

**Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025**

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Mepolizumab (Nucala®)*

GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 03.03.2026

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels .....	8
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	16
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	16

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	8
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	14
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	15

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Aufbau eines eosinophilen Granulozyten.....	9
Abbildung 2-2: Rezeptoren und Signalstoffe der eosinophilen Granulozyten .....	10
Abbildung 2-3: Wirkmechanismus von Mepolizumab .....	12
Abbildung 2-4: Veränderung der Anzahl der Bluteosinophilen gegenüber dem Ausgangswert in der MENSA-Studie. ....	13

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AV	Außer Vertrieb
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung ( <i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i> )
CRSwNP	Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen ( <i>Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps</i> )
EGPA	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor ( <i>Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor</i> )
ICS	Inhalative Kortikosteroide ( <i>Inhaled Corticosteroids</i> )
IgG1-κ	Immunglobulin G1- κ
IL	Interleukin
IL-5Rα	Interleukin-5 Rezeptor α-Untereinheit ( <i>Interleukin-5 Receptor Subunit α</i> )
ILC2	Innate lymphoide Zellen vom Typ 2 ( <i>Innate Lymphoid Cells Type 2</i> )
JAK 2	Januskinase 2
LABA	Langwirksame Beta2-Agonisten ( <i>Long-Acting Beta2-Agonists</i> )
LAMA	Langwirksame Muscarinrezeptor-Antagonisten ( <i>Long-Acting</i>

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	<i>Muscarinic Antagonists</i> )
PZN	Pharmazentralnummer
TH2	T-Helfer 2
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (zum Beispiel Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 2 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die in Abschnitt 2.1.1 und 2.2 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den deutschen Versorgungskontext. Diese Abschnitte sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des

Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 2 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

Zur besseren Lesbarkeit wird im vorliegenden Dossier für personenbezogene Bezeichnungen das generische Maskulinum für Personen jeglichen Geschlechts verwendet.

## 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Mepolizumab
<b>Handelsname:</b>	Nucala <sup>a</sup>
<b>ATC-Code:</b>	R03DX09
a: Ist eine eingetragene Marke oder lizenziert unter der GSK-Unternehmensgruppe.	

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche PZN und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede PZN eine neue Zeile ein.*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

PZN	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
11329803 <sup>a</sup>	EU/1/15/1043/001	100 mg	1 Durchstechflasche
11329849 <sup>a</sup>	EU/1/15/1043/002	100 mg	3 Durchstechflaschen
15815831	EU/1/15/1043/003	100 mg	1 Fertigpen
15815848	EU/1/15/1043/004	100 mg	3 Fertigpens
15815860	EU/1/15/1043/005	100 mg	1 Fertigspritze
15815877	EU/1/15/1043/006	100 mg	3 Fertigspritzen
Nicht verfügbar <sup>b</sup>	EU/1/15/1043/007	100 mg	9 Fertigpens
Nicht verfügbar <sup>b</sup>	EU/1/15/1043/008	100 mg	9 Fertigspritzen
17512365	EU/1/15/1043/009	40 mg	1 Fertigspritze
Nicht verfügbar <sup>b</sup>	EU/1/15/1043/010	40 mg	3 Fertigspritzen

a: Seit August 2024 außer Vertrieb (AV) gemeldet.  
b: Da Mepolizumab (Nucala<sup>®</sup>) sich in dieser Kombination bestehend aus Packungsgröße und Wirkstärke in Deutschland nicht im Vertrieb befindet, ist das Produkt nicht in der Lauer-Taxe gelistet und es liegt keine Pharmazentralnummer (PZN) vor.  
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

**2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels**

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

*Sofern Informationen zum Wirkmechanismus des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Mepolizumab (Nucala<sup>®</sup>) ist angezeigt als zusätzliche Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinationstherapie aus einem inhalativen Kortikosteroid (ICS), einem langwirksamen Beta2-Agonisten (LABA) und einem langwirksamen Muscarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) unzureichend kontrolliert ist [1]. Weiterhin umfasst Mepolizumab die Anwendungsgebiete chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA), hypereosinophiles Syndrom und eosinophiles Asthma, in denen Mepolizumab hinsichtlich des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens bereits vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bewertet wurde (siehe Abschnitt 2.2.2).

