

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mepolizumab (Nucala[®])

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 3 A

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	16
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	20
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	20
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	32
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	35
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	42
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	53
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	53
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	55
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	62
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	62
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	66
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	70
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	73
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	77
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	81
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	84
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	84
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	87
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	87
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	95
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	96
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	98
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	100
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	101
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	101
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	102
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	103

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	104
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	105

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Beurteilung der Intensität der Hauptsymptome der COPD gemäß NVL	24
Tabelle 3-2: Einteilung des Schweregrades der Exazerbation gemäß NVL	24
Tabelle 3-3: Schweregradeinteilung der COPD aufgrund der Atemwegsobstruktion gemäß GOLD-Leitlinie	25
Tabelle 3-4: Übersicht publizierter Kennzahlen zur Prävalenzrate der COPD in Deutschland.....	38
Tabelle 3-5: Prävalenz und Inzidenz der COPD (alle Schweregrade) bei Erwachsenen für das Jahr 2019 auf Basis der Analyse von GKV-Routinedaten.....	41
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	43
Tabelle 3-7: Grenzwerte des FEV ₁ innerhalb der Diagnosegruppe J44.- gemäß ICD-10- GM	46
Tabelle 3-8: GKV-Zielpopulation von Mepolizumab.....	48
Tabelle 3-9: Entwicklung der Prävalenz der COPD in den Jahren 2015 – 2020 basierend auf der GKV-Routinedatenanalyse	52
Tabelle 3-10: Prognostizierte Änderung der GKV-Zielpopulation für die nächsten 5 Jahre... 52	52
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	53
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	67
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	70
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	74
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	76
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ...	76
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	78
Tabelle 3-19: EU-Risk-Management-Plan – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung.....	98
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	102

Tabelle 3-21: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet..... 105

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Schweregradeinteilung der COPD auf Grundlage der Symptome und Exazerbationen gemäß GOLD-Leitlinie	26
Abbildung 3-2: Algorithmus zur medikamentösen Behandlung der COPD gemäß NVL	29
Abbildung 3-3: Algorithmus zur initialen medikamentösen Therapie der COPD gemäß GOLD-Leitlinie	30
Abbildung 3-4: Algorithmus zur medikamentösen Folgetherapie der COPD gemäß GOLD-Leitlinie	31
Abbildung 3-5: Schematische Darstellung der Herleitung der Zielpopulation von Mepolizumab	44

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ACOS	Asthma-COPD- <i>Overlap</i> -Syndrom
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BD	Bronchodilatation
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CAT™	COPD <i>Assessment Test</i>
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>)
COSYCONET	<i>German-COPD-and-Systemic-Consequences-Comorbidities-Network</i>
CRSwNP	Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (<i>Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps</i>)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ED	Einzeldosen
ed.P.z.Inh.	Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation
EGPA	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
EHIS	<i>European Health Interview Surveys</i>
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EoE	Eosinophile Ösophagitis (<i>Eosinophilic Esophagitis</i>)
EOS	Eosinophilenzahl im Blut (Zellen pro Mikroliter)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäische 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.

FB	Festbetrag
FeNO	Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid (<i>Fractional Exhaled Nitric Oxide</i>)
FEV ₁	Forciertes expiratorisches Volumen (Synonym: Einsekundenkapazität)
FVC	Forcierte Vitalkapazität (<i>Forced Vital Capacity</i>)
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
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
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
GSK	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
HES	Hypereosinophiles Syndrom (<i>Hypereosinophilic Syndrome</i>)
ICD-10-GM	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision, German Modification</i>
ICS	Inhalative Kortikosteroide (<i>Inhaled Corticosteroids</i>)
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
Inj.-Lsg.	Injektionslösung
Inj.-Lsg. i.e. Fertigspr. m. Sich.Sys.	Injektionslösung in einer Fertigspritze mit Sicherungssystem
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	<i>Intention-to-Treat</i>
IU	Internationale Einheit (<i>International Unit</i>)
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KM6-Statistik	Statistik über Versicherte der GKV
LABA	Langwirksame Beta2-Agonisten (<i>Long-Acting Beta2-Agonists</i>)
LAMA	Langwirksame Muscarinrezeptor-Antagonisten (<i>Long-Acting Muscarinic Antagonists</i>)
LPFV	<i>Last Patient First Visit</i>
LPI	<i>Last Patient In</i>

M2Q	Mindestens 2 Quartale
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (<i>Marketing Authorisation Holder</i>)
mITT	<i>Modified Intention-to-Treat</i>
mMRC	<i>(Modified) Medical Research Council</i>
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
PDE	Phosphodiesterase
PN	Prurigo nodularis
Post-BD-FEV ₁	FEV ₁ nach BD
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risiko-Management-Plan (<i>Risk Management Plan</i>)
RWE	<i>Real World Evidence</i>
SABA	Kurzwirksame Beta2-Agonisten (<i>Short-Acting Beta2-Agonists</i>)
SAMA	Kurzwirksame Muscarinrezeptor-Antagonisten (<i>Short-Acting Muscarinic Antagonists</i>)
Sanofi	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
SGB	Sozialgesetzbuch
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
WDWH	Wissenschafts-Data-Warehouse
WiDO	Wissenschaftliches Institut der Allgemeinen Ortskrankenkasse
WIG2-Institut	Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung
Zi	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in 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 GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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- beziehungsweise Tabellenverzeichnis 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.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellenbeziehungsweise 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 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

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 3 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.

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. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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 Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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 die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Mepolizumab (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 [1].

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wie folgt festgelegt [2]:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- LABA und LAMA und ICS und Dupilumab
- LABA und LAMA und ICS und Roflumilast

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).

Für das vorliegende Anwendungsgebiet von Mepolizumab fanden insgesamt vier Beratungsgespräche mit dem G-BA zum Thema zVT statt:

- Am 26. Februar 2015 unter der Vorgangsnummer 2014-B-122 [3]
- Am 9. Dezember 2016 unter der Vorgangsnummer 2016-B-145 [4]
- Am 6. April 2018 unter der Vorgangsnummer 2018-B-075 [5]
- Am 12. März 2025 unter der Vorgangsnummer 2024-B-325 [2]

Aufgrund der großen Zeitspanne zwischen den Beratungsgesprächen und dem Wandel der medizinischen Versorgungssituation in Deutschland im vorliegenden Anwendungsgebiet ist das letzte Beratungsgespräch vom 12. März 2025 unter der Vorgangsnummer 2024-B-325 maßgebend [2]. Im Beratungsgespräch wurde die zVT durch den G-BA wie folgt festgelegt:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- LABA und LAMA und ICS und Dupilumab
- LABA und LAMA und ICS und Roflumilast

Die festgelegten zVT-Optionen basieren auf den Empfehlungen der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) und der *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD)-Leitlinie [6-8]. Im Rahmen der individualisierten Therapie ist der jeweilige Zulassungsstatus der zVT-Optionen zu beachten, sodass die Therapieentscheidung insbesondere, jedoch nicht ausschließlich, unter Berücksichtigung der Bluteosinophilenzahl und dem forcierten expiratorischen Volumen (FEV₁; Synonym: Einsekundenkapazität) getroffen werden sollte [2]. Die GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) folgt der Festlegung der zVT durch den G-BA. Nachfolgend wird zunächst der Stellenwert von Dupilumab und Roflumilast im deutschen Versorgungskontext beschrieben. Abschließend wird die vorliegende Evidenz für die Wirksamkeit und Sicherheit von Mepolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet dargestellt.

Stellenwert von Dupilumab und Roflumilast im deutschen Versorgungskontext

Hinsichtlich des Stellenwerts von Dupilumab im deutschen Versorgungskontext ist hervorzuheben, dass das Anwendungsgebiet von Dupilumab im Wesentlichen dem von Mepolizumab entspricht [1, 9]. Die Anwendungsgebiete unterscheiden sich nur darin, dass die Zielpopulation von Dupilumab auch Patienten umfasst, bei denen eine Kontraindikation für ICS vorliegt und die mit einer Zweifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA unzureichend kontrolliert sind. Somit steht für Patienten mit unkontrollierter COPD und einem eosinophilen Phänotyp neben Mepolizumab prinzipiell auch Dupilumab zur Verfügung, welche beide direkt den zugrundeliegenden Pathomechanismus adressieren. Aufgrund der im Wesentlichen identischen Anwendungsgebiete, der vergleichbaren Applikation sowie den ähnlichen Wirkmechanismen von Dupilumab und Mepolizumab ist Dupilumab im Regelfall für alle

Patienten geeignet, die in die Zielpopulation von Mepolizumab fallen, und für nahezu alle Patienten gegenüber Roflumilast vorzuziehen. Eine Ausnahme hiervon bilden nur Kontraindikationen für Dupilumab, d. h. Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile, welche sich jedoch auf Einzelfälle (<10 Patienten) beschränken.

Der vernachlässigbare Stellenwert von Roflumilast für die medizinische Versorgungssituation in Deutschland liegt in verschiedenen Faktoren begründet. Zunächst kommt Roflumilast sowohl entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet als auch gemäß den Empfehlungen der NVL und der GOLD-Leitlinie nur für Patienten mit einem FEV₁ nach Bronchodilatation (BD) (Post-BD-FEV₁) von <50 % vom Soll und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit in Frage [6-8]. Dabei wird in der NVL betont, dass die zugrundeliegende Evidenzqualität als gering eingeschätzt wird [7]. So konnten beispielsweise keine Studien identifiziert werden, die eine klare Aussage zur Wirksamkeit von Roflumilast speziell als Add-on zu einer Dreifachtherapie ermöglichen.

Zudem leiden einige mit Roflumilast behandelte Patienten an erheblichen Nebenwirkungen. In den Zulassungsstudien AURA (NCT00297102 [10]) und HERMES (NCT00297115 [11]) hat sich bei den Patienten unter anderem ein Gewichtsverlust gezeigt [12, 13]. Angesichts der bei fortgeschrittener COPD häufig auftretenden pulmonalen Kachexie und der damit einhergehenden schlechten Prognose, sollte das Gewicht der Patienten genau überwacht und die Behandlung mit Roflumilast im Fall eines unerklärlichen, klinisch bedeutsamen Gewichtsverlustes beendet werden [6]. Zu den weiteren Nebenwirkungen mit teils gravierenden Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zählen gastrointestinale Beschwerden wie Durchfall, Übelkeit und Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, Schlafstörungen sowie psychische Störungen wie Angstzustände, Nervosität, Depressionen und suizidale Gedanken [6, 13].

Die Tragweite dieses negativen Nebenwirkungsprofils wird dadurch verdeutlicht, dass Roflumilast von den behandelnden Ärzten bereits vor der Marktverfügbarkeit von Dupilumab nur selten verschrieben wurde und ein Großteil der Patienten ihre Behandlung mit Roflumilast bereits innerhalb des ersten Jahres abbricht [14-19]. In Übereinstimmung mit der Position von GSK hat auch der G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs bestätigt, dass der Stellenwert von Roflumilast basierend auf den Einschränkungen des Anwendungsgebiets sowie den assoziierten Nebenwirkungen als gering einzustufen ist.

Demgegenüber wurde die Langzeitsicherheit der Biologika Dupilumab und Mepolizumab in verschiedenen Indikationen nachgewiesen. So zeigte Dupilumab bei Patienten mit schwerem Asthma, chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen und atopischer Dermatitis über Zeiträume zwischen 3 bis 5 Jahren eine gute Verträglichkeit [20-23]. Dabei waren die meisten unerwünschten Ereignisse transient und von milder bis moderater Ausprägung. Gleichmaßen wurde die gute Verträglichkeit von Mepolizumab bei Patienten mit schwerem Asthma sogar über einen Zeitraum von bis zu 10 Jahren bestätigt [24]. Abschließend ist somit festzuhalten, dass mit den Biologika Dupilumab und Mepolizumab für alle Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wirksame Therapieoptionen zur Verfügung stehen, die direkt den zugrundeliegenden Pathomechanismus adressieren. Die Langzeitsicherheitsdaten bekräftigen die bekannten günstigen Sicherheitsprofile von Dupilumab und Mepolizumab, wodurch eine

Behandlung mit Roflumilast aufgrund der starken Nebenwirkungen nur im Falle von Kontraindikationen in Frage kommt.

Vorliegende Evidenz

Das Studienprogramm zu Mepolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet adressierte den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf von Patienten mit unkontrollierter COPD, die trotz inhalativer Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS weiterhin Exazerbationen¹ aufweisen. In den randomisierten, placebo-kontrollierten, doppelblinden, parallelen, multizentrischen, internationalen Phase-III-Studien METREX (NCT02105948 [25]), METREO (NCT02105961 [26]) und MATINEE (NCT04133909 [27]) wurde die Wirkung von Mepolizumab als Add-On zur Dreifachtherapie auf die Rate mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen untersucht. Roflumilast war zwar eine Therapieoption als Add-On zur Dreifachtherapie, wurde jedoch entsprechend der Ausführung zum Stellenwert im deutschen Versorgungskontext auch in den Phase-III-Studien nur sehr selten angewendet, sodass keine aussagekräftigen Vergleiche zwischen Mepolizumab und Roflumilast gezogen werden können. Darüber hinaus war Dupilumab zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht zugelassen, weshalb der Wirkstoff nicht als Therapieoption zur Verfügung stand. Die Phase-III-Studien ermöglichen somit primär einen Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Mepolizumab als Add-On zur Dreifachtherapie gegenüber einer alleinigen Dreifachtherapie plus Placebo, welche vor der Marktzulassung von Dupilumab für den Großteil der betroffenen Patienten den Therapiestandard im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellte.

GSK folgt der Festlegung der zVT durch den G-BA, weshalb im vorliegenden Dossier kein Vergleich von Mepolizumab gegenüber der zVT möglich ist. Hierbei ist hervorzuheben, dass die Studie MATINEE in nahezu demselben Zeitraum durchgeführt wurde, wie die Studien BOREAS (NCT03930732 [28]) und NOTUS (NCT04456673 [29]), in denen der Wirkstoff Dupilumab ebenfalls nur mit einer Dreifachtherapie verglichen wurde. Nach Auffassung von GSK liefern die Phase-III-Studien METREX, METREO und MATINEE somit gleichermaßen wertvolle Evidenz für die Wirksamkeit und Sicherheit von Mepolizumab, was sich in der Erteilung der arzneimittelrechtlichen Zulassung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency*, EMA) widerspiegelt. Daher werden in Modul 4 die Ergebnisse der Phase-III-Studien für den Vergleich von Mepolizumab als Add-On zur Dreifachtherapie gegenüber einer alleinigen Dreifachtherapie plus Placebo auf Basis der Studienpopulationen mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μl dargestellt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine

¹ Eine akute, über mindestens zwei Tage anhaltende Verschlechterung der respiratorischen Symptome, die eine Intensivierung der COPD-Therapie erforderlich macht.

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. 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 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Hinsichtlich der Festlegung der zVT wurde sich auf die Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA unter der Vorgangsnummer 2024-B-325 bezogen [2]. Für die Beschreibung des Stellenwerts von Dupilumab und Roflumilast in der medizinischen Versorgungssituation in Deutschland erfolgte eine orientierende bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE via PubMed zur Identifikation medizinisch-wissenschaftlicher Fachliteratur. Zur Darstellung der medizinischen Versorgungssituation in Deutschland wurden weiterhin die NVL und die GOLD-Leitlinie herangezogen [7, 8]. Darüber hinaus wurden Informationen zu den einzelnen Wirkstoffen auf Basis der jeweiligen Fachinformationen dargestellt [1, 6, 9].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 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.

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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Vorgangsnummer 2024-B-325. 2025.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Vorgangsnummer 2014-B-122. 2015.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Vorgangsnummer 2016-B-145. 2016.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Vorgangsnummer 2018-B-075. 2018.
6. AstraZeneca AB. Daxas[®] 500 Mikrogramm Filmtabletten [Stand der Information: November 2023]. 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/012483/daxas-r-500-mikrogramm-filmtabletten> [Zugriff am: 10.02.2026].
7. 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 [Zugriff am: 10.02.2026].
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2026 Report. 2025. Verfügbar unter: <https://goldcopd.org/2026-gold-report-and-pocket-guide/> [Zugriff am: 10.02.2026].
9. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Dupixent[®] 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Dupixent[®] 300 mg Injektionslösung im Fertigen [Stand der Information: November 2025]. 2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/021745/dupixent-r-300-mg-injektionsloesung-in-einer-fertigspritze-dupixent-r-300-mg-injektionsloesung-im-fertigen> [Zugriff am: 13.02.2026].
10. ClinicalTrials.gov. Effect of Roflumilast on Exacerbation Rate in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): The AURA Study (BY217/M2-124). 2006. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00297102> [Zugriff am: 13.02.2026].
11. ClinicalTrials.gov. Effect of Roflumilast on Exacerbation Rate in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): The HERMES Study (BY217/M2-125). 2006. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00297115> [Zugriff am: 13.02.2026].
12. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374(9691):685-94.
13. Jafari Andarian S, Olyaeemanesh A, Hosseini SA, Akbari Sari A, Firoozbakhsh S, Nouhi Jadesi M, et al. The safety and effectiveness of the current treatment regimen with or without roflumilast in advanced COPD patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med J Islam Repub Iran*. 2016;30:332.
14. Cilli A, Bal H, Gunen H. Efficacy and safety profile of roflumilast in a real-world experience. *J Thorac Dis*. 2019;11(4):1100-5.
15. Joo H, Han D, Lee JH, Rhee CK. Incidence of Adverse Effects and Discontinuation Rate between Patients Receiving 250 Micrograms and 500 Micrograms of Roflumilast: A Comparative Study. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2018;81(4):299-304.

16. Park TS, Kang J, Lee JS, Oh YM, Lee SD, Lee SW. Adherence to roflumilast under dose-escalation strategy in Korean patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:871-9.
17. Salvesen Ø NU, Davidsen JR, Pottegård A, Henriksen DP. Roflumilast Usage from 2010 to 2016: A Danish Nationwide Drug Utilization Study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018;123(3):314-9.
18. Albrecht I, Schild M, Greulich T, Azabdaftari D, Kossack N, Richter L, et al. Clinical and Economic Burden of COPD in Patients Poorly Controlled on LABA/LAMA or Inhaled Triple Therapy in Germany – A Retrospective Claims Data Analysis. B51. Leveraging Administrative and Large Datasets to Understand COPD Epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024.
19. Martinez FJ, Rabe KF, Calverley PMA, Fabbri LM, Sethi S, Pizzichini E, et al. Determinants of Response to Roflumilast in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Pooled Analysis of Two Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(10):1268-78.
20. Beck LA, Deleuran M, Bissonnette R, de Bruin-Weller M, Galus R, Nakahara T, et al. Dupilumab Provides Acceptable Safety and Sustained Efficacy for up to 4 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23(3):393-408.
21. Book R, Lazutkin A, Eliashar R. Long-Term Real-World Outcomes and Insights of Biologic Therapies in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Int J Mol Sci.* 2025;26(10).
22. Chauvin A, Belhadi D, Dupin C, Guilleminault L, Boudjemaa A, Ghourabi N, et al. Long-term effectiveness and safety of dupilumab in severe asthma: a 5-year real-world multicenter study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2025;13(9):2515-7 e2.
23. Maspero JF, Peters AT, Chapman KR, Domingo C, Stewart J, Hardin M, et al. Long-Term Safety of Dupilumab in Patients With Moderate-to-Severe Asthma: TRAVERSE Continuation Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024;12(4):991-7.e6.
24. Pavord I, Chan R, Brown N, Howarth P, Gilson M, Price RG, et al. Long-term safety of mepolizumab for up to ~10 years in patients with severe asthma: open-label extension study. *Ann Med.* 2024;56(1):2417184.
25. ClinicalTrials.gov. Study to Evaluate Efficacy and Safety of Mepolizumab for Frequently Exacerbating Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients. 2014. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02105948> [Zugriff am: 13.02.2026].
26. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of Mepolizumab as an Add-on Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). 2014. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02105961> [Zugriff am: 13.02.2026].
27. ClinicalTrials.gov. Mepolizumab as Add-on Treatment IN Participants With COPD Characterized by Frequent Exacerbations and Eosinophil Level. 2019. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04133909> [Zugriff am: 13.02.2026].
28. ClinicalTrials.gov. Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Moderate-to-severe COPD With Type 2 Inflammation (BOREAS). 2019. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03930732> [Zugriff am: 10.02.2026].
29. ClinicalTrials.gov. Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Moderate to Severe COPD With Type 2 Inflammation

(NOTUS). 2020. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04456673>
[Zugriff am: 10.02.2026].

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.

Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 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.

Klinisches Erscheinungsbild der COPD

Bei der COPD handelt es sich um eine chronische Lungenerkrankung, die durch eine Entzündung mit anhaltender, nicht vollständig reversibler und oft progredienter Obstruktion (Verengung) der Atemwege charakterisiert ist [1]. Sie tritt häufig zusammen mit einer chronisch-obstruktiven Bronchitis² und/oder einem Lungenemphysem³ auf [1].

Das klinische Erscheinungsbild der COPD manifestiert sich durch eine Trias von Kardinalsymptomen, die als AHA-Symptome bezeichnet werden: Atemnot, Husten und Auswurf. Diese Symptome entwickeln sich in der Regel schleichend über mehrere Jahre hinweg und verschlimmern sich zunehmend. Dabei kann die Ausprägung der Symptome sowohl eine hohe saisonale, wöchentliche und tägliche Variabilität aufweisen als auch interindividuell stark variieren [2]. Das Hauptsymptom der COPD ist die Dyspnoe (Atemnot), welche typischerweise als Belastungsdyspnoe bei körperlicher Anstrengung beginnt, wie bspw. Treppensteigen, und im Krankheitsverlauf bis zur Ruhedyspnoe progredieren kann. Sie resultiert primär aus einer erschwerten und unvollständigen Expiration, die wiederum zu einer reduzierten Inspiration führt. Weiterhin ist die COPD durch einen chronischen Husten charakterisiert, der sich gewöhnlich in den Morgenstunden sowie während der Herbst- und Wintermonate verstärkt. Häufig handelt es sich dabei um produktiven Husten mit zähem Sputum.

Zusätzlich zu den respiratorischen Symptomen können Patienten unter Erschöpfung und einer deutlichen Reduktion der körperlichen Leistungsfähigkeit leiden. Im Krankheitsverlauf der COPD können weiterhin auch Exazerbationen auftreten, bei denen eine akute, über mindestens zwei Tage anhaltende Verschlechterung der respiratorischen Symptome auftritt, die eine

² Eine chronische Bronchitis ist eine dauerhafte Entzündung der Bronchien, die zu Husten und Auswurf führt.

³ Bei einem Lungenemphysem sind die Lungenbläschen (Alveolen) irreversibel erweitert und zerstört.

Intensivierung der COPD-Therapie erforderlich macht [1]. Exazerbationen gehen mit einer deutlich erhöhten Morbidität sowie auch Mortalität einher [3, 4]. In den fortgeschrittenen Stadien der COPD kann zudem eine Zyanose als Ausdruck der chronischen Hypoxämie auftreten. Durch die beschriebenen Symptome leiden die Patienten an einem erheblich eingeschränkten Gesundheitszustand und einer reduzierten Lebensqualität, welche unter anderem von einer beeinträchtigten Mobilität, Angstzuständen, Depression und Schlafstörungen gekennzeichnet sein kann [2, 4-7].

Die Prognose der COPD ist stark von individuellen Faktoren abhängig, einschließlich der fortlaufenden Exposition gegenüber Risikofaktoren, des Schweregrades der Erkrankung, des Alters des Patienten, der Anzahl und Schwere der Exazerbationen sowie vorhandener Komorbiditäten wie kardiovaskuläre Erkrankungen [8, 9]. Die frühzeitige Erkennung und adäquate Einordnung der Symptome ist essenziell für eine zeitnahe Diagnosestellung und Therapieeinleitung, um die Progression der Erkrankung zu verlangsamen und die Lebensqualität der Patienten zu erhalten. Der Stellenwert einer rechtzeitigen Therapieeinleitung wird insbesondere vor dem Hintergrund der Todesraten deutlich: Mit etwa 3,5 Millionen COPD-bedingten Todesfällen im Jahr 2021 ist die COPD weltweit die vierthäufigste Todesursache [10].

