

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Depemokimab (Exdensur)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.03.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse im AWG A.....	13
1.5.2 Zusammenfassung der Ergebnisse im AWG B.....	19
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	29
1.6.1 Charakterisierung der Patientengruppe im AWG A.....	30
1.6.2 Charakterisierung der Patientengruppe im AWG B.....	31
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	38
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	42

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 (206713) und SWIFT-2 (213744) – FAS/Safety-High-dose ICS Population – Ausmaß des medizinischen Nutzens auf Endpunktebene (Woche 52).....	15
Tabelle 1-8: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien ANCHOR-1 (217095) und ANCHOR-2 (218079) – FAS/Safety-Population – Ausmaß des medizinischen Nutzen auf Endpunktebene (Woche 52).....	21
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	36
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	37
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	38
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	39
Tabelle 1-14: Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit Depemokimab.....	46

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACQ-5	Asthma Control Questionnaire-5
ADSD	Asthma Daily Symptom Diary
AMNOG	Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANSD	Asthma Nightly Symptom Diary
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
BEC	Bluteosinophilenzahl
CRS	Chronische Rhinosinusitis
CRSsNP	Chronische Rhinosinusitis ohne Nasenpolypen
CYP450	Cytochrom P450
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FAS	Full Analysis Set
FeNO	Fraktion des exhalierten Stickstoffmonoxids
FEV ₁	forced expiratory volume in one second (Einsekundenkapazität)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GINA	Global Initiative for Asthma
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GSK	GlaxoSmithKline

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM-Code	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10th Revision – German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision - German Modification)
ICS	Inhalative Kortikosteroide
IL	Interleukin
INCS	Intranasal Corticosteroids (Intranasale Kortikosteroide)
IPD	Individuelle Patientendaten
KI	Konfidenzintervall
LABA	Long-acting beta-2-agonists (Langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum)
LAMA	Long-acting muscarinergic Antagonist (Langwirksame Anticholinergika)
LS MD	Least Square Mean Difference
LSM	Least Square Means
LTRA	Leukotrienrezeptorantagonist
NB	Nicht berichtet
NPS	Endoskopischer Nasenpolypenscore
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OCS	Orale Kortikosteroide
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte, kontrollierte klinische Studie)
RR	Relatives Risiko
s.c.	Subkutan
SCS	Systemische Kortikosteroide
SF-36	36-Item Short Form Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ	St George's Respiratory Questionnaire
SNOT-22	Sino-nasal Outcomes Test-22
SoC	Therapiestandard (Standard of Care)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
SUE	Schwerwiegende UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visual Analogue Scale
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
VRS	Verbal Response Scale
WPAI-GH	Work Productivity and Activity Impairment
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Anschrift:	Prinzregentenplatz 9, D 81675 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Anschrift:	12 Riverwalk Citywest Business Campus Dublin 24 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Depemokimab
Handelsname:	Exdensur*
ATC-Code:	R03DX12
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	50494
Pharmazentralnummer (PZN)	20113663 20113657
ICD-10-GM-Code	CRSwNP: J33.-, J32.- SA: J45.-
Alpha-ID	CRSwNP: I5135, I5132, I5137, I5138, I5140, I5139, I25884, I5143, I5142, I85876, I5144, I5145, I5147, I5130, I5127, I5131, I5125, I85888, I85889, I85890, I85891, I23770, I7754, I7752 SA: I132062, I132063, I132064, I132065, I132066, I132067, I5218, I85920, I5227, I5228, I5225, I5232, I5219, I90980, I85921, I5222, I110136, I5221, I5234, I115822, I67182, I5237, I5230, I67181, I5223, I90304, I90273, I85922, I5224, I5226, I5236, I5220, I90979, I90973, I5231, I85956, I90974, I5233, I67486, I5235 I132068, I132069, I132070, I132072, I132073, I132074, I5243, I30839, I16371, I69731, I5244, I5240, I14281, I5242, I16373, I20271, I67183, I85957, I30840, I14280, I14282, I30758, I5241, I5239, I67180, I67487, I5238, I108766, I85958, I67488 I132075, I132076, I132077, I132078, I132079, I132080, I86046, I110067, I86107, I86047, I5245 I132081, I132082, I132083, I132084, I132085, I132086, I129400, I20267, I16367, I64553, I16362, I110068, I16363, I20268, I16364, I69969, I91241, I16372,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	I16365, I20270, I16368, I16374, I20269, I5229, I16366, I75885, I69198, I16369, I16370, I64554
*ist eine eingetragene Marke oder lizenziert unter der GSK Unternehmens-Gruppe Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Exdensur ist angezeigt als zusätzliche Erhaltungstherapie für Erwachsene ¹ und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch die Anzahl der Eosinophilen im Blut, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren Arzneimittel zur Asthma-Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist	12.02.2026	A
Exdensur ist angezeigt als Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden (INCS) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden (SCS) und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann	12.02.2026	B
a: Angabe „A“ bis „Z“. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in