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf Mepolizumab als zusätzliche Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und einem LAMA unzureichend kontrolliert ist. Im Folgenden wird die Rolle von eosinophilen

Granulozyten (im Folgenden als Eosinophile bezeichnet) und Interleukin (IL) 5 bei der COPD erläutert sowie der Wirkmechanismus von Mepolizumab in diesem Anwendungsgebiet detailliert beschrieben.

### **Rolle der Eosinophilen bei COPD**

Die COPD ist eine chronische Atemwegs- und Lungenerkrankung, die meist progredient verläuft und gekennzeichnet ist durch eine nicht vollständig reversible Obstruktion der Atemwege auch nach Gabe von Bronchodilatoren. Sie tritt häufig zusammen mit einer chronisch-obstruktiven Bronchitis und/oder einem Lungenemphysem auf. Die schlimmste Komplikation der COPD sind Exazerbationen, bei denen eine akute, über mindestens zwei Tage anhaltende Verschlechterung der respiratorischen Symptome auftritt und eine Intensivierung der COPD-Therapie erforderlich ist [2]. Daher ist eine Zunahme von Exazerbationen in Häufigkeit und Schwere als Progression der COPD anzusehen, die den ohnehin schon eingeschränkten Gesundheitszustand der Patienten zusätzlich belastet [3].

Der COPD im Allgemeinen sowie insbesondere den Exazerbationen liegen Entzündungsprozesse zugrunde, die durch die Aktivierung von Lymphozyten, neutrophilen Granulozyten, Makrophagen und Eosinophilen ausgelöst werden. Bei der Mehrheit der Patienten mit COPD liegt eine neutrophile Inflammation vor, während die Erkrankung bei einem Teil der Patienten mit einer erhöhten Eosinophilenzahl assoziiert ist [4].

Eosinophile, dargestellt in Abbildung 2-1, sind eine spezifische Untergruppe der Leukozyten; sie machen bis zu 6 % der kernhaltigen Zellen im Knochenmark aus und spielen eine zentrale Rolle bei den Abwehrmechanismen des Körpers, insbesondere in Bezug auf den Befall von Parasiten und bei allergischen Reaktionen [5]. Die Entwicklung und Reifung der Eosinophilen erfolgt aus Stammzellen des Knochenmarks über einen Zeitraum von etwa einer Woche und unter dem Einfluss von IL-3, dem Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor (GM-CSF) und IL-5, wobei vor allem IL-5 von besonderer Bedeutung für das Endstadium der eosinophilen Differenzierung ist [5]. In ausdifferenzierter Form zirkulieren die Eosinophilen im Blutkreislauf und wandern zu Infektions- und Entzündungsherden, wenn sie auf Krankheitserreger oder Allergene treffen.

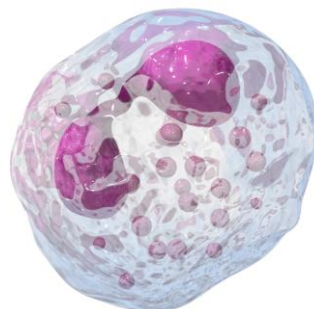


Abbildung 2-1: Aufbau eines eosinophilen Granulozyten

Quelle: Eigene Darstellung

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Eosinophile besitzen insgesamt ca. 200 Granula [6], die mit dem Farbstoff Eosin rötlich angefärbt werden können, worauf die Namensgebung basierte. Die Granula enthalten eine Vielzahl an Proteinen, unter anderem zytotoxische Proteine und Zytokine, wie das im Anwendungsgebiet besonders relevante IL-5 (siehe Abbildung 2-2). Bei Aktivierung der Eosinophilen setzen diese eine Vielzahl von den in den Granula gespeicherten Botenstoffen und Substanzen frei, um die Entzündungsursache zu neutralisieren [7]. Zudem werden durch die Freisetzung von Zytokinen und Chemokinen weitere Immunzellen an den Entzündungsherd rekrutiert. Weiterhin setzen die Eosinophilen im Kontext einer Entzündung zytotoxische Substanzen frei, die eine Gewebeschädigung verursachen. Daraus resultiert, dass der Entzündungsprozess durch Eosinophile zunächst verstärkt wird [8] und die aus den Granula freigesetzten Substanzen nicht nur zur Entzündung beitragen, sondern auch einen Umbau der Atemwege bewirken und zur Hyperresponsivität führen – die zentralen Merkmale der COPD [9].