Risikofaktoren

Der bedeutendste Risikofaktor für die Entwicklung einer COPD ist das Tabakrauchen, welches in Industrieländern für über 70 % der COPD-Morbidität verantwortlich ist [10]. Dabei korreliert das Fortschreiten der COPD mit der täglichen Menge an inhaliertem Rauch. Im Gegensatz dazu wird eine Abstinenz vom Rauchen entsprechend als wichtigster Einzelfaktor angesehen, um das Fortschreiten der COPD einzudämmen [8]. Bei Nichtrauchern ist die Entwicklung der COPD oft auf das Einatmen von Giftstoffen in Haushalten, am Arbeitsplatz sowie im Freien zurückzuführen [8]. Weitere relevante Risikofaktoren sind gehäufte Atemwegsinfekte in der Kindheit [11], Störungen im Lungenwachstum [12] sowie genetische Faktoren, wie z. B. ein α 1-Antitrypsinmangel [13] oder ein Gendefekt für das Enzym Matrix-Metalloproteinase 12 [14].

Ätiologie und Pathogenese

Die Pathogenese der COPD beruht auf einer Exposition gegenüber den bereits genannten Risikofaktoren. Diese führen über verschiedene miteinander verknüpfte Pathomechanismen, wie einer chronischen Entzündung und oxidativem Stress, zu strukturellen und funktionellen Veränderungen in der Lunge [8]. Die COPD manifestiert sich morphologisch in einer Obstruktion und einer entzündlichen Verlegung der kleinen Atemwege sowie durch einen Abbau von Lungengewebe. Dadurch wird die Fähigkeit einer ausreichenden Weitstellung der Atemwege zur Gewährleistung des Atemflusses zunehmend eingeschränkt, insbesondere während der Ausatmung.

Der zentrale Pathomechanismus ist die Entwicklung einer chronischen Entzündung in den Atemwegen und dem Lungenparenchym. Bei einem Teil der Patienten ist die Erkrankung mit einer erhöhten Anzahl an eosinophilen Granulozyten (im Folgenden: Eosinophile) assoziiert (eosinophiler Phänotyp), welches ein Merkmal einer Typ-2-Inflammation ist und mit der Aktivierung des T-Helfer 2 (TH2) Zellen-Signalweges einhergeht [15, 16]. Der Typ-2-Inflammation liegt die Freisetzung von Botenstoffen aus Eosinophilen 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 relevante Interleukin (IL)-5, das hauptsächlich in den Granula von Eosinophilen vorkommt und essenziell für die Regulation ihrer Differenzierung, Reifung, Mobilisierung sowie ihr Überleben ist [17, 18]. Weitere relevante Zytokine sind IL-4 und IL-13, welche unter anderem die Degranulation von basophilen Granulozyten sowie Mastzellen fördern, wodurch es zur Freisetzung von entzündungsfördernden Mediatoren kommt. Darüber hinaus tragen IL-4 und IL-13 zur Infiltration von Eosinophilen und TH2-Zellen in das Lungengewebe bei [19]. 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 können [20]. So ist beispielsweise auch die Anzahl der Eosinophilen im peripheren Blut bei der COPD ein Prädiktor für das Auftreten von Exazerbationen [21, 22] und das Ansprechen auf eine Therapie mit Kortikosteroiden [23-26]. Weiterhin spielt oxidativer Stress bei der Pathogenese der COPD eine entscheidende Rolle. Dieser führt unter anderem zur Stimulation der Schleimproduktion, zur Beeinträchtigung der Kortikosteroidwirkung sowie der Funktion der Epithelbarriere und zu einer Imbalance von Proteasen und Antiproteasen hin zu einer gesteigerten Protease-Aktivität [27-29].

Diagnose und Abgrenzung zu anderen Atemwegserkrankungen

Für die Einleitung einer zielgerichteten Therapie ist die korrekte Diagnosestellung essenziell. Die Diagnose einer COPD sollte bei jedem Patienten in Betracht gezogen werden, der unter der genannten Trias an Kardinalsymptomen – Atemnot (Dyspnoe), Husten und Auswurf – leidet und/oder in der Anamnese Risikofaktoren für die Erkrankung aufweist [1, 8, 30]. Die Kardinalsymptome können jedoch auch bei anderen Erkrankungen auftreten, sodass für eine Differentialdiagnose der COPD eine umfassende Anamnese mit Erfassung von Risikofaktoren und Komorbiditäten, eine körperliche Untersuchung, eine Lungenfunktionsprüfung sowie gegebenenfalls weitere bildgebende und laborchemische Untersuchungen erforderlich sind [1].

Die Lungenfunktionsmessung, insbesondere die Spirometrie mit Messung des FEV₁ und der forcierten Vitalkapazität (*Forced Vital Capacity*, FVC) sowie der daraus abgeleiteten relativen Einsekundenkapazität (FEV₁/FVC-Wert, Synonym: Tiffeneau-Index), ist ein zentrales diagnostisches Instrument für die Erkennung der COPD. Eine der wichtigsten Differenzialdiagnosen der COPD ist das Asthma bronchiale, welches sich durch eine Reversibilität der Atemwegsobstruktion nach Verabreichung von Bronchodilatoren auszeichnet und durch einen Reversibilitätstest untersucht werden kann [1, 30]. Die Symptome sind bei Asthma-Patienten somit in der Regel reversibel und variabel, während sie bei Patienten

mit COPD persistieren und progredient verlaufen. Zudem tritt Asthma häufig bereits im Kindes- oder Jugendalter auf, die COPD jedoch im Regelfall erst nach dem 40. Lebensjahr. Weitere charakteristische Merkmale von Asthma sind gleichzeitig bestehende Allergien und eine positive Familienanamnese. Es ist jedoch hervorzuheben, dass manche Patienten auch an Merkmalen beider Erkrankungen leiden. Diese Patienten mit dem sogenannten Asthma-COPD-*Overlap*-Syndrom (ACOS) können eine besondere diagnostische und therapeutische Herausforderung darstellen [31].

Darüber hinaus sind andere Erkrankungen mit Bronchialobstruktion (u. a. Bronchiolitis obliterans, diffuse Lungenparenchymerkrankungen mit möglicher Obstruktion wie z. B. Sarkoidose), mit chronischem Husten (u. a. Bronchialkarzinom, Tuberkulose, chronischer idiopathischer Husten, chronische Bronchitis ohne Obstruktion, chronische Rhinosinusitis, Interstitielle Lungenerkrankungen) oder Atemnot (u. a. infolge Anämie, Linksherzinsuffizienz, pulmonaler Hypertonie, Übergewicht, Trainingsmangel, Hyperthyreose, metabolischer Azidose) differenzialdiagnostisch oder als Komorbidität abzugrenzen [1].

Schweregradeinteilung

Für die Schweregradeinteilung der COPD sind in Deutschland die NVL [1] und die GOLD-Leitlinie [8] relevant. Die NVL wird von der Bundesärztekammer (BÄK), der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) gemeinsam herausgegeben und liegt derzeit in der Fassung aus dem Jahr 2021 mit Gültigkeit bis Sommer des Jahres 2026 vor. Die internationale GOLD-Leitlinie wird jährlich veröffentlicht und liegt in der Fassung für das Jahr 2026 vor. Hinsichtlich der Schweregradeinteilung wird in der GOLD-Leitlinie sowohl das Ausmaß der aktuellen Symptome sowie die Schwere und Anzahl der Exazerbationen als auch das Ausmaß der Atemwegsobstruktion berücksichtigt. Demgegenüber bezieht sich die Schweregradeinteilung der NVL lediglich auf die Intensität der Hauptsymptome.

Nationale VersorgungsLeitlinie

Die Schweregradeinteilung der COPD gemäß NVL richtet sich nach der Intensität des am stärksten ausgeprägten Hauptsymptoms [1]. Bei einer leichten COPD leidet der Patient an einer geringgradigen Atemnot unter Belastung, wobei Husten und Auswurf meist nur morgens auftreten. Sofern der Patient mehrfach am Tag Husten sowie Auswurf aufweist und unter Belastung an einer Atemnot leidet, erfolgt eine Einstufung als mittelgradige COPD. Eine schwergradige COPD ist durch Atemnot in Ruhe und ständigen, mehrfach am Tag auftretenden Husten und Auswurf charakterisiert (vgl. Tabelle 3-1). Da für dieses Erhebungsinstrument jedoch keine Validierung vorliegt, spricht die Leitliniengruppe lediglich eine offene Empfehlung aus.

Tabelle 3-1: Beurteilung der Intensität der Hauptsymptome der COPD gemäß NVL

	Beurteilung der Schwere (qualitativ) ^a		
	Leicht	Mittelgradig	Schwergradig
Atemnot	Geringgradig unter Belastung: Keine Pause nach ≥ 3 Stockwerken	Unter Belastung: Pause nach >1 bis <3 Stockwerken	In Ruhe; bei geringster Belastung: Pause nach ≤ 1 Stockwerk
Husten Norm: <2 Hustenstöße/Stunde	Überwiegend nur morgens	Mehrfach am Tage	Ständig (am Tage), auch in der Nacht
Auswurf	Nur morgens; keine Beschwerden am Tage oder in der Nacht	Mehrfach täglich	Ständig verschleimt, Abhusten stark erschwert
a: Einordnung des Symptoms, das am schwersten ausgeprägt ist, auch wenn zwei andere Hauptsymptome minders schwer abschneiden. Quelle: modifiziert nach [1]			

Weiterhin enthält die NVL ein Erhebungsinstrument für die Einteilung der aufgetretenen Exazerbationen in vier Schweregrade (vgl. Tabelle 3-2). Die Leitliniengruppe weist explizit darauf hin, dass die Einteilung der Exazerbation in vier Schweregrade eine Besonderheit in Deutschland ist, da Exazerbationen sowohl im klinischen Setting als auch in der internationalen Forschung üblicherweise in drei Schweregrade aufgeteilt werden.

Leichte Exazerbationen können mit zusätzlichen Gaben von kurzwirksamen Bronchodilatoren von Patienten selbst behandelt werden. Bei mittelschweren Exazerbationen erfolgt darüber hinaus eine Behandlung mit oralen Kortikosteroiden und/oder einem Antibiotikum. Im Falle einer schweren Exazerbation muss die Behandlung des Patienten intensiviert und meistens stationär fortgesetzt werden. Sofern die Behandlung auf einer Intensivstation oder einer *Intermediate Care Unit* erforderlich ist, erfolgt die Einstufung als sehr schwere Exazerbation.

Tabelle 3-2: Einteilung des Schweregrades der Exazerbation gemäß NVL

Schweregrad der Exazerbation	Definition
Leichte Exazerbationen	Werden nur mit zusätzlichen Gaben von kurzwirksamen Bronchodilatoren von Patienten selbst behandelt und oft dem Behandelnden nicht berichtet.
Mittelschwere Exazerbation	Der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin verordnet darüber hinaus ein systemisches Kortikosteroid und/oder ein Antibiotikum.
Schwere Exazerbation	Eine intensivierte, ggf. stationäre Behandlung erfolgt. ^a
Sehr schwere Exazerbation	Ereignisse, bei denen eine intensivierte Therapie auf einer Intensivstation oder einer <i>Intermediate Care Unit</i> als erforderlich angesehen wird.
a: Diese Klassifikation wird auch in pharmakologischen Studien angewendet. Es wird dabei in Kauf genommen, dass die Hospitalisationsrate in den europäischen Ländern um das 10-fache variiert [30]. Quelle: modifiziert nach [1]	

GOLD-Leitlinie

Im Gegensatz zur NVL beinhaltet die GOLD-Leitlinie zunächst eine Schweregradeinteilung in vier GOLD-Stadien basierend auf der mittels Spirometrie bestimmten Atemwegsobstruktion, wobei insbesondere das FEV₁ nach der Anwendung eines Bronchodilatators herangezogen wird [8] (vgl. Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Schweregradeinteilung der COPD aufgrund der Atemwegsobstruktion gemäß GOLD-Leitlinie

Stadium	Schweregrad	FEV ₁ ^a
GOLD 1	Leicht	FEV ₁ ≥ 80 % vom Soll
GOLD 2	Mittelschwer	50 % ≤ FEV ₁ < 80 % vom Soll
GOLD 3	Schwer	30 % ≤ FEV ₁ < 50 % vom Soll
GOLD 4	Sehr schwer	FEV ₁ < 30 % vom Soll

a: Basierend auf dem FEV₁ nach der Anwendung eines Bronchodilatators.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
Quelle: Eigene Darstellung modifiziert nach [8]

Zwischen dem Ausmaß der Atemwegsobstruktion und den durch die Patienten empfundenen Symptomen sowie der Einschränkung ihres Gesundheitszustandes herrscht nur eine schwache Korrelation. Daher wird der Schweregrad der COPD in der GOLD-Leitlinie gemäß dem sogenannten ABE-Schema⁴ anhand der Symptomlast und der Exazerbations-Anamnese eingeteilt (vgl. Abbildung 3-1). Hierbei wird die Symptomlast und der Gesundheitszustand der Patienten anhand von zwei validierten Fragebögen, dem (*Modified*) *Medical Research Council* (mMRC) und dem *COPD Assessment Test* (CATTM), ermittelt. Während der mMRC-Fragebogen lediglich das Ausmaß der Dyspnoe mittels einer 5-Punkte-Skala erfasst, ist der CATTM ein multidimensionaler Fragebogen, welcher der gesamthaften Beurteilung des Gesundheitsstatus von COPD-Patienten anhand von 8 Items mit 6-Punkte-Skalen dient.

Dem Schweregrad A werden Patienten zugeordnet, die einen mMRC-Score zwischen 0 und 1 sowie einen CATTM-Score < 10 aufweisen und gleichzeitig in der Anamnese keine oder nur eine mittelschwere Exazerbation ohne Hospitalisierung zeigen. Eine Zuordnung zum Schweregrad B erfolgt, sofern Patienten bei gleicher Exazerbations-Anamnese einen mMRC-Score ≥ 2 und einen CATTM-Score ≥ 10 verzeichnen. Patienten mit ≥ 2 mittelschweren Exazerbationen oder ≥ 1 schweren Exazerbation mit Hospitalisierung in der medizinischen Vorgeschichte werden unabhängig von der Symptomlast zum höchsten Schweregrad E klassifiziert.

⁴ Das ABE-Schema hat das frühere ABCD-Schema ersetzt, welches im Gegensatz zu seinem Nachfolger bei Patienten mit häufigen bzw. schweren Exazerbationen zwischen geringerer (Schweregrad C) und höherer Symptombelastung (Schweregrad D) differenzierte [32].

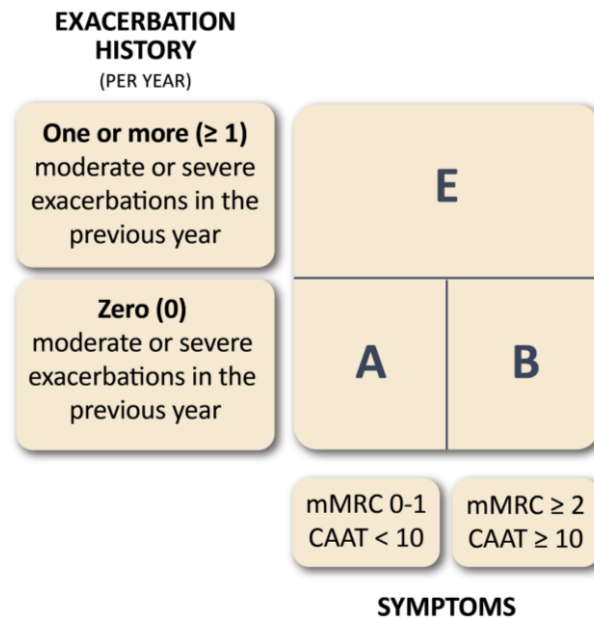


Abbildung 3-1: Schweregradeinteilung der COPD auf Grundlage der Symptome und Exazerbationen gemäß GOLD-Leitlinie

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: modifiziert nach [8]

Therapieziele und Behandlung der COPD

Da es sich bei der COPD um eine nicht heilbare Erkrankung handelt, fokussieren sich die Therapieziele auf eine Reduktion der Symptomlast und der Häufigkeit sowie Schwere von Exazerbationen, um die Bewegungstoleranz sowie den allgemeinen Gesundheitszustand der betroffenen Patienten zu verbessern und Hospitalisierungen zu vermeiden [1, 4, 8]. Besondere Bedeutung kommt dabei der Exazerbationshäufigkeit zu, die einen wesentlichen prognostischen Faktor der Erkrankung sowie des Therapieerfolges darstellt.

Nachfolgend werden die weitestgehend übereinstimmenden Therapieempfehlungen der NVL und der GOLD-Leitlinie zusammengefasst [1, 8]. Die Behandlung der COPD folgt einem ganzheitlichen Therapieansatz, der sowohl medikamentöse als auch nicht-medikamentöse Maßnahmen einschließt und individuell auf den Patienten abgestimmt wird.

Nicht-medikamentöse Maßnahmen

Nicht-medikamentöse Maßnahmen sind der erste Schritt in der Behandlung der COPD, wobei die Tabakentwöhnung einen zentralen Aspekt darstellt. Eine relevante Verbesserung der COPD kann nur mit totaler Abstinenz erreicht werden, weshalb rauchenden COPD-Patienten dringend die vollständige und dauerhafte Abstinenz empfohlen wird [1]. Weitere nicht-medikamentöse Maßnahmen sind Rehabilitationsmaßnahmen, körperliches Training und Physiotherapie zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und zur Reduzierung der Atemnot. Auch Schulungen zum Selbstmanagement der Erkrankung sind ein wesentlicher Bestandteil der Therapie. In fortgeschrittenen Stadien der COPD kann eine Sauerstofftherapie notwendig

werden, um die Sauerstoffversorgung des Körpers sicherzustellen. Bei schwerer Überblähung der Lunge können in ausgewählten Fällen auch operative Verfahren wie die Lungenvolumenreduktion in Betracht gezogen werden [1, 8].

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Beschwerden ist der frühe Einsatz nicht-medikamentöser Maßnahmen oftmals zunächst ausreichend, um die Progression der COPD aufzuhalten oder zumindest zu verlangsamen. Dennoch ist kontinuierlich zu prüfen, inwieweit diese Maßnahmen die aufgetretenen Beschwerden weiterhin wirksam lindern können [1]. Spätestens sobald Patienten eine Progression der Erkrankung oder (schwere) Exazerbationen erleiden bzw. wenn es in der Vergangenheit bereits zu (schweren) Exazerbationen gekommen ist, muss eine medikamentöse Therapie erfolgen, welche weiterhin individuell durch die genannten nicht-medikamentösen Maßnahmen unterstützt werden kann [1, 8].

Medikamentöse Maßnahmen

Bei der medikamentösen Behandlung der COPD wird zwischen einer Bedarfstherapie und einer Erhaltungstherapie, respektive Langzeittherapie, unterschieden. Die Bedarfstherapie sollte nur im Falle der Notwendigkeit einer akuten Symptomlinderung erfolgen. Zur kurzfristigen Weitstellung der Atemwege und Erleichterung der Atmung kommen dabei vor allem Bronchodilatoren der Wirkstoffklassen der kurzwirksamen Muscarinrezeptor-Antagonisten (*Short-Acting Muscarinic Antagonists*, SAMA) und der kurzwirksamen Beta2-Agonisten (*Short-Acting Beta2-Agonists*, SABA) zum Einsatz.

Im Gegensatz zur Bedarfstherapie ist die Erhaltungstherapie durch eine schrittweise Steigerung der Therapiemaßnahmen in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung, d. h. der Symptomlast sowie dem Auftreten und der Schwere von Exazerbationen, gekennzeichnet. Aufgrund des chronischen Charakters der COPD sind bei der Erhaltungstherapie eine gute Verträglichkeit, ein einfaches Einnahmeschema und eine anwenderfreundliche Art der Verabreichung von besonderer Bedeutung. Die Basis der Erhaltungstherapie bilden inhalative Bronchodilatoren der Wirkstoffklassen der langwirksamen Muscarinrezeptor-Antagonisten (*Long-Acting Muscarinic Antagonists*, LAMA) und der langwirksamen Beta2-Agonisten (*Long-Acting Beta2-Agonists*, LABA). Zur Unterdrückung von Entzündungsprozessen können zudem inhalative Kortikosteroide (*Inhaled Corticosteroids*, ICS) in Kombination mit LAMA und/oder LABA eingesetzt werden. Nach Versagen dieser Therapieoptionen standen den Patienten vor der Zulassung von Mepolizumab mit dem Phosphodiesterase (PDE)-4-Hemmer Roflumilast und dem Biologikum Dupilumab nur limitierte Therapieoptionen zur Verfügung [1, 8].

NVL

Der Algorithmus zur medikamentösen Behandlung der COPD gemäß NVL ist dargestellt in Abbildung 3-2 [1]. Für Patienten mit vorrangig leichter bis mittelgradiger Symptomatik werden verschiedene Therapieoptionen empfohlen. Hierbei kann zunächst nach individueller Einschätzung des Gesundheitszustandes der Patienten auch auf eine medikamentöse Therapie unter Ausschöpfung nicht-medikamentöser Therapiemaßnahmen verzichtet werden. Darüber hinaus bestehen die Optionen einer bedarfsorientierten Therapie mit SAMA oder SABA oder einer Langzeittherapie mit LAMA oder LABA. Bei mittel- bis schwergradiger Symptomatik

empfiehlt die NVL hingegen entweder die kombinierte Gabe von LAMA + LABA, wenn die Patienten über einen längeren Zeitraum beschwerdearm oder beschwerdefrei sind, oder die Monotherapie mit LAMA bzw. LABA.

Sofern aufgetretene Exazerbationen vorrangig das klinische Bild prägen, wird bei therapienaiven Patienten eine dauerhafte Therapie mit LAMA oder eine Kombinationstherapie bestehend aus LAMA + LABA empfohlen, wenn die Patienten über einen längeren Zeitraum beschwerdearm oder beschwerdefrei sind. Demgegenüber wird für therapieerfahrene Patienten mit Exazerbationen unmittelbar eine Kombinationstherapie bestehend aus LAMA + LABA empfohlen. Weiterhin empfiehlt die NVL bei Exazerbationen eine stufenweise Therapieeskalation in Abhängigkeit von der Vortherapie, wobei vor jeder Eskalation die Adhärenz zur medikamentösen Therapie und die Inhalationstechnik überprüft werden sollten. Für Patienten mit einer LAMA-Vortherapie wird eine Eskalation auf die Kombinationstherapie bestehend aus den beiden Wirkstoffklassen der lang-wirksamen Bronchodilatoren LAMA + LABA empfohlen. Patienten, die bereits mit einer Kombinationstherapie aus LAMA + LABA oder aus LABA + ICS vorbehandelt wurden, können bei erhöhten Bluteosinophilen (z. B. ≥ 300 Zellen/ μ l) und Indikation für ICS auf eine Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS eskaliert werden. Als letzte Eskalationsstufe wird der PDE-4-Hemmer Roflumilast als Add-On zur Dreifachtherapie oder zur Kombinationstherapie bestehend aus LAMA + LABA (bei Kontraindikation für ICS) empfohlen, wenn wegen erhöhter Exazerbationsgefahr weiterhin Handlungsbedarf besteht. Dabei ist jedoch hervorzuheben, dass die zugrundeliegende Evidenzqualität als gering eingeschätzt wird. Zudem ist die Anwendung von Roflumilast auf Patienten mit schwerer COPD mit einem FEV₁-Wert < 50 % vom Soll, ausgeprägter chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen beschränkt. Im Gegensatz zur stufenweisen Therapieeskalation kommt die Option einer Deeskalation der medikamentösen Behandlung nur bei Beschwerdefreiheit oder dem Auftreten von Nebenwirkungen und nur unter engmaschiger Kontrolle in Frage.

