keine	Keine
Fehlende Informationen		
Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit	Routinemäßige Risikokommunikation: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.6 Gebrauchsinformation Abschnitt 2 	Keine
Langzeitanwendung (> 1 Jahr)	• Keine	Keine
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [2]		

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben zu Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der EPAR-Produktinformation und dem EPAR von Tezepelumab entnommen [1, 2].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. AstraZeneca AB. EPAR-Produktinformation Tezspire® (Tezepelumab). 0000.
2. European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Tezspire. International non-proprietary name: tezepelumab. Procedure No. EMEA/H/C/005588/0000. 2022.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-23 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
-	-	-	-
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Fachinformation von Tezepelumab [1].			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: September 2022 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-23, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-23 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

EBM Stand: 2. Quartal 2022 [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. AstraZeneca AB. Fachinformation Tezpire® 210 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: September 2022]. 2022.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal 2022. 2022.