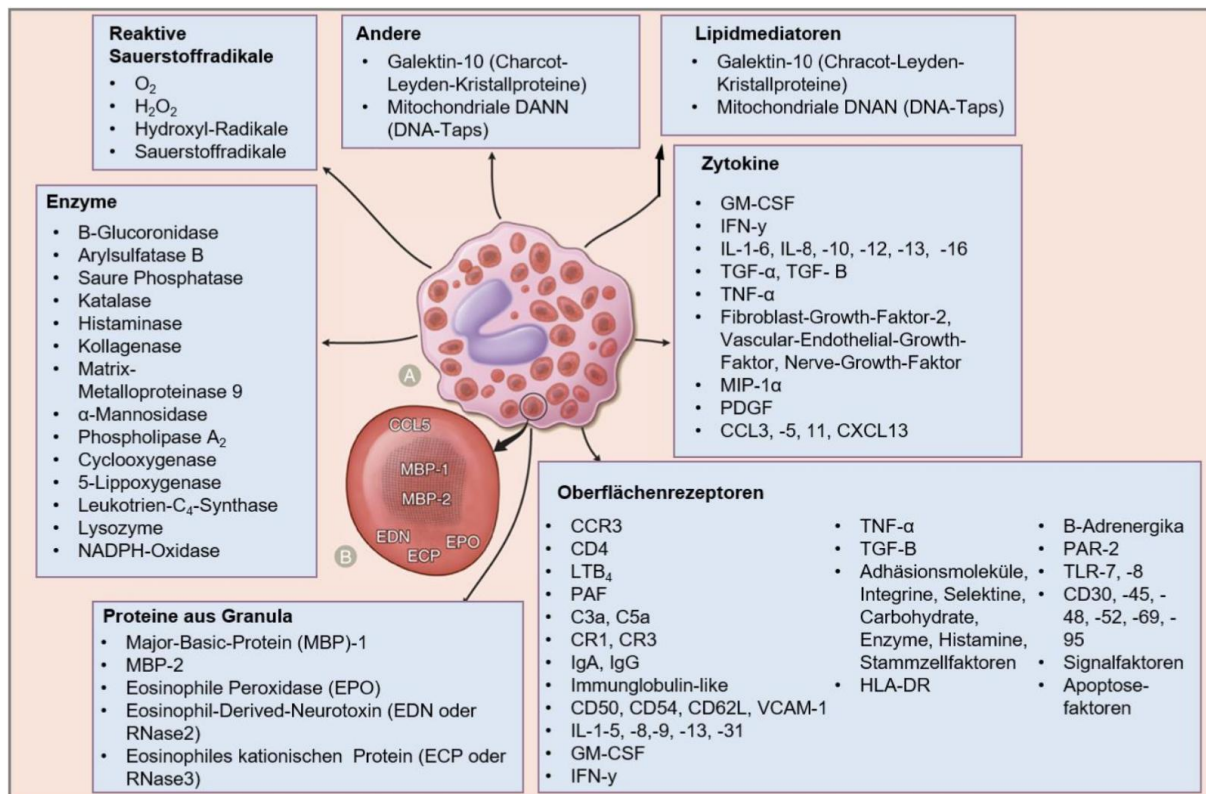


Abbildung 2-2: Rezeptoren und Signalstoffe der eosinophilen Granulozyten

Quelle: modifiziert nach [10]

Eosinophile werden routinemäßig im Rahmen des vollständigen Blutbildes erhoben, wobei eine erhöhte Eosinophilenzahl ein Merkmal einer Typ-2-Entzündung ist. Eine Typ-2-Entzündung wird durch eine überschießende Reaktion des Immunsystems hervorgerufen und aufrechterhalten durch T-Helfer 2 (TH2) Zellen, innate lymphoide Zellen vom Typ 2 (ILC2) und Mediatoren sowohl des angeborenen als auch des adaptiven Immunsystems [11]. Jüngste Studien deuten darauf hin, dass bei etwa einem Drittel der COPD-Patienten Entzündungen vom Typ 2 eine wichtige Triebkraft des Krankheitsgeschehens und ein potenzielles therapeutisches

Ziel sein könnten [12]. So ist beispielsweise auch die Anzahl der Eosinophilen im peripheren Blut bei der COPD ein Prädiktor für das Auftreten von Exazerbationen [13, 14] und das Ansprechen auf eine Therapie mit Kortikosteroiden [15-19].