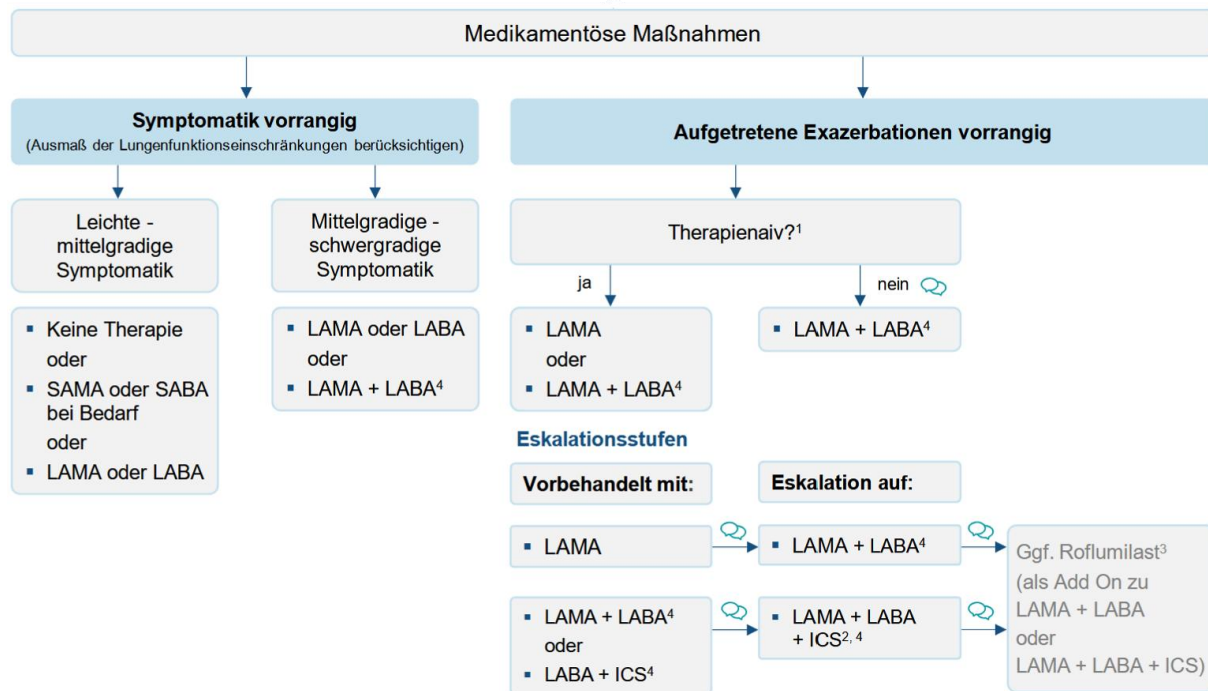


Abbildung 3-2: Algorithmus zur medikamentösen Behandlung der COPD gemäß NVL

Hinweis: Vor jeder Eskalation ist die Adhärenz zur medikamentösen Therapie sowie die Inhalationstechnik zu prüfen.

- 1: Bei bereits mit der Kombination LABA + ICS vorbehandelten Patienten ist die Überprüfung der Indikation für eine ICS-Gabe zu prüfen.
- 2: Die Kombination LAMA + LABA + ICS kann bei höheren Eosinophilen-Werten zum Einsatz kommen. Vor Eskalation ist generell die Indikation für ein ICS zu prüfen.
- 3: Die Gabe von Roflumilast ist bei Patienten mit COPD möglich, die trotz Therapie wiederholt exazerbieren, dem „chronische Bronchitis“-Phänotyp zuzuordnen sind und ein $FEV_1 < 50\%$ vom Soll haben. Roflumilast kann hierbei als Add-On sowohl zusätzlich zu der Kombination LABA + LABA als auch zu LAMA + LABA + ICS gegeben werden.
- 4: Wenn Patienten mit COPD über einen längeren Zeitraum beschwerdearm oder beschwerdefrei sind, sie von einer Eskalation nicht profitieren oder unerwünschte Nebenwirkungen auftreten, ist die Möglichkeit der Deeskalation medikamentöser Therapiemaßnahmen unter engmaschiger Kontrolle zu prüfen.

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: modifiziert nach [1]

GOLD-Leitlinie

In der GOLD-Leitlinie wird zwischen initialer und nachfolgender Therapie unterschieden (siehe Abbildung 3-3 und Abbildung 3-4) [8]. Bei der initialen Therapie wird das bereits beschriebene ABE-Schema herangezogen. Für Patienten mit Schweregrad A (mMRC-Score 0 – 1; CATTM-Score <10; keine mittelschwere oder schwere Exazerbation im vergangenen Jahr) wird im Regelfall eine Behandlung mit einem lang-wirksamen Bronchodilatator empfohlen. Eine Behandlung mit einem kurz-wirksamen Bronchodilatator sollte hingegen bei Patienten mit sehr gelegentlicher Kurzatmigkeit erfolgen. Für Patienten mit Schweregrad B (mMRC-Score ≥ 2 ; CATTM-Score: ≥ 10 ; keine mittelschwere oder schwere Exazerbation im

vergangenen Jahr) empfiehlt die GOLD-Leitlinie eine Kombinationstherapie bestehend aus LAMA + LABA. Auch bei Patienten mit Schweregrad E (≥ 1 mittelschwere oder schwere Exazerbationen im vergangenen Jahr) wird eine Kombinationstherapie bestehend aus LAMA + LABA empfohlen. Zusätzlich sollte auch eine Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS in Betracht gezogen werden, wenn der Bluteosinophilen-Wert auf ≥ 300 Zellen/ μl erhöht ist.

Bei der Therapieoptimierung sollte zunächst eine Erfassung der Symptome, insbesondere der Dyspnoe, sowie eine Einschätzung des Exazerbationsrisikos basierend auf der Anamnese und des Bluteosinophilen-Werts erfolgen. Weiterhin sind die Inhalationstechnik und die Adhärenz sowie die Rolle nicht-medikamentöser Maßnahmen zu beurteilen. Hinsichtlich einer möglichen Anpassung der medikamentösen Behandlung sind sowohl eine Eskalation als auch eine Deeskalation zu berücksichtigen. Darüber hinaus kann gegebenenfalls ein Wechsel des Inhalationsgeräts oder der Wirkstoffe innerhalb derselben Wirkstoffklasse (z. B. die Verwendung eines anderen lang-wirksamen Bronchodilatators) in Betracht gezogen werden. Jede Änderung der Behandlung erfordert eine anschließende Überprüfung des klinischen Ansprechens, einschließlich der Nebenwirkungen.

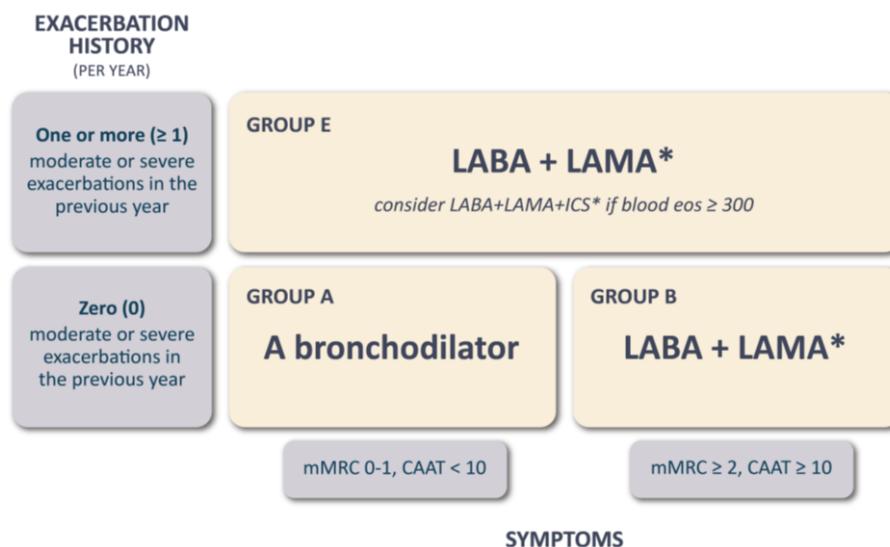


Abbildung 3-3: Algorithmus zur initialen medikamentösen Therapie der COPD gemäß GOLD-Leitlinie

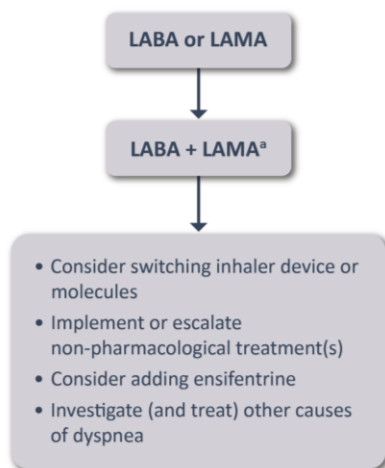
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: modifiziert nach [8]

Der Algorithmus zur Folgetherapie differenziert zwischen der Ausprägung einer persistierenden Dyspnoe und dem Auftreten von Exazerbationen. Zu Beginn der Folgetherapie wird eine Monotherapie mit LAMA oder LABA empfohlen. Bei persistierender Dyspnoe oder Bewegungseinschränkung unter Bronchodilatator-Monotherapie sollten die Patienten mit einer Kombinationstherapie aus LAMA + LABA behandelt werden. Falls weiterhin keine Verbesserung der Symptomatik erreicht wird, sind ein Wechsel des Inhalationsgeräts oder der Wirkstoffe, die Durchführung oder Eskalation einer nicht-medikamentöse Maßnahme (z. B.

pulmonale Rehabilitation), die Add-On-Therapie mit dem derzeit in Deutschland nicht zugelassenen PDE-3/PDE-4-Hemmer Ensifentrin oder andere Ursachen der Dyspnoe in Betracht zu ziehen. Ebenso empfiehlt die GOLD-Leitlinie bei Patienten mit mindestens einer mittelschweren oder schweren Exazerbation unter Bronchodilatator-Monotherapie eine Eskalation auf eine Kombinationstherapie bestehend aus LAMA + LABA, sofern der Bluteosinophilen-Wert bei <300 Zellen/ μl liegt. Eine Eskalation auf eine Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS wird für Patienten empfohlen, die unter einer Kombinationstherapie bestehend aus LABA + LAMA mit einem Bluteosinophilen-Wert von ≥ 100 Zellen/ μl oder unter einer Bronchodilatator-Monotherapie mit einem Bluteosinophilen-Wert von ≥ 300 Zellen/ μl weitere Exazerbationen entwickeln. Wenn Patienten, die mit einer Kombinationstherapie bestehend aus LABA + LAMA behandelt werden und einen Bluteosinophilen-Wert von <100 Zellen/ μl aufweisen, immer noch Exazerbationen erleiden, können Azithromycin (insbesondere bei Nichtrauchern) und Roflumilast (unter Berücksichtigung der bereits genannten Einschränkung des Anwendungsgebiets) als mögliche Therapieoptionen erwogen werden. Gleichermaßen sind Azithromycin und Roflumilast Therapieoptionen für Patienten, die unter einer Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS weiterhin unkontrolliert sind. Abschließend werden für Patienten mit Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μl und mindestens zwei mittelschweren Exazerbationen oder mindestens einer schweren Exazerbation unter einer Dreifachtherapie noch die Biologika Dupilumab (nur für Patienten mit chronischer Bronchitis) und Mepolizumab empfohlen.

• IF PERSISTENT DYSPNEA



• IF ONE OR MORE MODERATE OR SEVERE EXACERBATION

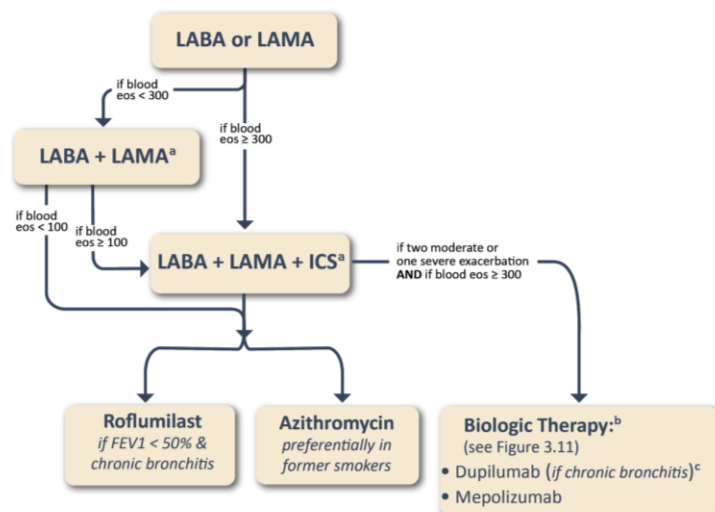


Abbildung 3-4: Algorithmus zur medikamentösen Folgetherapie der COPD gemäß GOLD-Leitlinie

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: modifiziert nach [8]

Charakterisierung der Zielpopulation

Mepolizumab (Nucala®) ist angezeigt 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 [33].

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.

Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung 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.

Therapeutischer Bedarf für die Behandlung der unkontrollierten COPD

Als chronische, progressive Lungenerkrankung ist die COPD für die betroffenen Patienten eine enorme Belastung für sämtliche Aspekte des Lebens. Durch die Trias von Kardinalsymptomen – Atemnot, Husten und Auswurf – leiden die Patienten an einem erheblich eingeschränkten Gesundheitszustand und einer reduzierten Lebensqualität, welche unter anderem gekennzeichnet sein kann von einer beeinträchtigten Mobilität, Angstzuständen, Depression und Schlafstörungen [2, 4-7]. Darüber hinaus sind bei unkontrollierter COPD insbesondere Exazerbationen und daraus resultierende Hospitalisierungen mit einer hohen Sterblichkeit in den Folgejahren verbunden, wobei das Sterberisiko mit zunehmender Anzahl und Schwere der Exazerbationen weiter ansteigt [34-36].

Der hohe ungedeckte therapeutische Bedarf für die Behandlung von Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS unzureichend kontrolliert ist, ergibt sich demnach aus der erheblichen Symptombelastung mit entsprechend schlechter Prognose für die betroffenen Patienten und den nachfolgend beschriebenen Limitationen der derzeitigen Therapieoptionen. Vor diesem Hintergrund wird deutlich, dass für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet neue zielgerichtete Therapien unerlässlich sind.

Dreifachtherapie

Die Basis der Erhaltungstherapie der COPD bilden inhalative Bronchodilatoren der Wirkstoffklassen LAMA und LABA [1, 8]. Während diese zur Erweiterung der Atemwege und zur Erleichterung der Atmung hocheffektiv sind, erfolgt bei mechanistischer Betrachtung jedoch kein Eingriff in die zugrundeliegende Typ-2-Inflammation des vorliegenden Anwendungsgebiets von Mepolizumab. Erleiden Patienten unter einer Therapie mit inhalativen Bronchodilatoren weiterhin Exazerbationen, kann die Behandlung bis hin zu einer Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS eskaliert werden [1, 8]. Im Gegensatz zu Bronchodilatoren beeinflussen ICS über die Regulation der Genexpression unmittelbar die pulmonale sowie systemische Inflammation der COPD und zeigen insbesondere bei Patienten mit erhöhten Bluteosinophilen eine gesteigerte Wirksamkeit [1]. Dabei eignet sich die Langzeittherapie mit ICS aufgrund einer möglichen Resistenz(-bildung) jedoch nicht für alle Patienten [8, 37]. Zudem haben Ergebnisse der Phase-III-Studie IMPACT gezeigt, dass ein großer Teil der Patienten mit symptomatischer COPD und Exazerbationen in der Anamnese unter einer Dreifachtherapie weiterhin mittelschwere bis schwere Exazerbation aufweist [38]. Insgesamt ist somit festzuhalten, dass die Wirksamkeit der Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS begrenzt ist.

Roflumilast

Eine weitere Eskalationsstufe in der Behandlung der COPD ist Roflumilast als Add-On zur Dreifachtherapie oder zur Kombinationstherapie bestehend aus LAMA + LABA (bei Kontraindikation für ICS) für Patienten mit schwerer COPD mit einem FEV₁-Wert <50 % vom Soll, ausgeprägter chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen [1, 8]. Dabei wird in der NVL jedoch hervorgehoben, dass die zugrundeliegende Evidenzqualität als gering eingeschätzt wird [1]. Die eingeschränkte Zulassung von Roflumilast auf Patienten mit schwerer COPD, chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen ist auf die begrenzte Wirksamkeit in den Studien OPUS (NCT00076089 [39]) und Ratio (NCT00430729 [40]) zurückzuführen, in denen Roflumilast bei Patienten ohne Selektion entsprechender Krankheitsmerkmale nicht zu einer signifikanten Reduktion der Rate an Exazerbationen führte [41]. Zudem leiden einige mit Roflumilast behandelte Patienten an erheblichen Nebenwirkungen. In den Zulassungsstudien AURA (NCT00297102 [42]) und HERMES (NCT00297115 [43]) hat sich bei den Patienten unter anderem ein Gewichtsverlust gezeigt [44, 45]. Angesichts der bei fortgeschrittener COPD häufig auftretenden pulmonalen Kachexie und der damit einhergehenden schlechten Prognose, sollte das Gewicht der Patienten genau überwacht und die Behandlung mit Roflumilast im Fall eines unerklärlichen, klinisch bedeutsamem Gewichtsverlustes beendet werden [41]. Zu den weiteren Nebenwirkungen mit teils gravierenden Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zählen gastrointestinale Beschwerden wie Durchfall, Übelkeit und Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, Schlafstörungen sowie psychische Störungen wie Angstzustände, Nervosität, Depressionen und suizidale Gedanken [41, 45]. Die Tragweite dieses negativen Nebenwirkungsprofils wird dadurch verdeutlicht, dass Roflumilast von den behandelnden Ärzten bereits vor der Marktverfügbarkeit von Mepolizumab und Dupilumab nur selten verschrieben wurde und ein Großteil der Patienten ihre Behandlung mit Roflumilast bereits innerhalb des ersten Jahres abbricht [46-51].

Dupilumab

Der rekombinante, humanisierte, monoklonale Immunglobulin G (IgG)4-Antikörper Dupilumab wird in der GOLD-Leitlinie als Therapieoption für Patienten mit erhöhten Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μ l und chronischer Bronchitis empfohlen, die unter einer Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS weiterhin mindestens zwei mittelschwere Exazerbationen oder mindestens eine schwere Exazerbation erlitten haben. Dupilumab ist gegen die Alpha-Untereinheit des IL-4-Rezeptors gerichtet, wodurch sowohl die Signalwege von IL-4 als auch IL-13 gehemmt werden, welche wichtige Mediatoren bei der im Anwendungsgebiet zugrundeliegenden Typ-2-Inflammation darstellen [19]. Der G-BA hat jedoch im Rahmen der Nutzenbewertung von Dupilumab (Vorgangsnummer 2024-08-01-D-1086) aufgrund von lediglich moderaten Vorteilen hinsichtlich einer Reduktion von mittelschweren oder schweren sowie schweren Exazerbationen und einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für erwachsene Patienten mit einem $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll nur einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zVT LAMA + LABA + ggf. ICS festgestellt [52]. Demgegenüber wurde für Patienten mit einem $FEV_1 < 50$ % vom Soll kein Zusatznutzen zugesprochen, da kein Vergleich mit der zVT LAMA + LABA + ggf. ICS + ggf. Roflumilast, sofern die für die Anwendung von Roflumilast notwendigen Kriterien erfüllt waren, möglich gewesen ist. Darüber hinaus muss Dupilumab relativ hoch frequentiert alle zwei Wochen subkutan verabreicht werden [53].

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Mepolizumab

Der rekombinante, humanisierte, monoklonale IgG1-Antikörper Mepolizumab grenzt sich bereits durch seinen Wirkmechanismus von den bestehenden Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet ab. Mepolizumab bindet mit hoher Affinität und Spezifität an das Zytokin IL-5 [54], welches essenziell für die Regulation der Differenzierung, Reifung, Mobilisierung sowie des Überlebens von Eosinophilen ist und somit eine zentrale Rolle in der Typ-2-Inflammation einnimmt [17, 18]. Dabei hemmt Mepolizumab die Bioaktivität von IL-5 mit einer Potenz im nanomolaren Bereich, indem es die Interaktion von IL-5 mit seinem Rezeptor auf der Zelloberfläche von Eosinophilen blockiert. Über die Unterdrückung der nachfolgenden IL-5-Signaltransduktion wird die Produktion sowie die Lebensdauer von Eosinophilen vermindert und die Typ-2-Inflammation eingedämmt [54, 55]. Im Gegensatz zum zweiwöchentlichen Rhythmus von Dupilumab kann Mepolizumab als subkutane Injektion alle vier Wochen durch den Patienten selbst verabreicht werden [33], was insbesondere vor dem Hintergrund einer Langzeittherapie einen erheblichen Mehrwehrt für die betroffenen Patienten bietet und die Therapieadhärenz verbessert. Zudem ist die Anwendung von Mepolizumab in Abgrenzung zu Roflumilast nicht auf COPD-Patienten mit chronischer Bronchitis beschränkt, sodass auch COPD-Patienten mit Lungenemphysem oder COPD-Patienten ohne ermittelten Phänotyp von einer Behandlung profitieren [33, 41].

Das Studienprogramm zu Mepolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet adressierte den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf von Patienten mit unkontrollierter COPD, die trotz inhalativer Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS weiterhin Exazerbationen

aufweisen. In den randomisierten, placebo-kontrollierten, doppelblinden, parallelen, multizentrischen, internationalen Phase-III-Studien METREX (NCT02105948 [56]), METREO (NCT02105961 [57]) und MATINEE (NCT04133909 [58]) wurde die Wirkung von Mepolizumab als Add-On zur Dreifachtherapie auf die Rate mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen untersucht. Die Ergebnisse der klinischen Studien zeigen, dass die Behandlung mit Mepolizumab als Add-On zur Dreifachtherapie im Vergleich zu einer alleinigen Dreifachtherapie zu Verbesserungen hinsichtlich der annualisierten Rate an mittelschweren oder schweren Exazerbationen und der Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation führte [59-61]. Darüber hinaus bestätigen die klinischen Studien auch für Patienten mit unkontrollierter COPD das aus anderen Anwendungsgebieten bekannte Sicherheitsprofil von Mepolizumab mit sehr guter Verträglichkeit, welches den Wirkstoff von dem mit schweren Nebenwirkungen assoziierten Roflumilast abgrenzt.

Abschließend ist festzuhalten, dass Mepolizumab dazu beiträgt, den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf an zielgerichteten Therapien für Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS unzureichend kontrolliert ist, zu decken. Mepolizumab reduziert die zugrundeliegende Typ-2-Inflammation, indem es als erster Wirkstoff die Bioaktivität des für die COPD hochrelevanten IL-5 hemmt, sodass in der Folge mittelschwere oder schwere Exazerbationen insgesamt seltener auftreten und später einsetzen. Auch Hospitalisierungen aufgrund von Exazerbationen werden durch Mepolizumab statistisch signifikant reduziert, was sich positiv auf die Gesundheit, die Krankheitsprogression und das Wohlbefinden der Patienten auswirkt sowie langfristig zur Entlastung des Gesundheitssystem beiträgt [34].

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise 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 Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Publizierte Kennzahlen zur Epidemiologie der COPD

Es wurde eine orientierende Literaturrecherche zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der COPD durchgeführt. Die identifizierten Einzelstudien und Übersichtsarbeiten sind in chronologischer Reihenfolge des Bezugszeitraums in Tabelle 3-4 zusammengefasst und werden nachfolgend beschrieben.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020

Im Arbeitspapier des IQWiG wird eine Analyse von anonymisierten Daten des Wissenschafts-*Data-Warehouse* (WDWH) präsentiert. Der Datensatz umfasst die Routinedaten von ca. 8,6 Millionen Versicherten der BARMER-Krankenkasse und entspricht damit einem Anteil von ungefähr 12,3 % der GKV-Population. In die Analyse wurden alle Patienten einbezogen, die in den Jahren 2015 – 2017 basierend auf dem *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision, German Modification* (ICD-10-GM)-Kode eine Diagnose der COPD aufwiesen (Diagnosegruppe J44.- [Sonstige chronisch obstruktive Lungenerkrankung] sowie die entsprechenden Untergruppen J44.0-, J44.1-, J44.8- und J44.9-). Für das Bezugsjahr 2017 ergibt sich für erwachsene GKV-Versicherte eine Prävalenzrate von 4,13 % (siehe Tabelle 3-4) [62].

Akmatov et al. 2020

Im Rahmen der nicht-interventionellen Querschnittsstudie von Akmatov et al. wurde die Prävalenz der COPD in Deutschland im Jahr 2017 ermittelt. Als Datengrundlage dienten die Routinedaten aller 17 kassenärztlichen Vereinigungen, sodass die Auswertung nahezu die gesamte GKV-Population (99 %) sowie 86 % der deutschen Gesamtbevölkerung umfasst. Zur Ermittlung der Prävalenz wurden erwachsene Patienten (≥ 40 Jahre) mit gesicherter COPD-Diagnose gemäß ICD-10-GM der Diagnosegruppe J44.- herangezogen. Für das Bezugsjahr 2017 lag die Prävalenzrate für Erwachsene (≥ 40 Jahre) in der GKV-Population bei 4,99 % (siehe Tabelle 3-4) [63].

Gillissen et al. 2023

Für die Ableitung der Prävalenz in dem gemeinsam veröffentlichten „Weißbuch Lunge“ der Deutschen Lungenstiftung e. V. und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. wurden ebenfalls Daten des WDWH der BARMER herangezogen. Wie bei der oben beschriebenen Analyse des IQWiG wurden hierbei alle erwachsenen Patienten mit der ICD-10-GM-Diagnose J44.- eingeschlossen. Für das Bezugsjahr 2019 ergibt sich für Erwachsene (≥ 18 Jahre) eine Prävalenzrate von 4,48 % (siehe Tabelle 3-4) [64].