¹ Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Substantiven im Rahmen des vorliegenden Dokuments die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat lediglich redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres in Deutschland zugelassenes Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch die Anzahl der Eosinophilen im Blut, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren Arzneimittel zur Asthma-Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist	Die zVT für Depemokimab als Zusatztherapie zur Behandlung von Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren: Individualisierte Therapie unter Auswahl von - hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA - hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab oder Dupilumab, <i>und</i> - hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab, sofern die notwendigen Kriterien für die Anwendung von Omalizumab und Dupilumab nicht erfüllt sind. Die zVT für Depemokimab als Zusatztherapie zur Behandlung von Erwachsenen: Individualisierte Therapie unter Auswahl von - hochdosiertes ICS und LABA und LAMA - hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, <i>und</i> hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab oder Reslizumab oder Benralizumab oder Dupilumab
B	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden	Dupilumab oder Omalizumab oder Mepolizumab, jeweils in Kombination mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
	kann	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Anwendungsgebiet (AWG) A

Für das AWG A hat ein erstes Beratungsgespräch zur Beratungsanforderung 2020-B-108 am 09. Juli 2020 stattgefunden. Die in diesem Gespräch vom G-BA empfohlene zVT wurde in einem zweiten Beratungsgespräch zur Beratungsanforderung 2024-B-308 am 26. Februar 2025 ergänzt und bildet die Grundlage des vorliegenden Dossiers.

Zur Ableitung des medizinischen Nutzens werden die beiden Randomized Controlled Trial (RCT, randomisierte, kontrollierte klinische Studie) SWIFT-1 und SWIFT-2 in einer Meta-Analyse genutzt. In beiden RCT findet ein Vergleich von Depemokimab als Zusatztherapie zum aktuellen Therapiestandard (SoC, Standard of Care) gegen Placebo zusätzlich zu SoC statt.

Der SoC beinhaltet alle leitliniengerechten inhalativen Optionen (inhalative Kortikosteroide [ICS]/ langwirksame Beta 2- Sympathomimetikum [LABA, Long-acting beta 2-agonists]/ggf. langwirksame Anticholinergika [LAMA]), die zur Behandlung des schweren Asthmas empfohlen werden und zusätzlich weitere in besonderen Fällen empfohlene Optionen, wie die Behandlung mit oralen Kortikosteroiden (OCS), Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA) oder eine spezifische Immuntherapie. Andere Biologika waren innerhalb der beiden Studien nicht erlaubt.

AWG B

Für das AWG B hat ein erstes Beratungsgespräch am 25. Mai 2022 zur Beratungsanforderung 2022-B-026 stattgefunden. Die in diesem Gespräch vom G-BA empfohlene zVT wurde in einem zweiten Beratungsgespräch am 26. Februar 2025 ergänzt (Beratungsanforderung 2024-B-309) und bildet die Grundlage des vorliegenden Dossiers.

Zur Ableitung des medizinischen Nutzens werden die beiden RCT ANCHOR-1 und ANCHOR-2 in einer Meta-Analyse genutzt. In beiden RCT findet ein Vergleich von Depemokimab als Zusatztherapie zum SoC gegen Placebo zusätzlich zum SoC statt. Der SoC beinhaltet die tägliche Anwendung von INCS, und die patientenindividuelle Bereitstellung aller weiteren Therapieoptionen der Leitlinien, wie unter anderem systemische Kortikosteroide

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(SCS), Antibiotika zur Behandlung der CRSwNP, Kochsalzspülungen und chirurgische Eingriffe gegen nasale Polypen. Andere Biologika waren innerhalb der Studien nicht erlaubt.