Bei der COPD, die durch eine Typ-2-Inflammation charakterisiert ist, führen verschiedene Mechanismen zu schädlichen Veränderungen in der Struktur der Atemwege:

- Eosinophile setzen Botenstoffe frei, die das Wachstum von Fibroblasten fördern, was zur Fibrose und einer Zunahme von Kollagen in den Atemwegswänden führt [20]. Diese Kollagenablagerung verringert den Durchmesser der Atemwege, was den Luftstrom einschränkt und den Atemwiderstand erhöht.
- Darüber hinaus bewirken die freigesetzten Botenstoffe eine Vergrößerung (Hypertrophie) und Vermehrung (Hyperplasie) der glatten Muskelzellen in den Atemwegswänden, wodurch die Dicke der Atemwegswände ebenfalls zunimmt und ihre Neigung zur Verengung verstärkt wird, was zu einer weiteren Behinderung des Luftstroms führt [21].
- Die Eosinophilen verdicken die Basalmembran und verringern die Fähigkeit der Atemwege sich auszudehnen und wieder zusammenzuziehen, wodurch Atemluft in der Lunge zurückgehalten wird und sich die Atemwegssymptome verschlimmern [22].
- Eine anhaltende eosinophile Entzündung führt zu einer Vergrößerung der Schleimdrüsen und zu einer erhöhten Produktion von Bronchialschleim (Sputum), der die Atemwege blockiert und zu dem für COPD charakteristischen chronischen Husten beiträgt [23, 24].

Diese miteinander verflochtenen Prozesse zeigen deutlich, wie die eosinophile Entzündung den strukturellen Umbau der Atemwege fördert und so zu einer Verschlechterung der Atemwegsfunktion bei der COPD beiträgt.

### **Bedeutung von IL-5 bei COPD**

Der Typ-2-Inflammation liegt die Freisetzung von eosinophilen Botenstoffen zugrunde, die zu einem strukturellen Umbau der Atemwege führen, wodurch die Atemwegsfunktion drastisch reduziert wird. Im Mittelpunkt dieser Prozesse stehen Zytokine, wie das insbesondere bei der COPD hoch relevante IL-5, das hauptsächlich in den Granula von Eosinophilen vorkommt [25]. Ein systemischer Anstieg von IL-5 wird in der Literatur als wesentlicher Faktor für die Entstehung einer Eosinophilie angegeben [6], die durch eine absolute Eosinophilenzahl im Blut >450 – 500 Zellen/ $\mu$ L definiert ist [5].

IL-5 ist ein Zytokin, das zur Untergruppe der Interleukine und innerhalb dieser Untergruppe zu den Hämatopoetinen gehört. Es bindet an einen Heterodimer-Rezeptor, der aus der spezifischen Interleukin-5 Rezeptor  $\alpha$  Untereinheit (IL-5R $\alpha$ ) und der allgemeinen  $\beta$ -Untereinheit  $\beta$ c besteht [25, 26]. Bei Bindung von IL-5 an IL-5R $\alpha$  wird die Januskinase 2 (JAK 2) aktiviert, die an zahlreichen Vorgängen der Zellproliferation und Differenzierung beteiligt ist [27]. Dadurch fördert IL-5 die Differenzierung, Reifung, Mobilisierung und das Überleben von Eosinophilen [28], nicht zuletzt, da die Eosinophilen selbst IL-5R $\alpha$  exprimieren. Die Rolle von IL-5 bei COPD ist vielschichtig, betrachtet man dessen weitreichenden Einfluss auf die Eosinophilen:

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- IL-5 ist Hauptverantwortlich für die Steuerung der Differenzierung, Reifung und Aktivierung von Eosinophilen [26].
- IL-5 ist entscheidend für die Migration von Eosinophilen aus dem Blut zu Entzündungsherden im Gewebe [29, 30].
- IL-5 verhindert die Apoptose von Eosinophilen [31].
- IL-5 steigert über die Eosinophilen die Synthese von IL-5 selbst und weiteren entzündungsfördernden Zytokinen [30]. Dadurch entsteht ein autokriner Kreislauf, in dem die Eosinophilen ihre eigene Aktivität aufrechterhalten und verstärken, was zu einer anhaltenden und chronischen Entzündung führt.

Die Inhibierung des IL-5-Signalwegs ist daher ein attraktives therapeutisches Ziel bei der Behandlung der COPD.

### Wirkmechanismus Mepolizumab

Mepolizumab ist ein vollständig humanisierter N-glykosylierter monoklonaler Antikörper, der mit hoher Affinität und Spezifität an humanes IL-5 bindet und so die IL-5-Signaltransduktion hemmt. Die Gewinnung von Mepolizumab erfolgt aus Ovarienzellen des chinesischen Hamsters [32]. Humanisiert wird der dabei erhaltene Antikörper, indem die IL-5-spezifische Region mit der menschlichen schweren und leichten Kette von Immunglobulin G1- $\kappa$  (IgG1- $\kappa$ ) verbunden wird. Die Verbindung erfolgt mit einer einzelnen kovalenten Disulfidbrücke zwischen den schweren Ketten sowie einer weiteren einzelnen Brücke zwischen der schweren und der leichten Kette [32].

Mepolizumab hemmt die Bioaktivität von IL-5 mit einer Potenz im nanomolaren Bereich, indem es an IL-5R bindet. Der dabei entstehende Komplex aus Mepolizumab und IL-5 verhindert die Bindung von IL-5 an die Alpha-Kette des IL-5R $\alpha$  auf der Zelloberfläche von Eosinophilen (siehe Abbildung 2-3). Durch diese Hemmung der IL-5-Signaltransduktion wird die Produktion und die Lebensdauer der Eosinophilen vermindert [33].

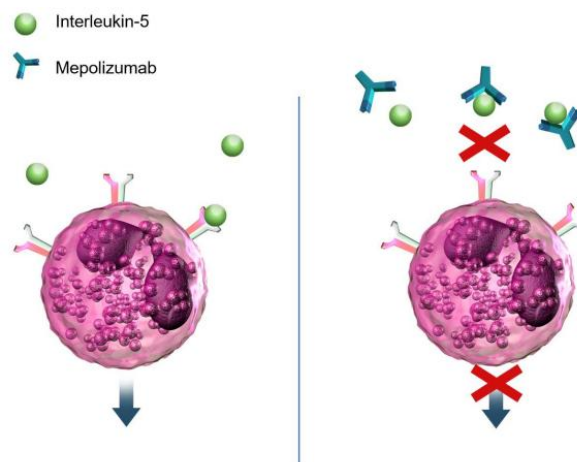


Abbildung 2-3: Wirkmechanismus von Mepolizumab

Quelle: Eigene Darstellung

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Hinsichtlich des Einflusses von Mepolizumab auf die Eosinophilen konnte gezeigt werden, dass innerhalb weniger Wochen nach Therapiebeginn eine Retention der Eosinophilen im Knochenmark auftritt. Abbildung 2-4 veranschaulicht die Reduktion der Bluteosinophilenzahl nach Gabe von Mepolizumab. Die hohe Geschwindigkeit des Therapieansprechens lässt vermuten, dass noch weitere Mechanismen durch die Unterdrückung des IL-5-Signalwegs in Gang gesetzt werden, wie zum Beispiel die Apoptose der Eosinophilen. Im Knochenmark reduziert Mepolizumab die Anzahl der reifen Eosinophilen und der späten Vorläuferzellen wie Myelozyten und Metamyelozyten [34]. Neben der Retention der Eosinophilen im Knochenmark ist davon auszugehen, dass mittels Mepolizumab auch ein reduziertes *Priming* (vorbereitender Schritt für die Exozytose) der Eosinophilen-Granula und Aktivierung der Eosinophilen erreicht wird. Insgesamt wird daher deutlich, dass die pharmakologische Beeinflussung von IL-5, wie sie von Mepolizumab hervorgerufen wird, die Aktivierung, Proliferation und Rekrutierung der Eosinophilen reduzieren kann, ohne andere Signalwege zu beeinflussen [35].