Marshall et al. 2022

In der Studie von Marshall et al. wird die Prävalenz der COPD auf Basis der *Global Burden of Disease* (GBD)-Datenbank hergeleitet. Diese beinhaltet systematische Übersichtsarbeiten, Datensätze von Umfragen, Krankheitsregistern, Krankenhaus-Verwaltungsdaten, gemeldeten Diagnosen sowie stationäre und ambulante Daten aus 127 Ländern. Für die Bestimmung der Fallzahlen wurde gemäß GOLD-Leitlinie eine relative Einsekundenkapazität (FEV_1/FVC) von $\leq 0,7$ nach der Gabe von Bronchodilatoren herangezogen. Als Datengrundlage dienten hierbei Befragungsdaten zu Spirometriemesswerten und eine Metaanalyse von Adeloje et al. [65]. Für das Bezugsjahr 2019 wird für die COPD bei Erwachsenen eine Prävalenzrate von 3,21 – 3,69 % angegeben (siehe Tabelle 3-4) [66].

Heidemann et al. 2021

Die Studie berichtet von den Ergebnissen des *European Health Interview Surveys* (EHIS), welcher im Rahmen des kontinuierlichen Gesundheitsmonitorings am Robert Koch-Institut

(RKI) durchgeführt wurde. Dabei mussten die Befragten ihre Erkrankungen in den letzten 12 Monaten angeben. Für die Bezugsjahre 2019 – 2020 ergab sich für Erwachsene (≥ 18 Jahre) eine Prävalenzrate von 6,10 % (siehe Tabelle 3-4) [67].

Wissenschaftliches Institut der Allgemeinen Ortskrankenkasse (WIdO) 2025

Dargestellt ist die Analyse von Routinedaten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK), die durch das WIdO erfolgte und sich auf das Bezugsjahr 2023 bezieht. Die Analysepopulation umfasste erwachsene Versicherte ab dem 40. Lebensjahr mit den ICD-10-GM-Diagnosen J44.- sowie ausgewählte Emphysem-Diagnosen (Diagnosekodes J43.2, J43.8, J43.9) im Jahr 2023. Im stationären Leistungsbereich wurden alle Patienten mit entsprechend dokumentierter Hauptdiagnose aufgegriffen. Stationäre Nebendiagnosen und ambulante gesicherte Diagnosen erforderten das „mindestens 2 Quartale“ (M2Q)-Kriterium oder eine Arzneimittelverordnung über Medikamente zur Behandlung der COPD (bronchienerweiternde Medikamente wie Betasympathomimetika, Anticholinergika, Xanthine oder Roflumilast). Für das Bezugsjahr 2023 zeigte sich bei Erwachsenen (≥ 40 Jahre) eine Prävalenzrate von 6,73 % (siehe Tabelle 3-4) [68].

Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) 2025

Die Auswertung des Zi basiert auf bundesweiten, pseudonymisierten, kassenkassenübergreifenden vertragsärztlichen Abrechnungsdaten. Es wurden alle Patienten berücksichtigt, die in mindestens 2 Quartalen eine mit dem Zusatzkennzeichen „gesichert“ kodierte ICD-10-GM-Diagnose J44.- aufwiesen. Die Prävalenz wurde pro Berichtsjahr auf Bundesebene als prozentualer Anteil erkrankter Patienten an der GKV-Population gemäß der Statistik über Versicherte der GKV (KM6-Statistik) des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) ermittelt. Für das Jahr 2023 betrug die Prävalenzrate bei erwachsenen GKV-Versicherten 3,58 % (siehe Tabelle 3-4) [69].

Zusammenfassung der publizierten Kennzahlen

Aus den dargestellten Publikationen ergibt sich für die COPD in Deutschland eine Prävalenzrate von 3,21 – 6,73 %. Diese verhältnismäßig große Spanne liegt in der heterogenen Methodik zur Ableitung der Prävalenzraten begründet. Neben der Nutzung unterschiedlicher Datenquellen und Bezugszeiträume ist hierbei zusätzlich die abweichende Definition der Population hinsichtlich Alter, Versichertenstatus und COPD-Diagnose zu nennen. Demgegenüber konnten für eine valide Einschätzung der COPD-Inzidenz keine Publikationen identifiziert werden. Insgesamt kann auf Basis der verfügbaren Publikationen somit keine belastbare Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der COPD getroffen werden.

Tabelle 3-4: Übersicht publizierter Kennzahlen zur Prävalenzrate der COPD in Deutschland

Quelle	Datenbasis	Bezugszeitraum	Population	Prävalenzrate
IQWiG (2020) [62]	Routinedaten (Deutschland) ^a	2017	Erwachsene (≥18 Jahre) der GKV-Population	4,13 %
Akmatov et al. (2020) [63]	Routinedaten (Deutschland) ^b	2017	Erwachsene (≥40 Jahre) der GKV-Population	4,99 %
Gillissen et al. (2023) [64]	Routinedaten (Deutschland) ^c	2019	Erwachsene (≥18 Jahre)	4,48 %
Marshall et al. (2022) [66]	Befragungsdaten und Metaanalyse ^c (Deutschland)	2019	Erwachsene ^e	3,21 % – 3,69 %
Heidmann et al. (2021) [67]	Befragungsdaten mittels EHIS-Fragebogen ^d (Deutschland)	01.04.2019 – 30.09.2020	Erwachsene (≥18 Jahre)	6,10 %
WIdO (2025) [68]	Routinedaten (Deutschland) ^c	2023	Erwachsene (≥40 Jahre)	6,73 %
Zi (2025) [69]	Routinedaten (Deutschland) ^c	2023	Erwachsene (≥18 Jahre) der GKV-Population	3,58 %

a: Die Datenbank des WDWH beinhaltet im Jahr 2017 Datensätze von 7.660.636 durchgängig versicherten Erwachsenen. Die Hochrechnungen basierte auf einer Anzahl von 62.961.759 GKV-Versicherten ≥18 Jahren. Hieraus ergab sich eine Anzahl von 2.603.207 Patienten mit der Diagnose COPD.

b: Im Beobachtungszeitraum wurden 40.477.745 Versicherte von der Datenbank erfasst. Davon wiesen 2.021.600 Erwachsene über 40 Jahre die Diagnose COPD auf. Weiterhin hatten 607.900 Patienten sowohl eine COPD- als auch eine Asthma-Diagnose.

c: Es wurden keine Angaben zur Grundgesamtheit dargestellt.

d: Von den insgesamt 22.708 Befragten berichteten 6,1 % an COPD zu leiden. Die Auswertung wurde mit einem Gewichtungsfaktor durchgeführt zur Korrektur von Abweichungen der Stichprobe mit der Bevölkerungsstruktur.

e: Das Alter der Population lag bei ≥30 Jahren und wurde nur für die Befragungsdaten angegeben.

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Im Februar 2025 wurde der Wirkstoff Dupilumab hinsichtlich des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens vom G-BA in einem Anwendungsgebiet bewertet (Vorgangsnummer 2024-08-01-D-1086), welches im Wesentlichen dem Anwendungsgebiet von Mepolizumab entspricht. Die Anwendungsgebiete unterscheiden sich lediglich darin, dass die Zielpopulation von Dupilumab auch Patienten umfasst, bei denen eine Kontraindikation für ICS vorliegt und die mit einer Zweifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA unzureichend kontrolliert sind [33, 53]. Daher wird nachfolgend die von der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) beauftragte GKV-Routinedatenanalyse, basierend auf dem Nutzenbewertungsverfahren von

Dupilumab, dargestellt [70, 71] und bildet die Grundlage für die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4.

GKV-Routinedatenanalyse zur Epidemiologie der COPD

Datenbasis der Schätzungen zur Prävalenz und Inzidenz

Die von Sanofi beauftragte retrospektive GKV-Routinedatenanalyse basiert auf der anonymisierten Forschungsdatenbank des Wissenschaftlichen Instituts für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2-Institut) [70, 71]. Diese enthält Daten der in Anspruch genommenen Leistungen und Ressourcenverbräuche von etwa 4,5 Millionen Versicherten der GKV und ist hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung in Deutschland repräsentativ [72]. Der Analysezeitraum umfasste die Jahre von 2015 bis einschließlich das Jahr 2020.

Methodik zur Herleitung der Prävalenz und Inzidenz

Zur Herleitung der Prävalenz und Inzidenz der COPD wurden alle GKV-Versicherten der WIG2-Datenbank berücksichtigt, die im Jahr 2019 volljährig (≥ 18 Jahre) und durchgehend versichert waren. Zusätzlich wurden zur Herleitung der Inzidenz nur Versicherte berücksichtigt, die in den fünf Vorjahren durchgehend versichert waren und in diesem Zeitraum keine COPD-Diagnose aufwiesen.

Zur Identifikation der prävalenten bzw. inzidenten Patienten musste im Rahmen der Routinedatenanalyse eine gesicherte COPD-Diagnose gemäß ICD-10-GM der Diagnosegruppe J44.- vorliegen. Da es sich bei COPD um eine chronische Erkrankung handelt, wurde dabei das etablierte M2Q-Kriterium angewendet, d. h. die Patienten mussten zweimal in unterschiedlichen Quartalen eine COPD-Diagnose gestellt bekommen haben. Eine stationäre Hauptdiagnose galt als ausreichend sicher, sodass hier eine einzige Diagnosestellung genügte. Stationäre Nebendiagnosen wurden wie ambulante Diagnosen behandelt. Eine gesicherte COPD-Diagnose gemäß ICD-10-GM der Diagnosegruppe J44.- war demnach wie folgt definiert:

- Stationäre Hauptdiagnose J44.-
ODER
- Mindestens zwei ambulante J44.- Diagnosen (M2Q)
ODER
- Ambulante J44.- Diagnose plus stationäre Nebendiagnose (M2Q)
ODER
- Mindestens zwei stationäre Nebendiagnosen (M2Q)

Die Anzahl der in der WIG2-Forschungsdatenbank ermittelten gesicherten COPD-Patienten wurde anschließend auf die GKV-Population sowie auf die deutsche Gesamtbevölkerung extrapoliert, um die Prävalenz und Inzidenz der COPD zu ermitteln (siehe Tabelle 3-5). Dabei

erfolgte die Hochrechnung auf die Gesamtzahl an erwachsenen GKV-Versicherten auf Basis der KM6-Statistik zum Stichtag 01. Juli 2019 [73]. Für die Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands wurden die Bevölkerungszahlen der GENESIS-Online-Datenbank des Statistischen Bundesamtes (Destatis) zum Stichtag 31. Dezember 2019 zugrunde gelegt [74]. Sofern die Altersgruppen der öffentlichen Statistik nicht deckungsgleich zu der betrachteten Altersgruppe in der GKV-Routinedatenanalyse waren, erfolgte eine Schätzung unter Annahme der Gleichverteilung innerhalb der Altersgruppe [70].

Ergebnisse der Routinedatenanalyse zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz

Die Analysepopulation der WIG2-Datenbank zur Bestimmung der Prävalenz umfasste im Jahr 2019 eine Größe von 2.591.201 erwachsenen GKV-Versicherten. Damit entspricht der Stichprobenumfang einem Anteil von ungefähr 3,7 % der deutschen erwachsenen Gesamtbevölkerung und einem Anteil von 4,2 % aller in Deutschland gesetzlich Versicherten im Jahr 2019. Eine COPD-Diagnose gemäß ICD-10-GM der Diagnosegruppe J44.- wiesen in der WIG2-Forschungsdatenbank insgesamt 126.321 GKV-Versicherte auf. Nach der gewichteten Extrapolation auf die gesamte GKV-Population basierend auf der KM6-Statistik (61.414.285 GKV-Versicherte, Stichtag 01. Juli 2019 [73]) ergibt sich eine Prävalenz von 3.006.233 für erwachsene Patienten mit COPD, woraus sich eine Prävalenzrate von 4,90 % berechnet. Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung (69.527.370 Erwachsene, Stichtag 31. Dezember 2019 [74]) ergibt sich eine Prävalenz von 3.418.835 erwachsenen COPD-Patienten und eine Prävalenzrate von 4,92 %.

In die Bestimmung der Inzidenz der COPD flossen insgesamt 2.007.506 erwachsene Versicherte ein, von denen 6.788 Versicherte im Jahr 2019 erstmalig eine J44.- Diagnose aufwiesen. Hochgerechnet auf die Gesamtzahl an erwachsenen GKV-Versicherten (61.414.285 GKV-Versicherte, Stichtag 01. Juli 2019 [73]) entspricht dies 173.062 erwachsenen Patienten mit COPD, woraus sich eine Inzidenzrate von 0,28 % berechnet. Bezogen auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands (69.527.370 Erwachsene, Stichtag 31. Dezember 2019 [74]) ergibt sich eine Inzidenz von 197.585 erwachsenen COPD-Patienten und ebenfalls eine Inzidenzrate von 0,28 %. Die genauen Berechnungsschritte können der beigefügten Excel-Datei entnommen werden [75].

Tabelle 3-5: Prävalenz und Inzidenz der COPD (alle Schweregrade) bei Erwachsenen für das Jahr 2019 auf Basis der Analyse von GKV-Routinedaten

	WIG2-Forschungsdatenbank		Anzahl erwachsener COPD-Patienten (Hochrechnung)	
	Größe der Analysepopulation	Anzahl erwachsener Patienten mit gesicherter Diagnose J44.-	Gesamtbevölkerung Deutschlands	GKV-Population
Prävalenz	2.591.201	126.321	3.418.835	3.006.233
Inzidenz ^a	2.007.506	6.788	197.585	173.062

a: Zur Berechnung der Inzidenz durften die in der WIG2-Datenbank enthaltenen Versicherten in dem 5-Jahreszeitraum vor dem Analysejahr 2019 keine COPD-Diagnose erhalten haben und mussten durchgängig beobachtbar gewesen sein.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
Quelle: [70, 71]

Angaben zur Unsicherheit der Schätzungen zur Prävalenz und Inzidenz

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz basierend auf der GKV-Routinedatenanalyse der WIG2-Forschungsdatenbank sind mit Unsicherheiten behaftet. Dazu zählt zunächst der zeitlich begrenzte Beobachtungszeitraum bis zum Jahr 2019. Aufgrund des generellen Rückgangs der Arztbesuche und der dadurch möglicherweise eingeschränkten Diagnosestellung infolge der Corona-Pandemie im Jahr 2020 ist jedoch davon auszugehen, dass die Erhebung der Vorjahre eine verlässlichere Datengrundlage für die Ableitung der Prävalenz und Inzidenz darstellt als die Pandemiejahre mit in die Analysezeiträume einzubeziehen.

Darüber hinaus können Unsicherheiten bezüglich der Charakteristika (z. B. sozioökonomischer Status oder Region) der Versicherten bestehen, die von der WIG2-Forschungsdatenbank umfasst werden. Es konnte allerdings bestätigt werden, dass die WIG2-Forschungsdatenbank für die 15 häufigsten Komorbiditäten (einschließlich COPD) hinsichtlich Alter, Geschlecht und Morbidität für die gesamte GKV-Population repräsentativ ist [72].

Abschließend ist durch den Ausschluss der assoziierten Diagnosegruppen J41.- (einfache und schleimig-eitrige chronische Bronchitis), J42.- (nicht näher bezeichnete chronische Bronchitis), J43.- (Emphysem) sowie J47.- (Bronchiektasen) und der Unschärfe in der Terminologie nicht auszuschließen, dass die Beschränkung auf eine gesicherte COPD-Diagnose gemäß ICD-10-GM der Diagnosegruppe J44.- zu einer Unterschätzung der Prävalenz und Inzidenz führt.

Gesamtfazit zur Prävalenz und Inzidenz der COPD in Deutschland

Auf Grundlage der GKV-Routinedatenanalyse wurde eine Prävalenzrate der COPD von 4,90 % in der GKV und von 4,92 % in der Gesamtbevölkerung Deutschlands bestimmt. Die geschätzte Prävalenzrate liegt demnach in der Spanne von 3,21 – 7,00 %, die sich aus den zuvor beschriebenen Publikationen zur Epidemiologie der COPD ergibt. Bei Betrachtung der individuellen Publikationen ist die geschätzte Prävalenzrate vor allem mit den Auswertungen

des IQWiG [62] und von Gillissen et al. [64] vergleichbar, welche beide auf Basis von Daten des WDW der BARMER durchgeführt wurden (siehe Tabelle 3-4). Insgesamt ergibt sich hieraus, dass die dargestellte GKV-Routinedatenanalyse für die Bestimmung der Prävalenz geeignet ist und die am besten verfügbare Evidenz darstellt. Weiterhin ermöglicht die GKV-Routinedatenanalyse die Bestimmung der Inzidenzrate der COPD in Deutschland, die in der GKV sowie in der Gesamtbevölkerung Deutschlands 0,28 % beträgt. Die Einschätzung der Validität anhand anderer Publikationen ist aufgrund mangelnder Datenverfügbarkeit nicht möglich. Jedoch entspricht die Methodik zur Herleitung der Inzidenz im Wesentlichen der Methodik zur Bestimmung der Prävalenz, sodass auch hier von einer hohen Validität ausgegangen werden kann.

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede der Prävalenz und Inzidenz der COPD

Bei der COPD liegen alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der Prävalenz und Inzidenz vor. Infolge einer langjährigen Exposition gegenüber den in Abschnitt 3.2.1 beschriebenen Risikofaktoren betrifft die COPD hauptsächlich erwachsene Patienten ab dem 50. Lebensjahr [68, 69, 76]. Dies spiegelt sich auch in der GKV-Routinedatenanalyse wider: Während nur 11.167 Patienten mit einer COPD-Diagnose im Alter von 30 – 49 Jahren identifiziert wurden, konnten für die Altersgruppe von 50 – 69 Jahren 61.521 Patienten verzeichnet werden. Hinsichtlich der Inzidenz gab es in der Altersgruppe von 30 – 49 Jahren nur 855 Neuerkrankungen, wohingegen 3.579 Patienten erst im Alter von 50 – 69 Jahren erkrankten [70, 71].

Neben den altersspezifischen Unterschieden ist die COPD auch durch geschlechtsspezifische Unterschiede charakterisiert. So konnte in Studien gezeigt werden, dass Männer häufiger an COPD erkranken als Frauen [68, 69, 76, 77], was hauptsächlich auf den höheren Anteil an Rauchern zurückzuführen ist [78]. Diese gesteigerte Erkrankungshäufigkeit bei Männern ist auch durch die GKV-Routinedatenanalyse abgebildet, in der eine erhöhte Inzidenz und Prävalenz über alle Altersgruppen hinweg gegenüber Frauen gezeigt wurde [70, 71].

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls 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.

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 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Mepolizumab (Nucala®) 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.	10.088 ^a	8.871 ^a
<p>a: Aufgrund der im Wesentlichen identischen Anwendungsgebiete, der vergleichbaren Applikation sowie den ähnlichen Wirkmechanismen von Dupilumab und Mepolizumab ist Dupilumab im Regelfall für alle Patienten geeignet, die in die Zielpopulation von Mepolizumab fallen. Im Vergleich zu Roflumilast zeigt Dupilumab ein deutlich günstigeres Nebenwirkungsprofil, wodurch eine Behandlung mit Dupilumab generell vorzuziehen ist. Eine Ausnahme hiervon bilden nur Kontraindikationen für Dupilumab, d. h. Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile, welche sich jedoch auf Einzelfälle (<10 Patienten) beschränken.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: eigene Berechnung [75]</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Mepolizumab (Nucala®) ist angezeigt 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 [33 (S. 1)].

Entsprechend dem vorliegenden Anwendungsgebiet werden bei der Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Mepolizumab folgende Faktoren berücksichtigt:

- Anzahl erwachsener Patienten mit diagnostizierter COPD
- Anteil von Patienten mit Exazerbationen trotz einer Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS
- Anteil von Patienten mit GOLD-Stadium 2 – 4
- Anteil von Patienten mit erhöhten Bluteosinophilen (≥ 300 Zellen/ μl)

Das epidemiologische Modell ist zusammenfassend in Abbildung 3-5 dargestellt. Die jeweiligen Berechnungsschritte werden nachfolgend detailliert erläutert. Zudem können die genauen Berechnungsschritte der beigegefügte Excel-Datei entnommen werden [75].

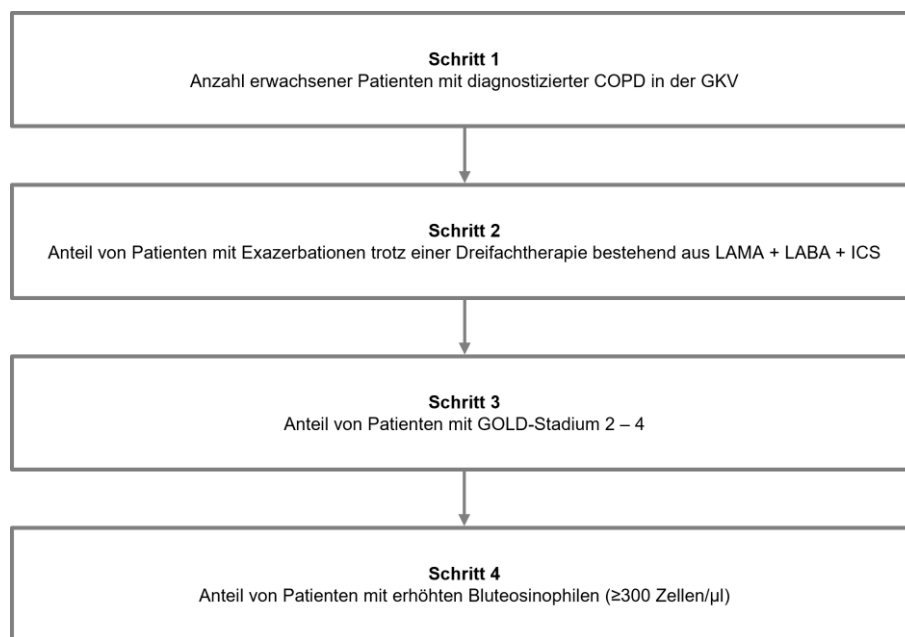


Abbildung 3-5: Schematische Darstellung der Herleitung der Zielpopulation von Mepolizumab

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Schritt 1: Anzahl erwachsener Patienten mit COPD

Für die Herleitung der Zielpopulation von Mepolizumab wird im ersten Berechnungsschritt die in Abschnitt 3.2.3 im Rahmen der GKV-Routinedatenanalyse ermittelte Prävalenz der COPD von 3.006.233 erwachsenen Patienten in der GKV-Population herangezogen [70 (S. 47)].

Schritt 2: Anteil von Patienten mit Exazerbationen trotz einer Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS

In Berechnungsschritt 2 werden aus der GKV-Routinedatenanalyse Patienten berücksichtigt, die eine Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS verordnet bekamen und zusätzlich folgende Merkmale aufwiesen:

- Patienten, die ≥ 1 mittelschwere und schwere Exazerbation im Aufgreifjahr 2019 aufwiesen
UND
- 30 Tage oder länger vor dieser Exazerbation eine Dreifachtherapie begonnen haben
UND
- ≥ 1 mittelschwere oder schwere Exazerbation in den 4 Quartalen vor der 1. mittelschweren und schweren Exazerbation im Aufgreifjahr 2019 aufwiesen und in diesem Zeitraum versichert waren
UND
- 5 Jahre vor der 1. Exazerbation im Aufgreifjahr 2019 versichert waren

Gemäß der GKV-Routinedatenanalyse erfüllten Patienten das Kriterium einer mittelschweren oder schweren Exazerbation, sofern mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt wurde:

- ≥ 1 Verschreibung von systemischen Kortikosteroiden (intravenös oder oral, für mindestens 5 Tage in einer täglichen Dosierung von 10 – 40 mg eines Prednisolon-Äquivalents; ausgenommen davon sind Packungen zur Dauertherapie (N2 und N3) aufgrund einer J44.- Diagnose
- ≥ 1 Krankenhausaufenthalt aufgrund einer Hauptdiagnose auf Basis der ICD-10-GM Kodierung J44.-
- ≥ 1 stationäre *UND/ODER* ambulante Diagnose auf Basis der ICD-10-GM Kodierung J44.1.- *UND* ≥ 1 Verschreibung von systemischen Kortikosteroiden aufgrund einer J44.1.- Diagnose

Basierend auf der Anzahl an COPD-Patienten in der WIG2-Datenbank aus Schritt 1 erfüllte ein Anteil von 2,77 % diese Kriterien [70 (S. 57)]. Insgesamt ergibt sich hieraus eine Anzahl von 83.273 Patienten mit diagnostizierter COPD in der GKV-Population, die trotz einer Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS weiterhin Exazerbationen aufweisen und entsprechend unzureichend kontrolliert sind.

Schritt 3: Anteil von Patienten mit GOLD-Stadium 2 – 4

Mit Berechnungsschritt 3 wird berücksichtigt, dass Patienten mit GOLD-Stadium 1 aufgrund ihrer geringen Symptomlast nicht in das zugrundeliegende Anwendungsgebiet fallen. Zur

Differenzierung des GOLD-Stadiums, respektive des Schweregrads der COPD, wird erneut die im Dossier zum Nutzenbewertungsverfahren von Dupilumab dargestellte GKV-Routinedatenanalyse herangezogen [70 (S. 55)]. Der Schweregrad der COPD kann durch den spezifischen Kode an 5. Stelle innerhalb der Diagnosegruppe J44.- gemäß ICD-10-GM bestimmt werden. Insgesamt gibt es für die jeweiligen Schweregrade vier unterschiedliche Diagnosekodes sowie einen Diagnosekode für einen unklaren Schweregrad (siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Grenzwerte des FEV₁ innerhalb der Diagnosegruppe J44.- gemäß ICD-10-GM

Diagnosekode ^a	FEV ₁ Grenzwert
J44.X0	FEV ₁ <35 % vom Soll
J44.X1	FEV ₁ ≥35 % und <50 % vom Soll
J44.X2	FEV ₁ ≥50 % und <70 % vom Soll
J44.X3	FEV ₁ ≥70 % vom Soll
J44.X9	FEV ₁ nicht näher bezeichnet

a: Es wird die Variable X herangezogen, da die Post-BD-FEV₁-Grenzwerte für alle Diagnosen der Diagnosegruppe J44.- gelten.
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
Quelle: [79 (S. 2 f.)]

Aus der GKV-Routinedatenanalyse geht hervor, dass 11,85 % der Patienten dem Diagnosekode J44.X0, 5,74 % der Patienten dem Diagnosekode J44.X1 und 9,55 % dem Diagnosekode J44.X2 zugeordnet wurden [70 (S. 56, 59 f.)]. Der Diagnosekode J44.X3 entspricht dem niedrigsten Schweregrad und näherungsweise dem GOLD-Stadium 1 (FEV₁ ≥80 % vom Soll; siehe Tabelle 3-3), sodass die entsprechenden Patienten nicht in die Berechnung der Zielpopulation einfließen. Weiterhin werden Patienten mit unklarem Schweregrad (Diagnosekode J44.X9) berücksichtigt, wobei die GKV-Routinedatenanalyse gezeigt hat, dass dies auf einen Großteil der Patienten zutrifft. Dies geht ebenfalls aus dem in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Arbeitspapier des IQWiG hervor, für das die Daten des WDWH der BARMER analysiert wurden [62 (S. 24)]. Der im Rahmen der GKV-Routinedatenanalyse bestimmte Anteil von Patienten mit unklarem Schweregrad von 66,77 % wird mit jeweils 33,39 % gleichermaßen auf die Diagnosekodes J44.X2 und J44.X3 angerechnet [70 (S. 56)]. Hinsichtlich dieser Aufteilung der Patienten mit unklarem Schweregrad auf die Diagnosekodes J44.X2 und J44.X3 kann davon ausgegangen werden, dass im deutschen Versorgungsalltag Patienten mit höherem Schweregrad aufgrund ihrer stärkeren Symptomlast im Gegensatz zu Patienten mit geringerem Schweregrad adäquat diagnostiziert werden können. So hat auch das IQWiG in seinem Arbeitspapier betont, dass die Verteilung von Patienten mit unklarem Schweregrad eher in Richtung der Fälle mit weniger ausgeprägtem Schweregrad verschoben sein könnte [62 (S. 36)].

Insgesamt wird demnach in Berechnungsschritt 3 ein Anteil von 60,53 % herangezogen. Daraus berechnen sich für die GKV-Population 50.401 Patienten mit einer diagnostizierten COPD, Exazerbationen trotz einer Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS und GOLD-Stadium 2 – 4.

Schritt 4: Anteil von Patienten mit erhöhten Bluteosinophilen (≥ 300 Zellen/ μl)

Das Anwendungsgebiet von Mepolizumab umfasst COPD-Patienten mit einer erhöhten Anzahl an Bluteosinophilen [33 (S. 1)]. Allerdings lässt sich basierend auf der GKV-Routinedatenanalyse der Anteil an Patienten mit einem eosinophilen Phänotyp nicht ermitteln, da dieser nicht mittels ICD-10-GM-Kodes erfasst wird. Daher werden für den vierten Berechnungsschritt weitere Publikation herangezogen. Sowohl in der NVL als auch in der GOLD-Leitlinie wird festgestellt, dass Patienten mit erhöhten Bluteosinophilen ein gesteigertes Risiko für Exazerbationen aufweisen und möglicherweise besser auf eine Therapie mit ICS ansprechen, wobei als Schwellenwert ≥ 300 Zellen/ μl definiert werden [1 (S. 67), 8 (S. 150)]. Dieser Schwellenwert wird auch im Rahmen der Herleitung der Zielpopulation von Mepolizumab zur Ableitung des Anteils von Patienten mit einem eosinophilen Phänotyp herangezogen.

Entsprechende Anteilswerte können einer Auswertung des *German-COPD-and-Systemic-Consequences-Comorbidities-Network* (COSYCONET)-Registers entnommen werden, die im Rahmen der Stellungnahme zum Nutzenbewertungsverfahren zu Dupilumab dargestellt wurde [71 (S. 102 ff.)]. In die beobachtende, multizentrische Kohortenstudie COSYCONET wurden zwischen den Jahren 2010 – 2013 insgesamt 2.741 Patienten in 29 deutschen Studienzentren eingeschlossen. Zu den Einschlusskriterien zählten unter anderem ein Alter von ≥ 40 Jahren und eine COPD-Diagnose gemäß den Kriterien der GOLD-Leitlinie. Demgegenüber wurden Patienten ausgeschlossen, wenn sie eine moderate bis schwere Exazerbation innerhalb von vier Wochen vor dem Einschluss in die Studie aufwiesen, die eine Behandlung mit oralen Kortikosteroiden, Antibiotika und/ oder Hospitalisierung erforderlich machte. In der Auswertung des COSYCONET-Registers wurde entsprechend dem Schwellenwert gemäß NVL und GOLD-Leitlinie von erhöhten Werten ausgegangen, sofern die Bluteosinophilen bei ≥ 300 Zellen/ μl lagen. Da der Bluteosinophilen-Wert erst ab dem Zeitpunkt der vierten Visite regelmäßig bestimmt und dokumentiert wurde, mussten die Patienten bei fünf der insgesamt acht Visiten den Schwellenwert erreichen. Visitenübergreifend und über alle erfolgten Messungen hinweg ergibt sich für Patienten mit erhöhten Bluteosinophilen-Werten ein Anteilswert von 17,6 %.

In dem zweiten Addendum des IQWiG zu den Patientenzahlen von Dupilumab wurde festgehalten, dass die Auswertung des COSYCONET-Registers eine adäquatere Quelle sei als die im Rahmen des Dossiers zum Nutzenbewertungsverfahren von Dupilumab dargestellten Publikationen, da sich das Register auf den deutschen Versorgungskontext bezieht, eine verhältnismäßig große Patientenzahl umfasst und der Schwellenwert für Bluteosinophile von ≥ 300 Zellen/ μl bei mehrmaliger Bestimmung zugrunde gelegt wurde [80 (S. 4)]. Insofern ist die Auswertung des COSYCONET-Registers als valide Quelle für den deutschen

Versorgungskontext einzuschätzen. Unter Berücksichtigung des Anteilswerts von 17,6 % ergeben sich 8.871 Patienten in der GKV-Population, die eine diagnostizierte COPD mit Exazerbationen trotz einer Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS, GOLD-Stadium 2 – 4 und Bluteosinophilen von ≥ 300 Zellen/ μl aufweisen.

Gesamtberechnung zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Basierend auf der beschriebenen Herleitung kann für die Zielpopulation von Mepolizumab eine Anzahl von 8.871 Patienten in der GKV-Population bestimmt werden. Die Ergebnisse der jeweiligen Herleitungsschritte sind in Tabelle 3-8 zusammengefasst.

Tabelle 3-8: GKV-Zielpopulation von Mepolizumab

Datengrundlage	Anteil	Populationsgröße GKV
Schritt 1 Anzahl erwachsener Patienten mit diagnostizierter COPD in der GKV		
GKV-Routinedatenanalyse der anonymisierten Forschungsdatenbank des WIG2-Instituts aus dem Dossier zum Nutzenbewertungsverfahren von Dupilumab	Entfällt	3.006.233
Schritt 2 Anteil von Patienten mit Exazerbationen trotz einer Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS		
GKV-Routinedatenanalyse der anonymisierten Forschungsdatenbank des WIG2-Instituts aus dem Dossier zum Nutzenbewertungsverfahren von Dupilumab	2,77 %	83.273
Schritt 3 Anteil von Patienten mit GOLD-Stadium 2 – 4		
GKV-Routinedatenanalyse der anonymisierten Forschungsdatenbank des WIG2-Instituts aus dem Dossier zum Nutzenbewertungsverfahren von Dupilumab	60,53 %	50.401
Schritt 4 Anteil von Patienten mit erhöhten Bluteosinophilen (≥ 300 Zellen/μl)		
Studie COSYCONET	17,6 %	8.871 ^a
<p>a: Aufgrund der im Wesentlichen identischen Anwendungsgebiete, der vergleichbaren Applikation sowie den ähnlichen Wirkmechanismen von Dupilumab und Mepolizumab ist Dupilumab im Regelfall für alle Patienten geeignet, die in die Zielpopulation von Mepolizumab fallen. Im Vergleich zu Roflumilast zeigt Dupilumab ein deutlich günstigeres Nebenwirkungsprofil, wodurch eine Behandlung mit Dupilumab generell vorzuziehen ist. Eine Ausnahme hiervon bilden nur Kontraindikationen für Dupilumab, d. h. Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile, welche sich jedoch auf Einzelfälle (<10 Patienten) beschränken.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: [70 (S. 47 ff.), 71 (S. 102 ff.), 75]</p>		

Angaben zur Unsicherheit zur Herleitung der Zielpopulation

In Berechnungsschritt 2 wird der Anteil von Patienten mit Exazerbationen trotz einer Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS berücksichtigt. Die Verordnungen der Dreifachtherapie geben jedoch keinen Aufschluss darüber, wann die Behandlung innerhalb des Verschreibungszeitraums eingenommen wurde. Aus diesem Grund kann nicht mit Sicherheit davon ausgegangen werden, dass die erfassten Exazerbationen unter einer Dreifachtherapie aufgetreten sind. Um die damit verbundene Verzerrung zu verringern, wurde daher eine Methode gewählt, bei der auch stationäre Diagnosen oder eine Kombination aus ambulanten und medikamentösen Behandlungen in die Auswertung miteinfließen, wodurch ein genauere Zeitpunkt für das Auftreten einer Exazerbation bestimmt werden konnte [70 (S. 63)].

Stellenwert von Dupilumab und Roflumilast im deutschen Versorgungskontext

Basierend auf den vorherigen Berechnungsschritten ergibt sich für Mepolizumab eine GKV-Zielpopulation von 8.871 Patienten. Der G-BA legte im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 12. März 2025 unter der Vorgangsnummer 2024-B-325 für die Zielpopulation von Mepolizumab eine individualisierte Therapie unter Auswahl von LAMA + LABA + ICS + Dupilumab sowie LAMA + LABA + ICS + Roflumilast als zVT fest [81 (S. 3)].

Hinsichtlich des Stellenwerts von Dupilumab im deutschen Versorgungskontext ist hervorzuheben, dass das Anwendungsgebiet von Dupilumab im Wesentlichen dem von Mepolizumab entspricht [33 (S. 1), 53 (S. 1)]. Die Anwendungsgebiete unterscheiden sich nur darin, dass die Zielpopulation von Dupilumab auch Patienten umfasst, bei denen eine Kontraindikation für ICS vorliegt und die mit einer Zweifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA unzureichend kontrolliert sind. Somit steht für Patienten mit unkontrollierter COPD und einem eosinophilen Phänotyp neben Mepolizumab prinzipiell auch Dupilumab zur Verfügung, welche beide direkt den zugrundeliegenden Pathomechanismus adressieren. Aufgrund der im Wesentlichen identischen Anwendungsgebiete, der vergleichbaren Applikation sowie den ähnlichen Wirkmechanismen von Dupilumab und Mepolizumab ist Dupilumab im Regelfall für alle Patienten geeignet, die in die Zielpopulation von Mepolizumab fallen, und für nahezu alle Patienten gegenüber Roflumilast vorzuziehen. Eine Ausnahme hiervon nur Kontraindikationen für Dupilumab, d. h. Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile, welche sich jedoch auf Einzelfälle (<10 Patienten) beschränken.

Der vernachlässigbare Stellenwert von Roflumilast für die medizinische Versorgungssituation in Deutschland liegt in verschiedenen Faktoren begründet. Zunächst kommt Roflumilast sowohl entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet als auch gemäß der Empfehlungen der NVL und der GOLD-Leitlinie nur für Patienten mit einem FEV₁ nach Bronchodilatation (BD) (Post-BD-FEV₁) von <50 % vom Soll und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit in Frage [1 (S. 62), 8 (S. 63), 41 (S. 1)]. Dabei wird in der NVL betont, dass die zugrundeliegende Evidenzqualität als gering eingeschätzt wird [1 (S. 69)].

Zudem leiden einige mit Roflumilast behandelte Patienten an erheblichen Nebenwirkungen. In

den Zulassungsstudien AURA (NCT00297102 [42 (S. 1)]) und HERMES (NCT00297115 [43 (S. 1)]) hat sich bei den Patienten unter anderem ein Gewichtsverlust gezeigt [44 (S. 692), 45 (S. 11)]. Angesichts der bei fortgeschrittener COPD häufig auftretenden pulmonalen Kachexie und der damit einhergehenden schlechten Prognose, sollte das Gewicht der Patienten genau überwacht und die Behandlung mit Roflumilast im Fall eines unerklärlichen, klinisch bedeutsamem Gewichtsverlustes beendet werden [41 (S. 1)]. Zu den weiteren Nebenwirkungen mit teils gravierenden Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zählen gastrointestinale Beschwerden wie Durchfall, Übelkeit und Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, Schlafstörungen sowie psychische Störungen wie Angstzustände, Nervosität, Depressionen und suizidale Gedanken [41 (S. 2), 45 (S. 11)].

Die Tragweite dieses negativen Nebenwirkungsprofils wird dadurch verdeutlicht, dass Roflumilast von den behandelnden Ärzten bereits vor der Marktverfügbarkeit von Mepolizumab und Dupilumab nur selten verschrieben wurde und ein Großteil der Patienten ihre Behandlung mit Roflumilast bereits innerhalb des ersten Jahres abbricht [46 (S. 1), 47 (S. 1), 48 (S. 1), 49 (S. 1), 50 (S. 1), 51 (S. 1270)]. Weiterhin wird auch gemäß der Fachinformation von Roflumilast darauf hingewiesen, dass zu Therapiestart zunächst mit einer subtherapeutischen Anfangsdosis von 250 mg für 28 Tage begonnen werden soll, um Nebenwirkungen und Therapieabbrüche zu reduzieren [41 (S. 1)]. In Übereinstimmung mit der Position von GSK hat auch der G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs bestätigt, dass der Stellenwert von Roflumilast basierend auf den Einschränkungen des Anwendungsgebiets sowie den assoziierten Nebenwirkungen als gering einzustufen ist.

Demgegenüber wurde die Langzeitsicherheit der Biologika Dupilumab und Mepolizumab in verschiedenen Indikationen nachgewiesen. So zeigte Dupilumab bei Patienten mit schwerem Asthma, chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen und atopischer Dermatitis über Zeiträume zwischen 3 bis 5 Jahren eine gute Verträglichkeit [82 (S. 1 ff.), 83 (S. 1 ff.), 84 (S. 1 ff.), 85 (S. 1 ff.)]. Dabei waren die meisten unerwünschten Ereignisse transient und von milder bis moderater Ausprägung. Gleichmaßen wurde die gute Verträglichkeit von Mepolizumab bei Patienten mit schwerem Asthma sogar über einen Zeitraum von bis zu 10 Jahren bestätigt [86 (S. 1 ff.)]. Abschließen ist somit festzuhalten, dass mit den Biologika Dupilumab und Mepolizumab für alle Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wirksame Therapieoptionen zur Verfügung stehen, die direkt den zugrundeliegenden Pathomechanismus adressieren. Die Langzeitsicherheitsdaten bekräftigen die bekannten günstigen Sicherheitsprofile von Dupilumab und Mepolizumab, wodurch eine Behandlung mit Roflumilast aufgrund der starken Nebenwirkungen nur im Falle von Kontraindikationen in Frage kommt.

Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen im vorliegenden Anwendungsgebiet

Im vorliegenden Dossier wurde die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Mepolizumab auf Grundlage der GKV-Routinedatenanalyse und einer Auswertung des COSYCONET-Registers aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Dupilumab hergeleitet [70 (S. 47 ff.), 71 (S. 102 ff.)]. Mit seinem Addendum zur Nutzenbewertung hat das IQWiG

basierend auf den angegebenen Patientenzahlen aus dem Stellungnahmeverfahren 9.368 Patienten für die GKV-Zielpopulation von Dupilumab berechnet [80 (S. 9 f.)]. Diese Patientenzahlen wurden ebenfalls dem Beschluss des G-BA vom 06. Februar 2025 zugrunde gelegt [52 (S. 15)]. Insofern haben sowohl das IQWiG als auch der G-BA die Daten der beiden genannten Analysen für die COPD-Indikation als hinreichend repräsentativ und valide bewertet.

Die Diskrepanz zu den 8.871 Patienten in der Zielpopulation von Mepolizumab liegt darin begründet, dass die Zielpopulation von Dupilumab auch Patienten umfasst, bei denen eine Kontraindikation für ICS vorliegt und die mit einer Zweifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA unzureichend kontrolliert sind. Insgesamt ergibt sich hieraus, dass die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Mepolizumab mit der Patientenanzahl aus früheren Beschlüssen im vorliegenden Anwendungsgebiet übereinstimmt.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Entsprechend der Bestimmung der Prävalenz der COPD für das Jahr 2019 in Abschnitt 3.2.3 wurde basierend auf der GKV-Routinedatenanalyse mit denselben Kriterien auch die Prävalenz der vier vorangegangenen Jahre abgeleitet [70]. Hierbei zeigt sich für die Jahre 2015 – 2019 eine leichte Zunahme der Prävalenz (siehe Tabelle 3-9), welche möglicherweise auf eine vermehrte Diagnosestellung und/oder auf den demographischen Wandel zurückzuführen sein könnte. Demgegenüber ist für das Jahr 2020 eine Trendwende mit leichter Abnahme der Prävalenz zu verzeichnen. Hauptgrund hierfür ist voraussichtlich der generelle Rückgang der Arztbesuche und der dadurch möglicherweise eingeschränkten Diagnosestellung infolge der Corona-Pandemie. Demnach ist davon auszugehen, dass die Erhebung der Vorjahre eine verlässlichere Datengrundlage für die Ableitung der Prävalenz darstellt.

Tabelle 3-9: Entwicklung der Prävalenz der COPD in den Jahren 2015 – 2020 basierend auf der GKV-Routinedatenanalyse

Jahr	Erwachsene Gesamtbevölkerung Deutschlands	Hochrechnung der erwachsenen Patienten mit gesicherter Diagnose J44.- gemäß ICD-10-GM in der WIG2-Datenbank auf die erwachsene Gesamtbevölkerung Deutschlands	Prävalenzrate
2015	68.863.223	3.135.544	4,55 %
2016	69.070.624	3.288.499	4,76 %
2017	69.214.405	3.349.643	4,84 %
2018	69.404.062	3.393.927	4,89 %
2019	69.527.370	3.418.835	4,92 %
2020	69.434.451	3.345.747	4,82 %

Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
Quelle: [70, 74, 75]

Um die Entwicklung der Prävalenz für die nächsten 5 Jahre zu prognostizieren, wird zunächst die Steigung der Prävalenz für die Jahre 2016 – 2019 auf Grundlage der Hochrechnung auf die erwachsene Gesamtbevölkerung Deutschlands für die Jahre 2015 – 2019 mit der folgenden Formel berechnet:

$$\text{Steigung Jahr X} = \frac{\text{Fallzahl Jahr X} - \text{Fallzahl Jahr X-1}}{\text{Fallzahl Jahr X}} \times 100$$

Basierend auf der Berechnung ergibt sich für die Prävalenz der Jahre 2016 – 2019 eine mittlere Steigung von 2,13 %. Unter der Annahme einer gleichbleibenden Steigung wird die Größe der GKV-Zielpopulation (siehe Tabelle 3-6) für die nächsten 5 Jahre linear fortgeschrieben.

Tabelle 3-10: Prognostizierte Änderung der GKV-Zielpopulation für die nächsten 5 Jahre

Jahr	Vorausberechnung der Zielpopulation von Mepolizumab
2026	10.279
2027	10.498
2028	10.721
2029	10.949
2030	11.182
2031	11.420

Quelle: Eigene Berechnung [75]

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: 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
Mepolizumab (Nucala®)	Erwachsene 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.	Kein Zusatznutzen	8.871 ^a
<p>a: Aufgrund der im Wesentlichen identischen Anwendungsgebiete, der vergleichbaren Applikation sowie den ähnlichen Wirkmechanismen von Dupilumab und Mepolizumab ist Dupilumab im Regelfall für alle Patienten geeignet, die in die Zielpopulation von Mepolizumab fallen. Im Vergleich zu Roflumilast zeigt Dupilumab ein deutlich günstigeres Nebenwirkungsprofil, wodurch eine Behandlung mit Dupilumab generell vorzuziehen ist. Eine Ausnahme hiervon bilden nur Kontraindikationen für Dupilumab, d. h. Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile, welche sich jedoch auf Einzelfälle (<10 Patienten) beschränken.</p> <p>Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: eigene Berechnung [75]</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird kein Zusatznutzen beansprucht, da die in Modul 4 A dargestellte Evidenz keinen Vergleich mit der zVT ermöglicht.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise 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 (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche 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 Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 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.

Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs erfolgte eine orientierende bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE via PubMed zur Identifikation medizinisch-wissenschaftlicher Fachliteratur. Zur Darstellung der medizinischen Versorgungssituation in Deutschland wurden die NVL und die GOLD-Leitlinie herangezogen [1, 8]. Weiterhin wurden Informationen zu einzelnen Wirkstoffen auf Basis der jeweiligen Fachinformationen dargestellt [33, 41, 53].

Um die Prävalenz und Inzidenz der COPD in Deutschland herzuleiten, wurde zunächst eine orientierende bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE via PubMed durchgeführt.

Aufgrund der Unsicherheiten der identifizierten Quellen, wurde für eine repräsentative Darstellung der Prävalenz und Inzidenz die durch Sanofi beauftragte GKV-Routinedatenanalyse der WIG2-Forschungsdatenbank aus dem Dossier zum Nutzenbewertungsverfahren von Dupilumab herangezogen [70]. Zur Bestimmung der Anteilswerte für Patienten mit erhöhten Bluteosinophilen wurde eine Auswertung des COSYCONET-Registers genutzt, die im Rahmen der Stellungnahme zum Nutzenbewertungsverfahren zu Dupilumab dargestellt wurde [71].

Die Hochrechnung der Anzahl erwachsener Patienten mit gesicherter Diagnose J44.- gemäß ICD-10-GM in der WIG2-Forschungsdatenbank auf die erwachsene Gesamtbevölkerung Deutschlands und die Gesamtzahl an erwachsenen GKV-Versicherten auf Basis von Daten des Statistischen Bundesamtes (Destatis) sowie des BMG wurde dem Dossier zum Nutzenbewertungsverfahren von Dupilumab entnommen [70, 73, 74].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (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 Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 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. 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 [Zugriff am: 10.02.2026].
2. Miravittles M, Ribera A. Understanding the impact of symptoms on the burden of COPD. *Respir Res.* 2017;18(1):67.
3. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005;60(11):925-31.
4. Vogelmeier CF, Román-Rodríguez M, Singh D, Han MK, Rodríguez-Roisin R, Ferguson GT. Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations. *Respir Med.* 2020;166:105938.
5. Doyle T, Palmer S, Johnson J, Babyak MA, Smith P, Mabe S, et al. Association of anxiety and depression with pulmonary-specific symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Psychiatry Med.* 2013;45(2):189-202.