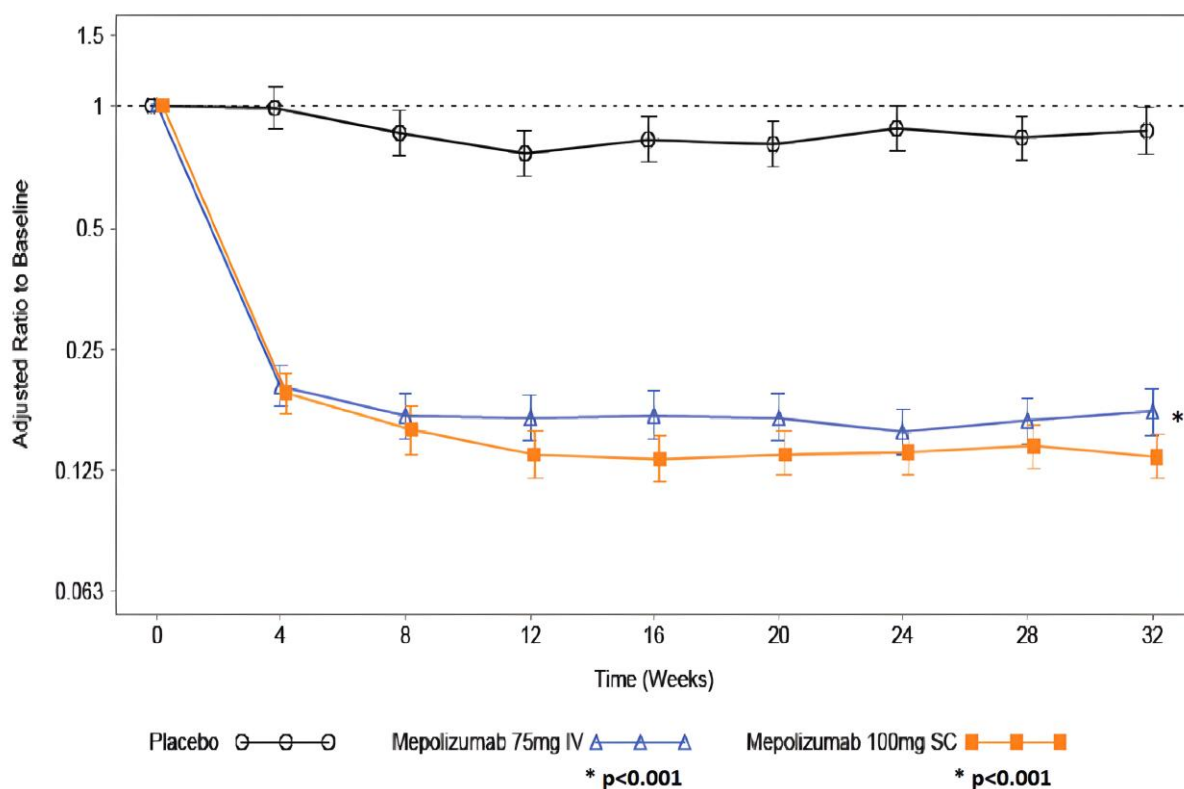


Abbildung 2-4: Veränderung der Anzahl der Bluteosinophilen gegenüber dem Ausgangswert in der MENSA-Studie.

Dargestellt sind die Ergebnisse der MENSA-Studie, in der bei Patienten mit wiederkehrenden Asthmaexazerbationen und Anzeichen einer eosinophilen Entzündung – trotz hoher Dosen inhalativer Glukokortikoide – die Wirksamkeit und Sicherheit von Mepolizumab gegenüber Placebo untersucht wurde. Mepolizumab bzw. Placebo wurde alle vier Wochen für bis zu insgesamt 32 Wochen verabreicht. Bereits die initiale Mepolizumab-Gabe führte zu einer Reduktion der Eosinophilenzahl im Blut (Zellen/ $\mu$ l) gegenüber dem Ausgangswert. Diese Verringerung blieb während der gesamten Studiendauer erhalten.