6. Stage KB, Middelboe T, Stage TB, Sørensen CH. Depression in COPD--management and quality of life considerations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2006;1(3):315-20.
7. van der Molen T, Miravittles M, Kocks JW. COPD management: role of symptom assessment in routine clinical practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013;8:461-71.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2026 Report. 2025. Verfügbar unter: <https://goldcopd.org/2026-gold-report-and-pocket-guide/> [Zugriff am: 10.02.2026].
9. Hurst JR, Han MK, Singh B, Sharma S, Kaur G, de Nigris E, et al. Prognostic risk factors for moderate-to-severe exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic literature review. *Respir Res.* 2022;23(1):213.
10. World Health Organization (WHO). Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2024. Verfügbar unter: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)) [Zugriff am: 13.02.2026].
11. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ.* 1991;303(6804):671-5.
12. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax.* 2005;60(10):851-8.
13. Stoller JK, Aboussouan LS. α 1-antitrypsin deficiency. *Lancet.* 2005;365(9478):2225-36.
14. Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y, Soto-Quiros ME, Avila L, Lasky-Su J, et al. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *N Engl J Med.* 2009;361(27):2599-608.
15. 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.
16. Spellberg B, Edwards JE, Jr. Type 1/Type 2 immunity in infectious diseases. *Clin Infect Dis.* 2001;32(1):76-102.
17. 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.
18. 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.
19. Maspero J, Adir Y, Al-Ahmad M, Celis-Preciado CA, Colodenco FD, Giavina-Bianchi P, et al. Type 2 inflammation in asthma and other airway diseases. *ERJ Open Res.* 2022;8(3).
20. Polverino F, Sin DD. Type 2 airway inflammation in COPD. *Eur Respir J.* 2024;63(5).
21. 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.
22. 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.

23. 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.
24. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, Jones P, Agusti 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.
25. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, Pascoe S, Jones PW, Wedzicha JA, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax.* 2016;71(2):118-25.
26. 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.
27. Guo P, Li R, Piao TH, Wang CL, Wu XL, Cai HY. Pathological Mechanism and Targeted Drugs of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:1565-75.
28. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):16-27.
29. Aghapour M, Raee P, Moghaddam SJ, Hiemstra PS, Heijink IH. Airway Epithelial Barrier Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Role of Cigarette Smoke Exposure. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2018;58(2):157-69.
30. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Deutsche Atemwegliga, Österreichische Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP). Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD): Registernummer 020-006, Version 2018-01. 2018. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-006> [Zugriff am: 06.02.2026].
31. Dey S, Eapen MS, Chia C, Gaikwad AV, Wark PAB, Sohal SS. Pathogenesis, clinical features of asthma COPD overlap, and therapeutic modalities. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2022;322(1):L64-183.
32. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2023 Report. 2023. Verfügbar unter: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> [Zugriff am: 13.02.2026].
33. 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].
34. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax.* 2012;67(11):957-63.
35. Vogelmeier CF, Friedrich FW, Timpel P, Kossack N, Diesing J, Pignot M, et al. Impact of COPD on mortality: An 8-year observational retrospective healthcare claims database cohort study. *Respir Med.* 2024;222:107506.

36. Rothnie KJ, Müllerová H, Smeeth L, Quint JK. Natural History of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in a General Practice-based Population with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(4):464-71.
37. Suissa S, Barnes PJ. Inhaled corticosteroids in COPD: the case against. *European Respiratory Journal.* 2009;34(1):13-6.
38. Halpin DMG, Dransfield MT, Han MK, Jones CE, Kilbride S, Lange P, et al. The effect of exacerbation history on outcomes in the IMPACT trial. *Eur Respir J.* 2020;55(5).
39. ClinicalTrials.gov. OPUS Study: Effect of Roflumilast on Exacerbation Rate in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (BY217/M2-111). 2003. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00076089> [Zugriff am: 13.02.2026].
40. ClinicalTrials.gov. Effect of Roflumilast on Exacerbation Rate in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Ratio-Study. (BY217/M2-112). 2003. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00430729> [Zugriff am: 13.02.2026].
41. AstraZeneca AB. Daxas[®] 500 Mikrogramm Filmtabletten [Stand der Information: November 2023]. 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/012483/daxas-r-500-mikrogramm-filmtabletten> [Zugriff am: 10.02.2026].
42. ClinicalTrials.gov. Effect of Roflumilast on Exacerbation Rate in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): The AURA Study (BY217/M2-124). 2006. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00297102> [Zugriff am: 13.02.2026].
43. ClinicalTrials.gov. Effect of Roflumilast on Exacerbation Rate in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): The HERMES Study (BY217/M2-125). 2006. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00297115> [Zugriff am: 13.02.2026].
44. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet.* 2009;374(9691):685-94.
45. Jafari Andarian S, Olyaeemanesh A, Hosseini SA, Akbari Sari A, Firoozbakhsh S, Nouhi Jadesi M, et al. The safety and effectiveness of the current treatment regimen with or without roflumilast in advanced COPD patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med J Islam Repub Iran.* 2016;30:332.
46. Cilli A, Bal H, Gunen H. Efficacy and safety profile of roflumilast in a real-world experience. *J Thorac Dis.* 2019;11(4):1100-5.
47. Joo H, Han D, Lee JH, Rhee CK. Incidence of Adverse Effects and Discontinuation Rate between Patients Receiving 250 Micrograms and 500 Micrograms of Roflumilast: A Comparative Study. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2018;81(4):299-304.
48. Park TS, Kang J, Lee JS, Oh YM, Lee SD, Lee SW. Adherence to roflumilast under dose-escalation strategy in Korean patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:871-9.
49. Salvesen Ø NU, Davidsen JR, Pottegård A, Henriksen DP. Roflumilast Usage from 2010 to 2016: A Danish Nationwide Drug Utilization Study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018;123(3):314-9.

50. Albrecht I, Schild M, Greulich T, Azabdaftari D, Kossack N, Richter L, et al. Clinical and Economic Burden of COPD in Patients Poorly Controlled on LABA/LAMA or Inhaled Triple Therapy in Germany – A Retrospective Claims Data Analysis. B51. Leveraging Administrative and Large Datasets to Understand COPD Epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024.
51. Martinez FJ, Rabe KF, Calverley PMA, Fabbri LM, Sethi S, Pizzichini E, et al. Determinants of Response to Roflumilast in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Pooled Analysis of Two Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(10):1268-78.
52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: COPD). 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11185/2025-02-06_AM-RL-XII_Dupilumab_D-1086_TrG.pdf [Zugriff am: 10.02.2026].
53. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen [Stand der Information: November 2025]. 2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/021745/dupixent-r-300-mg-injektionsloesung-in-einer-fertigspritze-dupixent-r-300-mg-injektionsloesung-im-fertigpen> [Zugriff am: 13.02.2026].
54. Abonia JP, Putnam PE. Mepolizumab in eosinophilic disorders. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011;7(4):411-7.
55. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). EPAR Produktinformation. 2026.
56. ClinicalTrials.gov. Study to Evaluate Efficacy and Safety of Mepolizumab for Frequently Exacerbating Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients. 2014. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02105948> [Zugriff am: 13.02.2026].
57. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of Mepolizumab as an Add-on Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). 2014. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02105961> [Zugriff am: 13.02.2026].
58. ClinicalTrials.gov. Mepolizumab as Add-on Treatment IN Participants With COPD Characterized by Frequent Exacerbations and Eosinophil Level. 2019. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04133909> [Zugriff am: 13.02.2026].
59. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, Kerstjens HAM, Korn S, Lugogo N, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England journal of medicine.* 2017;377(17):1613-29.
60. Pavord ID, Chapman KR, Bafadhel M, Sciurba FC, Bradford ES, Harris SS, et al. Mepolizumab for eosinophil-associated copd: Analysis of metrex and metreo. *International Journal of COPD.* 2021;16:1755 EP - 70.
61. Sciurba FC, Criner GJ, Christenson SA, Martinez FJ, Papi A, Roche N, et al. Mepolizumab to Prevent Exacerbations of COPD with an Eosinophilic Phenotype. *N Engl J Med.* 2025;392(17):1710-20.
62. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzung von BARMER Versorgungsdaten im Verfahren der Dossierbewertung des IQWiG: Auftrag: GA17-04. 2020. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/ga17-04_nutzung-von-versorgungsdaten-in-der-dossierbewertung_arbeitspapier_v1-0.pdf [Zugriff am: 13.02.2026].

63. Akmatov MK, Ermakova T, Holstiege J, Steffen A, von Stillfried D, Bätzing J. Comorbidity profile of patients with concurrent diagnoses of asthma and COPD in Germany. *Scientific Reports*. 2020;10(1):17945.
64. Gillissen A, Jany B, Randerath WJ. Weißbuch Lunge 2023: Pneumologische Erkrankungen in Deutschland-Zahlen und Fakten. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin eV; 2023. Verfügbar unter: https://pneumologie.de/storage/app/media/uploaded-files/20230320_Wei%C3%9Fbuch_Lunge_2023.pdf [Zugriff am: 13.02.2026].
65. Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papana A, Theodoratou E, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5(2):020415.
66. Marshall DC, Al Omari O, Goodall R, Shalhoub J, Adcock IM, Chung KF, et al. Trends in prevalence, mortality, and disability-adjusted life-years relating to chronic obstructive pulmonary disease in Europe: an observational study of the global burden of disease database, 2001-2019. *BMC Pulm Med*. 2022;22(1):289.
67. Heidemann C, Scheidt-Nave C, Beyer AK, Baumert J, Thamm R, Maier B, et al. Health situation of adults in Germany - Results for selected indicators from GEDA 2019/2020-EHIS. *J Health Monit*. 2021;6(3):3-25.
68. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). Gesundheitsatlas Deutschland. Atemwegserkrankung COPD. 2023. Verfügbar unter: <https://www.gesundheitsatlas-deutschland.de/erkrankung/copd?activeValueType=praevallence&activeLayerType=state> [Zugriff am: 13.02.2026].
69. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Dashboard Versorgungsatlas: Chronisch-obstruktive Lungenkrankheit (COPD). 2023. Verfügbar unter: <https://www.versorgungsatlas.de/dashboard/#/evaluation/1003> [Zugriff am: 13.02.2026].
70. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Dupilumab (Dupixent®). Modul 3 J. 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7824/2024_07_25_Modul3J_Dupilumab.pdf [Zugriff am: 13.02.2026].
71. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Dupilumab (COPD). 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11408/2025-02-06_AM-RL-XII_Dupilumab_D-1086_ZD.pdf [Zugriff am: 13.02.2026].
72. Ständer S, Ketz M, Kossack N, Akumo D, Pignot M, Gabriel S, et al. Epidemiology of Prurigo Nodularis compared with Psoriasis in Germany: A Claims Database Analysis. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(18):adv00309.
73. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Mitglieder und Versicherte – Informationen rund um Mitglieder und Versicherte der GKV: Statistik über Versicherte gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag jeweils zum 1. Juli des Jahres). 2019. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html> [Zugriff am: 13.02.2026].
74. Destatis Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Altersgruppen. Bevölkerung nach Altersgruppen 2011 bis 2023 in Prozent. Stand Juni 2024. 2024. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft->

- Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/bevoelkerung-altergruppen-deutschland.html [Zugriff am: 13.02.2026].
75. GlaxoSmithKline (GSK). Berechnung zur Epidemiologie und Zielpopulation von Mepolizumab (Nucala®). 2026.
 76. Han MK. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Women: A Biologically Focused Review with a Systematic Search Strategy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:711-21.
 77. Maselli DJ, Bhatt SP, Anzueto A, Bowler RP, DeMeo DL, Diaz AA, et al. Clinical Epidemiology of COPD: Insights From 10 Years of the COPDGene Study. *Chest.* 2019;156(2):228-38.
 78. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Rauchen. 2025. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/r/rauchen.html> [Zugriff am: 13.02.2026].
 79. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). ICD-10-GM Version 2026. Kapitel X. Krankheiten des Atmungssystems (J00-J99). Chronische Krankheiten der unteren Atemwege (J40-J47) 2026. Verfügbar unter: <https://klassifikationen.bfarm.de/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2026/block-j40-j47.htm> [Zugriff am: 17.02.2026].
 80. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dupilumab (COPD). 2. Addendum zum Projekt A24-79. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8129/2025-02-06_Addendum-IQWiG-Patientenzahlen_Dupilumab_D-1086.pdf [Zugriff am: 13.02.2026].
 81. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Vorgangsnummer 2024-B-325. 2025.
 82. Beck LA, Deleuran M, Bissonnette R, de Bruin-Weller M, Galus R, Nakahara T, et al. Dupilumab Provides Acceptable Safety and Sustained Efficacy for up to 4 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23(3):393-408.
 83. Book R, Lazutkin A, Eliashar R. Long-Term Real-World Outcomes and Insights of Biologic Therapies in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Int J Mol Sci.* 2025;26(10).
 84. Chauvin A, Belhadi D, Dupin C, Guilleminault L, Boudjemaa A, Ghourabi N, et al. Long-term effectiveness and safety of dupilumab in severe asthma: a 5-year real-world multicenter study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2025;13(9):2515-7 e2.
 85. Maspero JF, Peters AT, Chapman KR, Domingo C, Stewart J, Hardin M, et al. Long-Term Safety of Dupilumab in Patients With Moderate-to-Severe Asthma: TRAVERSE Continuation Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024;12(4):991-7.e6.
 86. Pavord I, Chan R, Brown N, Howarth P, Gilson M, Price RG, et al. Long-term safety of mepolizumab for up to ~10 years in patients with severe asthma: open-label extension study. *Ann Med.* 2024;56(1):2417184.

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 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. 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 beziehungsweise 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, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 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, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-12: 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 (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Mepolizumab (Nucala®) Fertigspritze bzw. Fertigen	Erwachsene 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.	1 Injektion alle 4 Wochen, subkutan	13	1	13
Fixkombination: Fluticason/ Umeclidinium/ Vilanterol Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation		Kontinuierlich: 1 Inhalation, einmal täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
LAMA + LABA + ICS + Dupilumab					
Dupilumab (Dupixent®) Fertigspritze bzw. Fertigen	Erwachsene 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.	1-mal alle 2 Wochen, subkutan	26	1	26
Fixkombination: Fluticason/ Umeclidinium/ Vilanterol Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation		Kontinuierlich: 1 Inhalation, einmal täglich	365	1	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
LAMA + LABA + ICS + Roflumilast¹					
Roflumilast (Daxas [®] 500 Mikrogramm) Filmtablette	Erwachsene 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.	Kontinuierlich: Erhaltungsdosis 1-mal täglich 1 Filmtablette	365	1	365
Fixkombination: Fluticason/ Umeclidinium/ Vilanterol Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation		Kontinuierlich: 1 Inhalation, einmal täglich	365	1	365
<i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i>					
¹ Das Anwendungsgebiet von Roflumilast ist auf Patienten mit schwerer COPD, definiert durch einen FEV ₁ -Wert <50 % vom Soll nach Anwendung eines Bronchodilatators, und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit beschränkt. In der Versorgungsrealität spielt Roflumilast aufgrund seines ungünstigen Nebenwirkungsprofils nur noch eine untergeordnete Rolle. Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Mepolizumab

Mepolizumab (Nucala[®]) ist angezeigt 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 [1]. Da es sich bei COPD um eine chronische Erkrankung handelt und in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird eine kontinuierliche Behandlung mit Mepolizumab veranschlagt.

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-12 entstammen der Fachinformation von Mepolizumab (Nucala[®]) [1]. Mepolizumab wird einmal alle 4 Wochen in einer Dosis von 100 mg subkutan injiziert. Mepolizumab ist als Injektionslösung in einer Fertigspritze (100 mg) sowie als Injektionslösung in einem Fertigpen (100 mg) verfügbar. Gemäß Fachinformation ist Mepolizumab für die Langzeitbehandlung vorgesehen. Demnach erfolgen pro Jahr 13 Behandlungen, wobei sich die Behandlungsdauer auf jeweils einen Tag beschränkt.

Dreifachtherapie aus LAMA + LABA + ICS

Die Dreifachkombination aus LAMA + LABA + ICS bildet die Hintergrundtherapie für erwachsene Patienten im Anwendungsgebiet von Mepolizumab. Für diese Hintergrundtherapie stehen verschiedene Wirkstoffe sowohl als Einzelpräparate als auch in Fixkombinationen zur Verfügung. Weder in der Niederschrift zur G-BA-Beratung noch in der NVL sind konkrete Vorgaben bezüglich der Wirkstoffe für die Arzneimittelklassen LAMA + LABA + ICS sowie deren Verabreichung als Einzelpräparate oder Fixkombination enthalten. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wird die tägliche Anwendung einer Fixkombination anstelle der täglichen Anwendung mehrerer Einzelpräparate herangezogen, da bei COPD Fixkombinationen die deutsche Versorgungsrealität widerspiegeln und nachweislich eine bessere Therapieadhärenz bei Patienten mit COPD und häufigen Exazerbationen aufweisen [2-4].

Für die Fixkombination LAMA + LABA + ICS stehen Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet drei Fixkombinationen mit unterschiedlichen Wirkstoffen zur Verfügung:

- Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium (Trimbow[®])
- Fluticason/Umeclidinium/Vilanterol (Trelegy[™] Ellipta[®], Elebrato[®] Ellipta[®])
- Formoterol/Glycopyrronium/Budesonid (Trixeo Aerosphere[®])

Die für das vorliegende Dossier durchgeführten Kostenberechnungen weisen die höchste Wirtschaftlichkeit für das Präparat Trelegy[™] Ellipta[®] bestehend aus der Fixkombination Fluticason/Umeclidinium/Vilanterol aus [5]. Fluticason/Umeclidinium/Vilanterol wird gemäß Fachinformation einmal täglich als eine einzelne Inhalation angewendet. Da eine Langzeitbehandlung vorgesehen ist, wird eine Behandlungsdauer von einem Jahr (365 Tage) angenommen. Daraus ergeben sich pro Jahr 365 Behandlungen, wobei sich die Behandlung auf jeweils einen Tag beschränkt (einmal täglich eine Inhalation).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Gemäß der Niederschrift zum G-BA Beratungsgespräch wird für das zu bewertende Anwendungsgebiet als zVT eine individualisierte Therapie unter Auswahl von LAMA + LABA + ICS + Dupilumab oder LAMA + LABA + ICS + Roflumilast bestimmt (Abschnitt 3.1). Die Hintergrundtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS entspricht der Hintergrundtherapie von Mepolizumab. Die Begründung der Angaben in Tabelle 3-12 können dem obigen Absatz entnommen werden.

Dreifachtherapie aus LAMA + LABA + ICS in Kombination mit Dupilumab

Dupilumab wird gemäß Fachinformation einmal alle zwei Wochen subkutan injiziert [6]. Da in der Fachinformation von Dupilumab keine maximale Therapiedauer angegeben wird und somit wie bei Mepolizumab eine Langzeitbehandlung vorgesehen ist, wird eine kontinuierliche Behandlung mit Dupilumab angenommen. Insgesamt ergeben sich aus den Angaben in der Fachinformation 26 Behandlungstage pro Patient pro Jahr.

Dreifachtherapie aus LAMA + LABA + ICS in Kombination mit Roflumilast

Das Anwendungsgebiet von Roflumilast ist gemäß Fachinformation auf Patienten mit schwerer COPD, definiert durch einen FEV₁-Wert <50 % vom Soll nach Anwendung eines Bronchodilatators, und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit beschränkt. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Roflumilast einmal täglich eine 250-Mikrogramm-Tablette für 28 Tage. Nach dieser 28-tägigen Behandlungsphase mit der Anfangsdosis werden die Patienten auf einmal täglich eine 500-Mikrogramm-Tablette Roflumilast auftitriert [7]. In die Berechnungen der Jahrestherapiekosten wird ausschließlich die Erhaltungsdosis von 500 µg einbezogen. Insgesamt ergeben sich aus den Angaben in der Fachinformation 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). 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 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Mepolizumab (Nucala®) Fertigspritze bzw. Fertigpen	Erwachsene Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer	13	100 mg (\cong 1 Fertigspritze/-pen à 100 mg)	13 x 100 mg = 1.300 mg (\cong 13 Fertigspritzen/-pens à 100 mg \cong 4,34 Packungen mit je 3 Fertigspritzen/-pens)
Fixkombination: Fluticason/ Umeclidinium/ Vilanterol Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation	gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinations-therapie aus einem ICS, einem LABA und einem LAMA unzureichend kontrolliert ist.	365	92 µg/55 µg/22 µg (\cong 1 Inhalation à 92 µg/55 µg/22 µg)	365 x 92 µg = 33.580 µg/ 365 x 55 µg = 20.075 µg/ 365 x 22 µg = 8.030 µg (\cong 4,06 Packungen mit je 3 Inhalatoren à 30 Dosen à 92 µg/55 µg/22 µg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
LAMA + LABA + ICS + Dupilumab				
Dupilumab (Dupixent®) Fertigspritze bzw. Fertigpen	Erwachsene Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer	26	300 mg (\cong 1 Fertigspritze/-pen à 300 mg)	26 x 300 mg = 7.800 mg (\cong 26 Fertigspritzen/-pens à 300 mg \cong 4,34 Packungen mit je 6 Fertigspritzen/-pens)
Fixkombination: Fluticasonfuroat/ Umeclidinium/ Vilanterol Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation	gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinations-therapie aus einem ICS, einem LABA und einem LAMA unzureichend kontrolliert ist.	365	92 µg/55 µg/22 µg (\cong 1 Inhalation à 92 µg/55 µg/22 µg)	365 x 92 µg = 33.580 µg/ 365 x 55 µg = 20.075 µg/ 365 x 22 µg = 8.030 µg (\cong 4,06 Packungen mit je 3 Inhalatoren à 30 Dosen à 92 µg/55 µg/22 µg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
LAMA + LABA + ICS + Roflumilast				
Roflumilast (Daxas® 500 Mikrogramm) Filmtablette	Erwachsene Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinations-therapie aus einem ICS, einem LABA und einem LAMA unzureichend kontrolliert ist.	365	Erhaltungsdosis 500 µg (≙ 1 Filmtablette à 500 µg)	365 x 500 µg = 182.500 µg (≙ 4,06 Packungen mit 90 Filmtabletten à 500 µg)
Fixkombination: Fluticasonfuroat/ Umeclidinium/ Vilanterol Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation	Erwachsene Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinations-therapie aus einem ICS, einem LABA und einem LAMA unzureichend kontrolliert ist.	365	92 µg/55 µg/22 µg (≙ 1 Inhalation à 92 µg/55 µg/22 µg)	365 x 92 µg = 33.580 µg/ 365 x 55 µg = 20.075 µg/ 365 x 22 µg = 8.030 µg (≙ 4,06 Packungen mit je 3 Inhalatoren à 30 Dosen à 92 µg/55 µg/22 µg)
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zur Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patient basieren auf der Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels [1] sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie [5-7] und den Angaben aus Tabelle 3-12 zum Behandlungsmodus.

Zu bewertendes Arzneimittel

Mepolizumab

Die Angaben zum Verbrauch von Mepolizumab (Nucala®) wurden der Fachinformation entnommen [1] und mit den Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-12 verrechnet. Mepolizumab wird alle 4 Wochen in einer Dosis von 100 mg injiziert. Somit ergeben sich pro Patient 13 Behandlungen pro Jahr mit einem Gesamtverbrauch von 1.300 mg pro Behandlungsjahr (13 Behandlungen × 100 mg = 1.300 mg). Dies entspricht 13 Fertigspritzen

oder Fertigpens zu je 100 mg. Unter Berücksichtigung der größten Wirtschaftlichkeit entspricht dies 4,34 Packungen pro Patient pro Jahr mit jeweils 3 Fertigspritzen oder Fertigpens zu je 100 mg Mepolizumab ($1.300 \text{ mg Jahresverbrauch} \div 300 \text{ mg pro Packung} = 4,34 \text{ Packungen}$).

Dreifachtherapie aus LAMA + LABA + ICS

Die Fixkombination Fluticason/Umeclidinium/Vilanterol (Trelegy™ Ellipta®) wird einmal pro Tag in einer Dosis von 92 µg Fluticason, 55 µg Umeclidinium und 22 µg Vilanterol per Inhalation eingenommen [5]. Die Behandlung erfolgt wie in Tabelle 3-12 beschrieben über das ganze Jahr. Damit ergibt sich pro Jahr ein Verbrauch pro Patient von 33.580 µg Fluticason ($365 \times 92 \text{ µg}$), 20.075 µg Umeclidinium ($365 \times 55 \text{ µg}$) und 8.030 µg Vilanterol ($365 \times 22 \text{ µg}$). In einem Inhalator sind 30 Dosen enthalten. Entsprechend enthält eine Packung mit 3 Inhalatoren insgesamt 90 Dosen mit 8.280 µg Fluticason, 4.950 µg Umeclidinium und 1.980 µg Vilanterol. Pro Jahr benötigt ein Patient somit 4,06 Packungen mit je 3 Inhalatoren ($33.580 \text{ µg Jahresverbrauch Fluticason} \div 8.280 \text{ µg Fluticason pro Packung} = 4,06 \text{ Packungen mit je 3 Inhalatoren}$; $20.075 \text{ µg Jahresverbrauch Umeclidinium} \div 4.950 \text{ µg Umeclidinium pro Packung} = 4,06 \text{ Packungen mit je 3 Inhalatoren}$; $8.030 \text{ µg Jahresverbrauch Vilanterol} \div 1.980 \text{ µg Vilanterol pro Packung} = 4,06 \text{ Packungen mit je 3 Inhalatoren}$).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Gemäß der Niederschrift zum G-BA Beratungsgespräch wird für das zu bewertende Anwendungsgebiet als zVT eine individualisierte Therapie unter Auswahl von LAMA + LABA + ICS + Dupilumab oder LAMA + LABA + ICS + Roflumilast bestimmt (Abschnitt 3.1). Die Hintergrundtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS entspricht der Hintergrundtherapie von Mepolizumab. Die Begründung der Angaben in Tabelle 3-13 können dem obigen Absatz entnommen werden.

Dreifachtherapie aus LAMA + LABA + ICS in Kombination mit Dupilumab

Dupilumab wird alle 2 Wochen per Injektion verabreicht. Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg [6]. Somit ergeben sich pro Patient 26 Behandlungen pro Jahr mit einem Jahresverbrauch pro Patient von 7.800 mg ($26 \text{ Behandlungen} \times 300 \text{ mg}$). Dies entspricht 26 Fertigspritzen oder Fertigpens zu je 300 mg. Unter Berücksichtigung der größten Wirtschaftlichkeit entspricht das 4,34 Packungen pro Patient pro Jahr mit jeweils 6 Fertigspritzen oder Fertigpens zu je 300 mg Dupilumab ($7.800 \text{ mg Jahresverbrauch} \div 1.800 \text{ mg pro Packung} = 4,34 \text{ Packungen}$).

Dreifachtherapie aus LAMA + LABA + ICS in Kombination mit Roflumilast

Das Anwendungsgebiet von Roflumilast ist gemäß Fachinformation auf Patienten mit schwerer COPD, definiert durch einen FEV₁-Wert <50 % vom Soll nach Anwendung eines Bronchodilatators, und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit beschränkt. Roflumilast wird für 28 Tage in einer Anfangsdosis von 250 µg verabreicht. Die anschließende Erhaltungsdosis beträgt 500 µg und wird kontinuierlich fortgesetzt [7]. Bei den hier dargestellten Berechnungen wird ausschließlich die

Erhaltungsdosis von Roflumilast berücksichtigt und der Verbrauch auf den Jahreszeitraum hochgerechnet. Pro Patient werden demnach 182.500 µg Roflumilast pro Jahr benötigt (365 Behandlungstage × 500 µg = 182.500 µg). Eine Packung enthält 30, 60 oder 90 Filmtabletten à 500 µg. Die größte Wirtschaftlichkeit erzielt eine Packung mit 90 Filmtabletten. Somit liegt der Bedarf eines Patienten pro Jahr bei 4,06 Packungen mit jeweils 90 Filmtabletten Roflumilast (182.500 µg Jahresverbrauch ÷ 45.000 µg Roflumilast pro Packung = 4,06 Packungen).

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 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. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. 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 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel 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		
Mepolizumab (Nucala®) Fertigspritze bzw. Fertigen	NUCALA 100 mg Injektionslösung i.e. Fertigspritze; 3 Stk PZN: 15815877 AVP: 3.731,92 €	3.730,15 € [1,77 € ^a , 0,00 ^{b,c,d}]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel 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
	NUCALA 100 mg Injektionslösung im Fertigpen; 3 Stk. PZN: 15815848 AVP: 3731,92 €	3.730,15 € [1,77 € ^a , 0,00 ^{b,c,d}]
Fixkombination: Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation	TRELEGY Ellipta 92 µg/55 µg/22 µg ed.P.z.Inh.30ED; 3 Stk. PZN: 13571632 AVP: 216,27 €	203,15 € [1,77 € ^a ; 11,35 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
LAMA + LABA + ICS + Dupilumab		
Dupilumab (Dupixent [®]) Fertigspritze bzw. Fertigpen	DUPIXENT 300 mg Inj.-Lsg.i.e.Fertigspr.m.Sich.Sys.; 6 Stk. PZN: 12727291 AVP: 3.886,33 €	3.665,90 € [1,77 € ^a ; 218,66 € ^b]
	DUPIXENT 300 mg Inj.-Lsg.im Fertigpen; 6 Stk. PZN: 14350181 AVP: 3.886,33 €	3.665,90 € [1,77 € ^a ; 218,66 € ^b]
Fixkombination: Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation	TRELEGY Ellipta 92 µg/55 µg/22 µg ed.P.z.Inh.30ED; 3 Stk. PZN: 13571632 AVP: 216,27 €	203,15 € [1,77 € ^a ; 11,35 € ^b]
LAMA + LABA + ICS + Roflumilast		
Roflumilast (Daxas [®] 500 Mikrogramm) Filmtablette	DAXAS 500 µg Filmtabletten; 90 Stk. PZN: 06563661 AVP: 229,12 € (FB: 128,26 €)	109,26 € [1,77 € ^a ; 17,23 € ^d]
Fixkombination: Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation	TRELEGY Ellipta 92 µg/55 µg/22 µg ed.P.z.Inh.30ED; 3 Stk. PZN: 13571632 AVP: 216,27 €	203,15 € [1,77 € ^a ; 11,35 € ^b]
Stand LAUER-TAXE: 05.02.2026 a: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V b: Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V c: Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3a SGB V d: Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT bilden den Stand zum 05.02.2026 ab und wurden der LAUER-TAXE® Online 4.0 entnommen. (Re-)Importe, außer Vertrieb befindliche Artikel, Klinikpackungen sowie Musterpackungen wurden nicht berücksichtigt. Dargestellt sind die Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte für die wirtschaftlichsten Produkte, die eine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet besitzen.

In Tabelle 3-14 ist der Apothekenverkaufspreis (AVP) der Produkte inklusive 19 % Mehrwertsteuer dargestellt. Weiterhin werden für jedes der aufgeführten Produkte die Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte dargestellt. Der Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V von 1,77 € wurde auf alle Arzneimittel angewandt. Weiterhin wurden, sofern zutreffend, folgende Rabatte berücksichtigt: Der Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte Arzneimittel ohne Festbetrag), der Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium) und der Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V (10 % Generikarabatt für patentfreie wirkstoffgleiche Arzneimittel).

Sofern für Arzneimittel Festbeträge vorhanden waren, wurden diese bei der Berechnung der Kosten unter Abzug des Apothekenabschlags und des Generikarabatts für patentfreie wirkstoffgleiche Arzneimittel in Höhe von 10 % berücksichtigt. Der Generikarabatt für Festbetragsmittel wurde nur dann abgezogen, wenn er in der LAUER-TAXE aufgeführt ist. Weiterhin werden für Tabelle 3-14 nur verkehrsfähige Produkte berücksichtigt, die sich im Vertrieb befinden. Existieren für bestimmte Arzneimittel Packungen mit Fertigspritzen und Packungen mit Fertigpens, wurden für die Kostenberechnungen die wirtschaftlichsten Packungen mit dem gleichen Preis für Fertigspritzen und Fertigpens ausgewählt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Mepolizumab

Der Apothekenabgabepreis von Mepolizumab (Nucala®, NUCALA 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, NUCALA 100 mg Injektionslösung im Fertigpen, jeweils 3 Stk.) beträgt 3.731,92 €. Der Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers wurde bei der Preisverhandlung im Jahr 2018 abgelöst. Ein Herstellerrabatt fällt nicht an. Abzüglich des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € ergeben sich für die GKV Kosten in Höhe von 3.730,15 € pro Packung. Dies gilt sowohl für die Packung mit Fertigspritzen (PZN 15815877) als auch für die Packung mit Fertigpens (PZN 15815848).

Dreifachtherapie aus LAMA + LABA + ICS

Der Apothekenabgabepreis der Fixkombination Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (Trelegy™ Ellipta®, TRELEGY Ellipta 92 µg/55 µg/22 µg ed.P.z.Inh.30ED, 3 Stk.) beträgt

216,27 €. Abzüglich des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € und des Herstellerabschlags in Höhe von 11,35 € ergeben sich für die GKV Kosten in Höhe von 203,15 € pro Packung (PZN 13571632).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Gemäß der Niederschrift zum G-BA Beratungsgespräch wird für das zu bewertende Anwendungsgebiet als zVT eine individualisierte Therapie unter Auswahl von LAMA + LABA + ICS + Dupilumab oder LAMA + LABA + ICS + Roflumilast bestimmt (Abschnitt 3.1). Die Hintergrundtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS entspricht der Hintergrundtherapie von Mepolizumab. Die Begründung der Angaben in Tabelle 3-14 können dem obigen Absatz entnommen werden.

Dreifachtherapie aus LAMA + LABA + ICS in Kombination mit Dupilumab

Der Apothekenabgabepreis von Dupilumab (Dupixent[®], DUPIXENT 300 mg Inj.-Lsg.i.e.Fertigspr.m.Sich.Sys., DUPIXENT 300 mg Inj.-Lsg.im Fertigpen, jeweils 6 Stk.) beträgt 3.886,33 €. Abzüglich des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € und des Herstellerabschlags in Höhe von 218,66 € ergeben sich für die GKV Kosten in Höhe von 3.665,90 € pro Packung. Dies gilt sowohl für die Packung mit Fertigspritzen (PZN 12727291) als auch für die Packung mit Fertigpens (PZN 14350181).

Dreifachtherapie aus LAMA + LABA + ICS in Kombination mit Roflumilast

Der Apothekenabgabepreis von Roflumilast (Daxas[®], DAXAS 500 µg Filmtabletten; 90 Stk.) beträgt 229,12 €. Für dieses Arzneimittel existiert ein Festbetrag in Höhe von 128,26 €. Da der Festbetrag geringer als der Apothekenabgabepreis ausfällt, wird für die weitere Kostenberechnung der Festbetrag zugrunde gelegt. Abzüglich des Apothekenabschlags in Höhe von 1,77 € und des Herstellerabschlags in Höhe von 17,23 € ergeben sich für die GKV Kosten in Höhe von 109,26 € pro Packung (PZN 06563661).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-15: 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 beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Mepolizumab (Nucala®) Fertigspritze bzw. Fertigpen)	Erwachsene 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.	Keine	Keine	Keine
Fixkombination: Fluticasonfuroat/ Umeclidinium/ Vilanterol Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation		Keine	Keine	Keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
LAMA + LABA + ICS + Dupilumab				
Dupilumab (Dupixent®) Fertigspritze bzw. Fertigpen	Erwachsene 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.	Keine	Keine	Keine
Fixkombination: Fluticasonfuroat/ Umeclidinium/ Vilanterol Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation		Keine	Keine	Keine
LAMA + LABA + ICS + Roflumilast				
Roflumilast (Daxas®) 500 Mikrogramm) Filmtablette	Erwachsene Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut	Keine	Keine	Keine

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Fixkombination: Fluticasonfuroat/ Umeclidinium/ Vilanterol Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation	gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und einem LAMA unzureichend kontrolliert ist.	Keine	Keine	Keine
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben bezüglich zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen basieren gemäß § 4 Abs. 8 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) auf den Fach- und Gebrauchsinformationen. Gemäß G-BA sind hierbei Kosten zu berücksichtigen, die mit der Anwendung des Arzneimittels in unmittelbarem Zusammenhang stehen, jedoch keine Leistungen, die gemäß Fachinformation lediglich empfohlen werden. Weiterhin werden auch keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt, die regelhaft entsprechend der jeweiligen Fachinformation sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie anfallen. Dazu gehören ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie Kosten, die durch Routineuntersuchungen entstehen, welche in den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung fallen. Ebenfalls nicht berücksichtigt werden Leistungen, die im Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen während der Behandlung stehen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Aus den Fachinformationen von Nucala[®] und Trelegy[™] Ellipta[®] gehen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen hervor [1, 5].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aus den Fachinformationen von Dupixent[®], Trelegy[™] Ellipta[®] sowie Daxas[®] gehen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen hervor [5-7].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 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 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Keine	Keine
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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

Weder für das zu bewertende Arzneimittel noch für die zweckmäßige Vergleichstherapie fallen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an (siehe Tabelle 3-15).

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: 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 beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Mepolizumab (Nucala®) Fertigspritze bzw. Fertigpen	Erwachsene 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.	Keine	Keine
Fixkombination: Fluticasonfuroat/ Umeclidinium/ Vilanterol Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation		Keine	Keine

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
LAMA + LABA + ICS + Dupilumab			
Dupilumab (Dupixent®) Fertigspritze bzw. Fertigten	Erwachsene 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.	Keine	Keine
Fixkombination: Fluticasonfuroat/ Umeclidinium/ Vilanterol Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation		Keine	Keine
LAMA + LABA + ICS + Roflumilast			
Roflumilast (Daxas®) 500 Mikrogramm Filmtablette	Erwachsene 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.	Keine	Keine
Fixkombination: Fluticasonfuroat/ Umeclidinium/ Vilanterol Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation		Keine	Keine
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 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. 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 beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: 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 beziehungsweise Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Mepolizumab (Nucala®) Fertigspritze bzw. Fertigten	Erwachsene Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinations-therapie aus einem ICS, einem LABA und einem LAMA unzureichend kontrolliert ist.	16.163,98 €	Keine	Keine	16.163,98 €
Fixkombination: Fluticasonfuroat/ Umeclidinium/ Vilanterol Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation		824,79 €	Keine	Keine	824,79 €
Jahrestherapiekosten für Mepolizumab als Add-On zur Dreifachtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS				16.988,77 €	
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Dreifach-Therapie bestehend aus LAMA, LABA, ICS und Dupilumab					
Dupilumab (Dupixent®) Fertigspritze bzw. Fertigten	Erwachsene Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinations-therapie aus einem ICS, einem LABA und einem LAMA unzureichend kontrolliert ist.	15.885,57 €	Keine	Keine	15.885,57 €
Fixkombination: Fluticasonfuroat/ Umeclidinium/ Vilanterol Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation		824,79 €	Keine	Keine	824,79 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Jahrestherapiekosten der Dreifachtherapie bestehend aus LAMA, LABA, ICS und Dupilumab					16.710,36 €
Dreifach-Therapie bestehend aus LAMA, LABA, ICS und Roflumilast					
Roflumilast (Daxas® 500 Mikrogramm) Filmtablette	Erwachsene Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist und die trotz einer Kombinations-therapie aus einem ICS, einem LABA und einem LAMA unzureichend kontrolliert ist.	443,11 €	Keine	Keine	443,11 €
Fixkombination: Fluticasonfuroat/ Umeclidinium/ Vilanterol Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation		824,79 €	Keine	Keine	824,79 €
Jahrestherapiekosten der Dreifachtherapie bestehend aus LAMA, LABA, ICS und Roflumilast					1.267,90 €
Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Zur Berechnung der Arzneimittelkosten pro Jahr wurde bei allen Arzneimitteln vom Packungspreis abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ausgegangen. Anhand des Jahresverbrauchs, der aus den Angaben in der Fachinformation hergeleitet wurde, konnte zunächst die Anzahl der benötigten Packungen pro Jahr ermittelt werden. Multipliziert mit den Kosten pro Packung (abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) ergeben sich die Arzneimittelkosten pro Patient, die in einem Jahr anfallen. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen weder für das zu bewertende Arzneimittel noch für die zVT an. Daher entsprechen die Jahrestherapiekosten den Arzneimittelkosten.

Zu bewertendes Arzneimittel

Mepolizumab

Der Arzneimittelpreis von Mepolizumab (Nucala[®], NUCALA 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, NUCALA 100 mg Injektionslösung im Fertigpen, jeweils 3 Stk.) beträgt nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte 3.730,15 € pro Packung. Dies gilt sowohl für die Packung mit Fertigspritzen (PZN 15815877) als auch für die Packung mit Fertigpens (PZN 15815848). Entsprechend den Angaben in der Fachinformation werden im Jahr 13 Injektionen benötigt. Bei einer Packungsgröße von 3 Fertigpens bzw. Fertigspritzen entspricht dies einem Jahresverbrauch von 4,34 Packungen pro Patient. Somit betragen die Arzneimittelkosten 16.163,98 € pro Patient pro Jahr. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen nicht an. Insgesamt belaufen sich die Jahrestherapiekosten pro Patient auf 16.163,98 €.

Dreifachtherapie aus LAMA + LABA + ICS

Der Arzneimittelpreis der Fixkombination Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (Trelegy[™] Ellipta[®], TRELEGY Ellipta 92 µg/55 µg/22 µg ed.P.z.Inh.30ED, 3 Stk.) beträgt nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte 203,15 € pro Packung (PZN 13571632). Im Jahr werden entsprechend den Angaben in der Fachinformation 365 Inhalationen benötigt. Bei einer Packungsgröße mit 3 Inhalatoren entspricht dies einem Jahresverbrauch von 4,06 Packungen pro Patient. Somit betragen die Arzneimittelkosten 824,79 € pro Patient pro Jahr. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen nicht an. Insgesamt belaufen sich die Jahrestherapiekosten pro Patient auf 824,79 €.

Dreifachtherapie aus LAMA + LABA + ICS in Kombination mit Mepolizumab

Mepolizumab wird als Add-On zur Dreifachtherapie aus LAMA + LABA + ICS angewendet. Durch Zusammenführung der Kosten von Mepolizumab und der Dreifachtherapie ergeben sich insgesamt Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 16.988,77 €.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Gemäß der Niederschrift zum G-BA Beratungsgespräch wird für das zu bewertende Anwendungsgebiet als zVT eine individualisierte Therapie unter Auswahl von LAMA + LABA + ICS + Dupilumab oder LAMA + LABA + ICS + Roflumilast bestimmt (Abschnitt 3.1). Die Hintergrundtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS entspricht der Hintergrundtherapie von Mepolizumab. Die Begründung der Angaben in Tabelle 3-18 können dem obigen Absatz entnommen werden.

Dreifachtherapie aus LAMA + LABA + ICS in Kombination mit Dupilumab

Der Arzneimittelpreis für Dupilumab (Dupixent[®], DUPIXENT 300 mg Inj.-Lsg.i.e.Fertigspr.m.Sich.Sys., DUPIXENT 300 mg Inj.-Lsg.im Fertigpen, jeweils 6 Stk.) beträgt nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte 3.665,90 € pro Packung. Dies gilt

sowohl für die Packung mit Fertigspritzen (PZN 12727291) als auch für die Packung mit Fertigpens (PZN 14350181). Entsprechend den Angaben in der Fachinformation werden im Jahr 26 Injektionen benötigt. Bei einer Packungsgröße von 6 Fertigpens bzw. Fertigspritzen entspricht dies einem Jahresverbrauch von 4,34 Packungen pro Patient. Somit betragen die Arzneimittelkosten 15.885,57 € pro Patient pro Jahr. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen nicht an. Insgesamt belaufen sich die Jahrestherapiekosten pro Patient auf 15.885,57 €.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für die Fixkombination Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (Trelegy™ Ellipta®, TRELEGY Ellipta 92 µg/55 µg/22 µg ed.P.z.Inh.30ED, 3 Stück, PZN 13571632) betragen 824,79 € pro Patient.

Dupilumab wird als Add-On zur Dreifachtherapie aus LAMA + LABA + ICS angewendet. Durch Zusammenführung der Kosten von Dupilumab und der Dreifachtherapie ergeben sich insgesamt Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 16.710,36 €.

Dreifachtherapie aus LAMA + LABA + ICS in Kombination mit Roflumilast

Der Arzneimittelpreis für Roflumilast (Daxas®, DAXAS 500 µg Filmtabletten, 90 Stk.) beträgt 109,26 € pro Packung (PZN 06563661). Entsprechend den Angaben in der Fachinformation werden im Jahr 365 Tabletten benötigt. Bei einer Packung mit 90 Tabletten entspricht dies einem Jahresverbrauch von 4,06 Packungen pro Patient. Somit betragen die Arzneimittelkosten 443,11 € pro Patient pro Jahr. Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen nicht an. Insgesamt belaufen sich die Jahrestherapiekosten pro Patient auf 443,11 €.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für die Fixkombination Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (Trelegy™ Ellipta®, TRELEGY Ellipta 92 µg/55 µg/22 µg ed.P.z.Inh.30ED, 3 Stück, PZN 13571632) betragen 824,79 € pro Patient.

Roflumilast wird als Add-On zur Dreifachtherapie aus LAMA + LABA + ICS angewendet. Durch Zusammenführung der Kosten von Roflumilast und der Dreifachtherapie ergeben sich insgesamt Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 1.267,90 €.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, 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. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungsanteil für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets COPD

Das zu bewertende Anwendungsgebiet von Mepolizumab bezieht sich auf die Indikationserweiterung 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. Gemäß den Angaben in Abschnitt 3.2.4 umfasst die GKV-Zielpopulation dieses Anwendungsgebiets 8.871 Patienten.

Weiterhin ist Mepolizumab zugelassen für die Behandlung von Asthma bronchiale, hypereosinophiles Syndrom, eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis und chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen [1]. Zur Abschätzung der Versorgungsanteile ist zu berücksichtigen, dass bei Patienten mit erhöhten Bluteosinophilen auch weitere Erkrankungen als Komorbiditäten auftreten können. Hieraus folgt, dass einige der COPD-Patienten der Zielpopulation bereits Mepolizumab aufgrund einer anderen Indikation erhalten, wodurch der Versorgungsanteil reduziert wird.

Gemäß der Niederschrift zum G-BA Beratungsgespräch wird für das zu bewertende Anwendungsgebiet als zVT eine individualisierte Therapie unter Auswahl von LABA und LAMA + LABA + ICS + Dupilumab oder LAMA + LABA + ICS + Roflumilast bestimmt (Abschnitt 3.1) [8]. Die Hintergrundtherapie bestehend aus LAMA + LABA + ICS entspricht der Hintergrundtherapie von Mepolizumab. Entsprechend ergeben sich hieraus keine Unterschiede hinsichtlich der Versorgungsanteile.

Dupilumab ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und einem LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist. Die weiteren zugelassenen Anwendungsgebiete von Dupilumab umfassen die schwere atopische Dermatitis bei Kindern und die mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis bei Erwachsenen, schweres Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO) bei Kindern und Erwachsenen, schwere chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) bei Erwachsenen, mittelschwere bis schwere Prurigo nodularis (PN) bei Erwachsenen und Eosinophile Ösophagitis (EoE) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Jahr [6]. Es ist davon auszugehen, dass ein Teil der Zielpopulation bereits mit Dupilumab therapiert wird, wodurch der Versorgungsanteil von Mepolizumab reduziert wird. Roflumilast dagegen spielt eine untergeordnete Rolle in der Versorgungsrealität, auch wenn es gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet (Dauertherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerer COPD [FEV₁ nach Anwendung eines Bronchodilatators weniger als 50 % vom Soll] und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit, begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie [7]) für einen höheren Anteil der Zielpopulation geeignet wäre. Grund für die so geringe Berücksichtigung von Roflumilast ist das ungünstige Nebenwirkungsprofil. Die Tragweite dieses negativen Nebenwirkungsprofils wird dadurch verdeutlicht, dass Roflumilast von den behandelnden Ärzten bereits vor der Marktverfügbarkeit von Dupilumab nur selten verschrieben wurde und ein Großteil der Patienten die Behandlung

mit Roflumilast bereits innerhalb des ersten Jahres abbricht [9-14]. Somit ist davon auszugehen, dass nur wenige Patienten (<10 Patienten) mit Roflumilast behandelt werden und bei gleichzeitigem Vorhandensein besserer Therapieoptionen wie Mepolizumab oder Dupilumab somit Roflumilast auch zukünftig immer weiter in den Hintergrund rückt.

Insgesamt ergibt sich hieraus, dass die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Anzahl an Patienten in der Zielpopulation leicht überschätzt ist. Aufgrund von Komorbiditäten und Überschneidungen im Anwendungsgebiet kann davon ausgegangen werden, dass Patienten der Zielpopulation bereits Mepolizumab oder Dupilumab erhalten. Weiterhin nimmt Roflumilast in der Versorgungsrealität einen untergeordneten Stellenwert ein (<10 Patienten), sodass der Versorgungsanteil der Zielpopulation von Mepolizumab nur geringfügig gemindert wird.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation darf Mepolizumab (Nucala®) nicht angewendet werden, wenn eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels vorliegt [1]. Der genaue Anteil an Patienten der Zielpopulation, die eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels haben, kann nicht beziffert werden. Insgesamt ist davon auszugehen, dass Kontraindikationen den Versorgungsanteil verringern und die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Anzahl an Patienten in der Zielpopulation überschätzt ist.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Üblicherweise wird Mepolizumab im vertragsärztlichen Bereich verordnet. Es wird davon ausgegangen, dass der Versorgungsanteil im stationären Bereich gering bleibt. Seit 2025 hat Mepolizumab einen Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode (NUB-) Status 1, der die Verhandlung des Erstattungsbetrags im stationären Kontext erlaubt [15].