Quelle: modifiziert nach [36]

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Nucala ist angezeigt als zusätzliche Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinationstherapie aus einem inhalativen Kortikosteroid (ICS), einem langwirksamen Beta2-Agonisten (LABA) und einem langwirksamen Muscarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) unzureichend kontrolliert ist (siehe Abschnitt 5.1). <sup>b</sup>	nein	04.02.2026	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Der Wortlaut von Abschnitt 5.1 kann der Fachinformation von Nucala entnommen werden. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet wurden den aktuellen gültigen Fachinformationen von Mepolizumab (Nucala<sup>®</sup>) entnommen [1].

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

*Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.*

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Nucala ist angezeigt als Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	12.11.2021
Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung für Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA).	12.11.2021
Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne erkennbare nicht-hämatologische sekundäre Ursache (siehe Abschnitt 5.1).	12.11.2021
Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren (siehe Abschnitt 5.1). <sup>a,b</sup>	02.12.2015 <sup>c</sup> Erweiterung des Anwendungsgebietes: 27.08.2018
<p>a: Der Wortlaut von Abschnitt 5.1 kann der Fachinformation von Nucala entnommen werden [1].</p> <p>b: Die Erweiterung des Anwendungsgebietes bezog sich auf das Alter der Zielpopulation. Eine Unterscheidung zwischen dem ursprünglichen Anwendungsgebiet (bei erwachsenen Patienten) und dem neuen Anwendungsgebiet (bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren) findet in der aktuell gültigen Fachinformation nicht statt.</p> <p>c: Datum der Zulassungserteilung für erwachsene Patienten.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>	

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Die Angaben zu den zugelassenen Anwendungsgebieten wurden der aktuell gültigen Fachinformation von Mepolizumab (Nucala<sup>®</sup>) entnommen [1].

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für Modul 2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die allgemeinen Informationen zu Mepolizumab und die Beschreibung der Anwendungsgebiete wurden der Fachinformation entnommen.

Zur Beschreibung des Wirkmechanismus und der Rolle der Eosinophilen sowie von IL-5 bei der COPD wurde eine orientierende Literaturrecherche in MEDLINE über die Suchoberfläche Pubmed durchgeführt.

### 2.4 Referenzliste für Modul 2

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

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. GlaxoSmithKline (GSK). Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen/in einer Fertigspritze. Nucala 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand der Information: Februar 2026]. 2026. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/022573/nucala-100-mg-injektionsloesung-im-fertigpen-in-einer-fertigspritze-nucala-40-mg-injektionsloesung-in-einer-fertigspritze> [Zugriff am: 18.02.2026].
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie COPD – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2021. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-0031\\_S3\\_COPD\\_2024-12.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-0031_S3_COPD_2024-12.pdf) [Zugriff am: 10.02.2026].
3. Hillas G, Perlikos F, Tzanakis N. Acute exacerbation of COPD: is it the "stroke of the lungs"? Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016;11:1579-86.
4. Prins HJ, Duijkers R, Lutter R, Daniels JM, van der Valk P, Schoorl M, et al. Blood eosinophilia as a marker of early and late treatment failure in severe acute exacerbations of COPD. Respir Med. 2017;131:118-24.

5. Ramirez GA, Yacoub MR, Ripa M, Mannina D, Cariddi A, Saporiti N, et al. Eosinophils from Physiology to Disease: A Comprehensive Review. *Biomed Res Int.* 2018;2018:9095275.
6. Nagase H, Ueki S, Fujieda S. The roles of IL-5 and anti-IL-5 treatment in eosinophilic diseases: Asthma, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, and eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergol Int.* 2020;69(2):178-86.
7. Kim HJ, Jung Y. The Emerging Role of Eosinophils as Multifunctional Leukocytes in Health and Disease. *Immune Netw.* 2020;20(3):e24.
8. Lee YL, Heriyanto DS, Yuliani FS, Laiman V, Choridah L, Lee KY, et al. Eosinophilic inflammation: a key player in COPD pathogenesis and progression. *Ann Med.* 2024;56(1):2408466.
9. Yan F, Gao H, Zhao H, Bhatia M, Zeng Y. Roles of airway smooth muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *J Transl Med.* 2018;16(1):262.
10. Ujiie H, Schiizu H. Eosinophilic Diseases. *Fitzpatrick's Dermatology.* 9e: Access Medicine; 2019.
11. Spellberg B, Edwards JE, Jr. Type 1/Type 2 immunity in infectious diseases. *Clin Infect Dis.* 2001;32(1):76-102.
12. Polverino F, Sin DD. Type 2 airway inflammation in COPD. *Eur Respir J.* 2024;63(5).
13. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(9):965-74.
14. Zeiger RS, Tran TN, Butler RK, Schatz M, Li Q, Khatry DB, et al. Relationship of Blood Eosinophil Count to Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(3):944-54.e5.
15. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2015;3(6):435-42.
16. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, Jones P, Agustí A, Paggiaro P, et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(4):523-5.
17. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, Pascoe S, Jones PW, Wedzicha JA, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting  $\beta$ -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax.* 2016;71(2):118-25.
18. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, Calverley PM, Rennard SI, Richter K, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med.* 2018;6(2):117-26.
19. Ramakrishnan S, Jeffers H, Langford-Wiley B, Davies J, Thulborn SJ, Mahdi M, et al. Blood eosinophil-guided oral prednisolone for COPD exacerbations in primary care in the UK (STARR2): a non-inferiority, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2024;12(1):67-77.
20. Wang Y, Xu J, Meng Y, Adcock IM, Yao X. Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:3341-8.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

21. Halwani R, Vazquez-Tello A, Sumi Y, Pureza MA, Bahammam A, Al-Jahdali H, et al. Eosinophils induce airway smooth muscle cell proliferation. *J Clin Immunol.* 2013;33(3):595-604.
22. George L, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Chronic Dis.* 2016;7(1):34-51.
23. Jeffery PK. Remodeling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(10 Pt 2):S28-38.
24. Tashkin DP, Wechsler ME. Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:335-49.
25. Varricchi G, Bagnasco D, Borriello F, Heffler E, Canonica GW. Interleukin-5 pathway inhibition in the treatment of eosinophilic respiratory disorders: evidence and unmet needs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016;16(2):186-200.
26. Broughton SE, Nero TL, Dhagat U, Kan WL, Hercus TR, Tvorogov D, et al. The  $\beta$ c receptor family - Structural insights and their functional implications. *Cytokine.* 2015;74(2):247-58.
27. Aoki A, Hirahara K, Kiuchi M, Nakayama T. Eosinophils: Cells known for over 140 years with broad and new functions. *Allergology International.* 2021;70(1):3-8.
28. Gevaert P, Wong K, Millette LA, Carr TF. The Role of IgE in Upper and Lower Airway Disease: More Than Just Allergy! *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022;62(1):200-15.
29. Quirce S, Cosío BG, España A, Blanco R, Mullol J, Santander C, et al. Management of eosinophil-associated inflammatory diseases: the importance of a multidisciplinary approach. *Front Immunol.* 2023;14:1192284.
30. Weller PF, Spencer LA. Functions of tissue-resident eosinophils. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(12):746-60.
31. Ochiai K, Kagami M, Matsumura R, Tomioka H. IL-5 but not interferon-gamma (IFN-gamma) inhibits eosinophil apoptosis by up-regulation of bcl-2 expression. *Clin Exp Immunol.* 1997;107(1):198-204.
32. Abonia JP, Putnam PE. Mepolizumab in eosinophilic disorders. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011;7(4):411-7.
33. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). EPAR Produktinformation. 2026.
34. Hassani M, Koenderman L. Immunological and hematological effects of IL-5(R $\alpha$ )-targeted therapy: An overview. *Allergy.* 2018;73(10):1979-88.
35. Cafone J, Ruffner MA, Spergel JM. The Role of Eosinophils in Immunotherapy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020;20(1):1.
36. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1198-207.