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.

Die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Anzahl an GKV-versicherten Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels umfasst alle Patienten, die für die Anwendung von Mepolizumab geeignet sind. Aufgrund von Komorbiditäten und Überschneidungen im Anwendungsgebiet kann davon ausgegangen werden, dass Patienten der Zielpopulation bereits Mepolizumab oder Dupilumab oder Roflumilast erhalten. Allerdings wird darauf hingewiesen, dass Roflumilast in der Versorgungsrealität eine untergeordnete Rolle spielt. Weiterhin bestehen Einschränkungen in der Anwendung aufgrund von Kontraindikationen. Insgesamt ist daher davon auszugehen, dass die Zielpopulation überschätzt ist und weniger Patienten mit Mepolizumab behandelt werden. Folglich werden die Jahrestherapiekosten für die GKV geringer sein als in Tabelle 3-18 angegeben.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 0 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche 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 Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben im Abschnitt 3.3 basieren im Wesentlichen auf den referenzierten Fachinformationen sowie den Informationen in der LAUER-TAXE Online mit Stand vom 05.02.2026. Weiterhin wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Als Quellen zur Beurteilung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurde der EBM-Katalog [16] und zur Bestimmung der Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte wurde das SGB V herangezogen. Die Festlegung des G-BA zur zVT wurden der Niederschrift zum Beratungsgespräch entnommen [8]. Eine ausführliche Darstellung der Berechnungen zur Bestimmung der Jahrestherapiekosten sind der beigelegten Excel-Datei zu entnehmen [17].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

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. Einecke D. Fixkombination ist loser Kombination überlegen. *Pneumo News*. 2024;16(3):56.
 3. Vogelmeier CF, Beeh KM, Schultze M, Kossack N, Richter LM, Claussen J, et al. Evaluation of Adherence and Persistence to Triple Therapy in Patients with COPD: A German Claims Data Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2024;19:1835-48.
 4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2026 Report. 2025. Verfügbar unter: <https://goldcopd.org/2026-gold-report-and-pocket-guide/> [Zugriff am: 10.02.2026].
 5. GlaxoSmithKline (GSK). Trelegy Ellipta [Stand der Information: August 2023]. 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/021883/trelegy-ellipta-92-mikrogramm-55-mikrogramm-22-mikrogramm-einzeldosiertes-pulver-zur-inhalation> [Zugriff am: 13.02.2026].
 6. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen [Stand der Information: November 2025]. 2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/021745/dupixent-r-300-mg-injektionsloesung-in-einer-fertigspritze-dupixent-r-300-mg-injektionsloesung-im-fertigpen> [Zugriff am: 13.02.2026].
 7. AstraZeneca AB. Daxas® 500 Mikrogramm Filmtabletten [Stand der Information: November 2023]. 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/012483/daxas-r-500-mikrogramm-filmtabletten> [Zugriff am: 10.02.2026].
 8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Vorgangsnummer 2024-B-325. 2025.
 9. Cilli A, Bal H, Gunen H. Efficacy and safety profile of roflumilast in a real-world experience. *J Thorac Dis*. 2019;11(4):1100-5.
 10. Joo H, Han D, Lee JH, Rhee CK. Incidence of Adverse Effects and Discontinuation Rate between Patients Receiving 250 Micrograms and 500 Micrograms of Roflumilast: A Comparative Study. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2018;81(4):299-304.
 11. Park TS, Kang J, Lee JS, Oh YM, Lee SD, Lee SW. Adherence to roflumilast under dose-escalation strategy in Korean patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:871-9.
 12. Salvesen Ø NU, Davidsen JR, Pottegård A, Henriksen DP. Roflumilast Usage from 2010 to 2016: A Danish Nationwide Drug Utilization Study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;123(3):314-9.
 13. Albrecht I, Schild M, Greulich T, Azabdaftari D, Kossack N, Richter L, et al. Clinical and Economic Burden of COPD in Patients Poorly Controlled on LABA/LAMA or Inhaled Triple Therapy in Germany – A Retrospective Claims Data Analysis. B51. Leveraging Administrative and Large Datasets to Understand COPD Epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024.
 14. Martinez FJ, Rabe KF, Calverley PMA, Fabbri LM, Sethi S, Pizzichini E, et al. Determinants of Response to Roflumilast in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Pooled Analysis of Two Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(10):1268-78.

15. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK GmbH). Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2025: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-drg.de/content/download/16606/file/Aufstellung%20Information_NUB_DRG_2025_aktualisiert_250217.pdf [Zugriff am: 13.02.2026].
16. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2026. 2026. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2026-1-ebm.pdf> [Zugriff am: 13.02.2026].
17. GlaxoSmithKline (GSK). Berechnungen zur Bestimmung der Jahrestherapiekosten von Mepolizumab (Nucala®). 2026.

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 folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind der aktuellen Fachinformation von Mepolizumab (Nucala®) [1] mit Stand vom Februar 2026 wörtlich entnommen. Wenn innerhalb der Angaben auf eine Tabelle der Fachinformation verwiesen wird, ist diese ebenfalls dargestellt. Verweise auf bestimmte Abschnitte beziehen sich jeweils auf Abschnitte der Fachinformationen. Ergänzungen, die zum besseren Verständnis vorgenommen wurden, sind kursiv dargestellt.

Anforderungen an die Diagnostik

Aus der Fachinformation von Mepolizumab ergeben sich keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Es wird empfohlen, dass Nucala von Ärzten verschrieben wird, die Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, CRSwNP, COPD, EGPA oder HES haben.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Inkompatibilitäten (Abschnitt 6.2 der Fachinformation)

Aufgrund des Fehlens von Kompatibilitätsstudien darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit (Abschnitt 6.3 der Fachinformation)

3 Jahre.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung (Abschnitt 6.4 der Fachinformation)

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Falls erforderlich, können der Fertigpen und die Fertigspritze(n) aus dem Kühlschrank entnommen werden und in der ungeöffneten Originalverpackung für bis zu 7 Tage bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) und vor Licht geschützt aufbewahrt werden. Entsorgen Sie den Fertigpen oder die Fertigspritze(n), wenn diese länger als 7 Tage außerhalb des Kühlschranks gelegen haben.

Nachdem die Packung geöffnet wurde, muss der Fertigpen oder die Fertigspritze(n) innerhalb von 8 Stunden verabreicht werden. Entsorgen Sie den Fertigpen oder die Fertigspritze(n), wenn innerhalb von 8 Stunden keine Verabreichung erfolgt ist.

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

Vor Verabreichung muss die Lösung einer Sichtprüfung unterzogen werden. Die Lösung muss klar bis opaleszierend sowie farblos bis blassgelb oder blassbraun sein. Falls die Lösung trübe oder verfärbt ist oder Partikel enthält, darf die Lösung nicht verwendet werden.

Nach Entnahme des Fertigpens oder der Fertigspritze(n) aus dem Kühlschrank lassen Sie den Pen oder die Spritze(n) über mindestens 30 Minuten Raumtemperatur erreichen, bevor Sie Nucala injizieren.

Ausführliche Hinweise zur subkutanen Gabe von Nucala im Fertigpen oder in (einer) Fertigspritze(n) werden am Ende der Packungsbeilage gegeben.

Entsorgung

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

Anforderungen an die Dosierung und Art der Anwendung***Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)******Dosierung*****COPD****Erwachsene**

Die empfohlene Dosis von Mepolizumab beträgt 100 mg, subkutan verabreicht einmal alle 4 Wochen.

Nucala ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Therapie soll mindestens einmal jährlich, auf Basis der ärztlichen Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung und des Ausmaßes der Exazerbationskontrolle des Patienten, überprüft werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 *der Fachinformation*).

Nieren- und Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

COPD bei Kindern unter 18 Jahren

Es gibt im Anwendungsgebiet COPD keinen relevanten Nutzen von Mepolizumab bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von unter 18 Jahren).

Art der Anwendung

Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen oder in einer Fertigspritze

Der Fertigpen oder die Fertigspritze darf nur subkutan injiziert werden.

Nucala kann durch den Patienten selbst oder durch eine den Patienten betreuende Person verabreicht werden, wenn das medizinische Fachpersonal entschieden hat, dass dies angemessen ist und der Patient oder die betreuende Person in Injektionstechniken geschult ist.

Bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren muss die Verabreichung durch medizinisches Fachpersonal oder eine geschulte Betreuungsperson erfolgen.

Bei Verabreichung durch den Patienten selbst sind die empfohlenen Injektionsbereiche der Bauch oder der Oberschenkel. Eine den Patienten betreuende Person kann Nucala auch in den Oberarm injizieren. Bei Dosierungen, die mehr als eine Injektion erfordern, wird empfohlen, jede Injektion im Abstand von mindestens 5 cm zu verabreichen.

Ausführliche Hinweise zur subkutanen Gabe von Nucala im Fertigpen oder in einer Fertigspritze werden in der Anleitung zur Anwendung in der Packungsbeilage gegeben.

Nucala 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Die Fertigspritze darf nur subkutan injiziert werden.

Nucala darf nur von medizinischem Fachpersonal oder einer Betreuungsperson verabreicht werden. Es kann von einer Betreuungsperson verabreicht werden, wenn das medizinische Fachpersonal entschieden hat, dass dies angemessen ist und die betreuende Person in Injektionstechniken geschult ist.

Die empfohlenen Injektionsbereiche sind der Oberarm, der Bauch oder der Oberschenkel.

Ausführliche Hinweise zur subkutanen Gabe von Nucala in einer Fertigspritze werden in der Anleitung zur Anwendung in der Packungsbeilage gegeben.

Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

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

Überdosierung (Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Eine klinische Studie, in der Patienten mit eosinophiler Erkrankung Einzeldosen von bis zu 1 500 mg intravenös verabreicht wurden, lieferte keine Hinweise auf eine dosisabhängige Toxizität.

Es gibt keine spezifische Behandlung für eine Überdosierung mit Mepolizumab. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten supportiv zu behandeln und geeignet zu überwachen.

Die weitere Behandlung sollte wie klinisch angezeigt oder gegebenenfalls entsprechend den Empfehlungen des nationalen Giftinformationszentrums erfolgen.

Kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

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.

Asthma- oder COPD-Exazerbationen

Mepolizumab darf nicht zur Behandlung von akuten Asthma- oder COPD-Exazerbationen eingesetzt werden.

Während der Behandlung kann es zu Asthma- oder COPD-bedingten Symptomen oder Exazerbationen kommen. Die Patienten müssen angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn das Asthma oder die COPD nach Behandlungsbeginn unkontrolliert verbleibt oder sich verschlimmert.

Kortikosteroide

Nach Beginn der Therapie mit Mepolizumab wird ein abruptes Absetzen von Kortikosteroiden nicht empfohlen. Falls erforderlich, muss eine Reduktion der Kortikosteroiddosen unter ärztlicher Kontrolle und stufenweise erfolgen.

Überempfindlichkeit und verabreichungsbedingte Reaktionen

Nach der Verabreichung von Mepolizumab traten akute und verzögerte systemische Reaktionen einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie, Urtikaria, Angioödem, Ausschlag, Bronchospasmus, Hypotonie) auf. Diese Reaktionen treten im Allgemeinen innerhalb von Stunden nach der Verabreichung auf, sind in einigen Fällen jedoch auch verzögert (d. h. typischerweise innerhalb von einigen Tagen). Diese Reaktionen können erstmalig auch nach langfristiger Anwendung auftreten (siehe Abschnitt 4.8 *der Fachinformation*).

Bei Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion muss eine angemessene Behandlung, wie klinisch angezeigt, erfolgen.

Parasitäre Infektionen

Eosinophile können in die Immunantwort auf manche Helmintheninfektionen involviert sein. Patienten mit bestehenden Helmintheninfektionen sollten vor Therapiebeginn behandelt werden. Wenn Patienten während der Behandlung mit Mepolizumab eine Infektion erleiden und nicht auf eine anthelminthische Behandlung ansprechen, ist ein vorübergehendes Absetzen der Therapie in Erwägung zu ziehen.

COPD-Patienten mit niedriger Eosinophilenzahl im Blut

Die Daten unterstützen nicht die Anwendung von Nucala bei COPD-Patienten mit einer Eosinophilenzahl im Blut < 150 Zellen/ μl und ohne Befund einer Eosinophilenzahl im Blut ≥ 300 Zellen/ μl in den vorangegangenen 12 Monaten.

Organgefährdende oder lebensbedrohliche EGPA

Nucala wurde bei Patienten mit organgefährdenden oder lebensbedrohlichen Manifestationen von EGPA nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2 *der Fachinformation*).

Lebensbedrohliches HES

Nucala wurde bei Patienten mit lebensbedrohlichen Manifestationen des HES nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2 *der Fachinformation*).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Polysorbat 80 (siehe Abschnitt 2 *der Fachinformation*), das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 100-mg-Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsverläufe) mit der Anwendung von Mepolizumab bei Schwangeren vor.

Mepolizumab passiert bei Affen die Plazentaschranke. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Das Gefährdungspotenzial für das ungeborene Kind ist nicht bekannt.

Aus Sicherheitsgründen sollte eine Anwendung von Nucala während der Schwangerschaft vermieden werden. Die Anwendung von Nucala bei Schwangeren darf nur in Erwägung gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter jedes mögliche Risiko für das ungeborene Kind überwiegt.

Stillzeit

Es gibt keine Daten, ob Mepolizumab beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Untersuchungen an Cynomolgusaffen ergaben jedoch einen Übergang von Mepolizumab in die Muttermilch. Die Konzentrationen betragen hierbei weniger als 0,5 % der Konzentrationen, die im Plasma nachgewiesen wurden.

Eine Entscheidung muss getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Nucala zu beenden ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien haben keine unerwünschten Wirkungen einer Anti-IL5-Behandlung auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

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

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

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

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Cytochrom-P450-Enzyme, Effluxpumpen und proteinbindende Mechanismen sind nicht an der Clearance von Mepolizumab beteiligt. Erhöhte Spiegel pro-inflammatorischer Zytokine (z. B.

IL-6) zeigten durch Interaktion mit ihren entsprechenden Rezeptoren auf Hepatozyten eine Suppression der Bildung von CYP450-Enzymen und Transportern für Arzneistoffe. Dabei ist eine Erhöhung systemischer pro-inflammatorischer Marker bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma jedoch minimal und es existiert kein Hinweis darauf, dass der IL-5-Rezeptor-alpha auf Hepatozyten exprimiert wird. Die Wahrscheinlichkeit für Wechselwirkungen mit Mepolizumab wird daher als gering eingeschätzt.

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen (Abschnitt 4.8 der Fachinformation)

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

COPD

In drei placebokontrollierten Studien bei Patienten mit COPD waren die häufigsten während der Behandlung berichteten Nebenwirkungen Kopfschmerzen (10 %), Rückenschmerzen (7 %) und Arthralgie (5 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der nebenstehenden Tabelle sind die Nebenwirkungen aus placebokontrollierten Studien zu schwerem eosinophilem Asthma bei Patienten, die Mepolizumab 100 mg subkutan erhielten (n = 263), aus einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, 52-wöchigen Studie bei Patienten mit CRSwNP, die Mepolizumab 100 mg subkutan erhielten (n = 206), aus drei doppelblinden, placebokontrollierten, 52- bis 104-wöchigen Studien bei Patienten mit COPD, die Mepolizumab 100 mg subkutan erhielten (n = 1043), bei Patienten mit EGPA, die Mepolizumab 300 mg subkutan erhielten (n = 68) und aus einer doppelblinden, placebokontrollierten, 32-wöchigen Studie bei Patienten mit HES, die Mepolizumab 300 mg subkutan erhielten (n = 54), sowie aus der Spontanberichterstattung nach Markteinführung aufgeführt. Daten zur Sicherheit von Mepolizumab sind auch für Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma (n = 998) verfügbar, die für eine mediane Zeit von 2,8 Jahren (mit Zeitspannen von 4 Wochen bis zu 4,5 Jahren) in offenen Anschlussstudien behandelt wurden. Das Sicherheitsprofil von Mepolizumab bei HES-Patienten (n = 102), die an einer 20-wöchigen, offenen Anschlussstudie teilnahmen, war mit dem Sicherheitsprofil der Patienten in der zulassungsrelevanten, placebokontrollierten Studie vergleichbar.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: 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 Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der Häufigkeitskategorien werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der unteren Atemwege Harnwegsinfektion Pharyngitis Herpes Zoster**	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen (systemisch allergisch)* Anaphylaxie**	Häufig Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nasenverstopfung	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Schmerzen im Oberbauch	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ekzem	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen Arthralgie**	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Verabreichungsbedingte Reaktionen (systemisch nicht allergisch)*** Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle Fieber	Häufig

* Systemische Reaktionen einschließlich Überempfindlichkeit wurden mit einer vergleichbaren Gesamthäufigkeit wie unter Placebo in den Studien zu schwerem eosinophilem Asthma und COPD berichtet. Zu Beispielen für berichtete assoziierte Manifestationen und einer Beschreibung der Zeit bis zum Auftreten, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

** Aus der Spontanberichterstattung nach Markteinführung. Herpes Zoster wurde gelegentlich in den Studien zu schwerem Asthma berichtet.

*** Im Zusammenhang mit Berichten über systemische, nicht allergische, verabreichungsbedingte Reaktionen bei Patienten in den Studien zu schwerem eosinophilem Asthma und COPD, waren die häufigsten Manifestationen Ausschlag, Hitzegefühl, Myalgie und Ermüdung/Fatigue. Diese Manifestationen wurden unregelmäßig und von < 1 % der Patienten berichtet, die Mepolizumab 100 mg subkutan erhielten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Systemische Reaktionen, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen, bei COPD

In der 52- bis 104-wöchigen, placebokontrollierten Studie wurden systemische allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen vom Typ I) bei einem Patienten (< 1 %) in der Gruppe, die Mepolizumab 100 mg erhielt, und bei keinem Patienten in der Placebogruppe berichtet. Andere systemische Reaktionen wurden bei 4 Patienten (< 1 %) in der Gruppe, die Mepolizumab 100 mg erhielt, und bei 4 Patienten (< 1 %) in der Placebogruppe berichtet.

In den beiden 52-wöchigen, placebokontrollierten Studien wurden systemische allergische Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen bei 4 Patienten (< 1 %) in den Gruppen, die Mepolizumab 100 mg erhielten, und bei 3 Patienten (< 1 %) in den Placebogruppen berichtet. Systemische nicht-allergische Reaktionen wurden bei 7 Patienten (1 %) in den Gruppen, die Mepolizumab 100 mg erhielten, und bei 10 Patienten (2 %) in den Placebogruppen berichtet.

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle

COPD

In den placebokontrollierten Studien traten lokale Reaktionen an der Injektionsstelle bei 2 % der Patienten auf, die Mepolizumab 100 mg erhielten, verglichen mit 2 % der Patienten, die Placebo erhielten. Die am häufigsten berichteten Manifestationen waren Schmerz, Schwellung, Jucken und Erythem.

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

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen 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.

Im Anhang II B der Produktinformation des zur Dossiereinreichung aktuellen *European Public Assessment Reports* (EPAR) ist beschrieben, dass Mepolizumab der eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt [2]. Weiterhin wird auf Abschnitt 4.2 der Fachinformation verwiesen, aus dem hervorgeht, dass die Behandlung von einem Arzt begonnen werden sollte, der in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen, bei denen Mepolizumab angewendet wird, erfahren ist.

Folgend dargestellt sind die Angaben für eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels, die aus dem Anhang II B der zur Dossiereinreichung aktuellen EPAR-Produktinformation entnommen wurden [2]:

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).

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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.

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz 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.

Ein Anhang IV des EPAR existiert für Mepolizumab nicht.

Anhang II D der EPAR-Produktinformation des zu bewertenden Arzneimittels enthält Standard-Angaben zur Einreichung des Risikomanagement-Plans (RMP). Anhang II C der EPAR-Produktinformation enthält Standard-Angaben zur Einreichung der *Periodic Safety Update Reports* (PSURs) [2].

Folgend dargestellt sind die Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind und sich

im Anhang II C und Anhang II D der zur Dossiereinreichung aktuellen EPAR-Produktinformation befinden:

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.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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 EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan 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 in Tabelle 3-19 dargestellten Maßnahmen zur Risikominimierung wurden dem zur Dossiereinreichung aktuellen EU-RMP entnommen [3]. Angaben zu Maßnahmen zur Risikominimierung verweisen auf die jeweiligen Abschnitte der Fachinformation von Mepolizumab [1].

Tabelle 3-19: EU-Risk-Management-Plan – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Systemische Reaktionen inklusive Anaphylaxie	<p>Maßnahmen zur routinemäßigen Risikominimierung sind in den folgenden Abschnitten der Fachinformation beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) • Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) <p>Weiterhin sind Maßnahmen zur routinemäßigen Risikominimierung in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Anwendung von Nucala beachten?) • Abschnitt 4 (Welche Nebenwirkungen sind möglich?) <p><u>Fachinformation:</u> Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ beschreibt das</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Auftreten einer Überempfindlichkeit gegenüber Nucala und verabreichungsbedingte Reaktionen. Bei Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion muss eine angemessene Behandlung, wie klinisch angezeigt, erfolgen.</p> <p>Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ beschreibt das Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion als häufige und das Auftreten einer Anaphylaxie als seltene Nebenwirkung.</p> <p><u>Packungsbeilage:</u></p> <p>Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Anwendung von Nucala beachten?“ beschreibt, in welchen Fällen Nucala nicht angewendet werden darf und enthält Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen.</p> <p>Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ beschreibt welche Nebenwirkungen von Nucala verursacht werden können und verweist auf das Meldesystem.</p>	
Wichtige potenzielle Risiken		
Veränderungen in der Immunantwort (Malignitäten)	Keine Maßnahmen vorgeschlagen	Keine
Veränderungen in der kardiovaskulären Sicherheit	Keine Maßnahmen vorgeschlagen	Keine
Fehlende Informationen		
Begrenzte Daten bei schwangeren und stillenden Patientinnen	<p>Maßnahmen zur routinemäßigen Risikominimierung sind in dem folgenden Abschnitt der Fachinformation beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) <p><u>Fachinformation:</u></p> <p>Abschnitt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ unterrichtet die Verordner über die nicht-klinischen Reproduktionstoxizitätsdaten zu</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Nucala.	
Sicherheit von Mepolizumab bei Kindern mit EGPA	<p>Maßnahmen zur routinemäßigen Risikominimierung sind in den folgenden Abschnitten der Fachinformation beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) <p><u>Fachinformation:</u> Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ enthält Hinweise zur Dosierung von Nucala für Kinder.</p>	Keine

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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 gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 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.

Es sind gegenwärtig keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bekannt, die über die in der Fachinformation von Mepolizumab beschriebenen hinausgehen.

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 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 Angaben in Modul 3 Abschnitt 3.4 nehmen Bezug auf die zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung gültigen Versionen der Fachinformation [1], des Anhang I und Anhang II B – D der EPAR-Produktinformation [2] und des EU-RMP [3].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 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. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). EPAR Produktinformation. 2026.
3. GlaxoSmithKline (GSK). European Union Risk Management Plan (EU-RMP) for NUCALA (Mepolizumab). Version Number 16. Data Lock Point: 09 July 2025. 2025.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des 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 3-10 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 gegebenenfalls 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 gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-10 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 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
–	Nicht zutreffend.		

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

In der aktuellen Fachinformation von Mepolizumab mit Stand vom Februar 2026 werden keine ärztlichen Leistungen zur Anwendung von Mepolizumab aufgeführt [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-10, 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 3-10 bei.

Gemäß der aktuellen Fachinformation von Mepolizumab mit Stand vom Februar 2026 existieren keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen [1].

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

Es wurde die EBM-Version des 1. Quartals 2026 herangezogen [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 Patientengruppen.

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

Gemäß der aktuellen Fachinformation von Mepolizumab mit Stand vom Februar 2026 existieren keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen [1].

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

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. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2026. 2026. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2026-1-ebm.pdf> [Zugriff am: 13.02.2026].

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den

Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-21: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
	<Studie 1>							
	<Studie 2>							
Gesamt								
In Prozent (%)								
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

Nicht zutreffend.

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.