Die ANCHOR- und SWIFT-Studien liefern wichtige Evidenz in praxisrelevantem Kontext

Die Ergebnisse der ANCHOR- und SWIFT-Studien zeigen die hohe Wirksamkeit und Sicherheit von Depemokimab für eine breite Patientenpopulation, sowohl bei schwerem Asthma als auch bei unkontrollierter CRSwNP. Die Studien liefern eine valide und wichtige Evidenz, da die untersuchten Therapieoptionen den klinischen Alltag realistisch abbilden und den Patienten regelhaft angeboten werden. Dies unterstreicht die Relevanz der Ergebnisse für die Beurteilung von Depemokimab im Kontext anderer etablierter Therapieoptionen. Die Daten sind daher von großer Bedeutung, um die Rolle von Depemokimab als innovative Zusatztherapie zu bewerten und die Versorgung der Patienten mit schwerem Asthma und schwerer unkontrollierter CRSwNP weiter zu verbessern.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

1.5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse im AWG A

Depemokimab ist angezeigt als zusätzliche Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch die Anzahl der Eosinophilen im Blut, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren Arzneimittel zur Asthma-Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist. Das Biologikum Depemokimab bietet als erster und einziger ultra-lang wirksamer Interleukin (IL)-5 Inhibitor eine Behandlungsoption, die mit nur zwei Injektionen pro Jahr einen minimalen Behandlungsaufwand für die Patienten bedeutet. Längere Dosierungsintervalle führen zudem zu Einsparungen beim Material- und Personaleinsatz, verbessern die Therapieadhärenz, und tragen zur effizienteren Nutzung von Gesundheitsressourcen bei. Depemokimab bewirkt eine Reduktion der Asthma-Exazerbationen sowie eine dauerhafte Unterdrückung der zugrunde liegenden Entzündung bei gleichzeitiger guter Verträglichkeit. Damit kann diese Behandlung im Vergleich zu kurzwirksamen Biologika eine verbesserte, persistente Adhärenz mit langfristigen Therapieerfolgen erreichen.

Die Basis für den Nachweis des medizinischen Nutzens des zu bewertenden Arzneimittels Depemokimab im Vergleich zum SoC bilden die Studien SWIFT-1 (206713) und SWIFT-2 (213744). Bei beiden Studien handelt es sich um zeitgleich durchgeführte 52-wöchige,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III Parallelgruppenstudien zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von 100 mg Depemokimab subkutan (s.c.) als zusätzliche Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch die Anzahl der Eosinophilen im Blut.

Beide Studien umfassten sowohl männliche als auch weibliche erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren. Eingeschlossene Patienten mussten unkontrolliertes Asthma aufweisen, mit einer Vorgeschichte von wiederholten Exazerbationen (≥ 2 Exazerbationen in den vorangegangenen 12 Monaten, die eine SCS-Einnahme erforderten) trotz bestehender Anwendung mittel- bis hochdosierter ICS und eines weiteren Arzneimittels zur Asthma-Erhaltungstherapie. Patienten mussten eine Blut-Eosinophilenzahl von ≥ 150 Zellen/ μL bei der Screening-Untersuchung oder ≥ 300 Zellen/ μL , dokumentiert in den 12 Monaten vor dem Screening, aufweisen. Im vorliegenden Dossier ist nur die Studienpopulation dargestellt, die hochdosiert ICS erhielt, und damit der zugelassenen Indikation von Depemokimab entspricht.

Diese Studien sind für die zu bewertende Indikation und die relevante Patientengruppe aufgrund der Studienpopulation, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant und erlauben eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Mehrwerts für die Patienten, Ärzte und das Gesundheitssystem. Auch im Hinblick auf das niedrige Verzerrungspotenzial zeigt sich eine sehr hohe Studienqualität und Validität der herangezogenen Studien und deren Endpunkte. Aufgrund der identischen Designs und sehr hohen Homogenität der beiden Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 wird die aussagekräftige und robuste Metaanalyse auf Basis der gepoolten individuellen Patientendaten (IPD) im Dossier dargestellt. Die Einzelstudienresultate werden vollumfänglich in Modul 4A Anhang 4-GA dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 (206713) und SWIFT-2 (213744) – FAS/Safety-High-dose ICS Population – Ausmaß des medizinischen Nutzens auf Endpunktebene (Woche 52)

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt Meta-Analyse (SWIFT-1 und SWIFT-2)	Depemokimab + SoC (N = 290) vs. Placebo + SoC (N = 139) Effektschätzer (95 % KI); p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzens
Mortalität (Safety-High-dose ICS Population)^a		
Gesamtüberleben	Kein Patient verstorben	-
Morbidität (FAS-High-dose ICS Population)^a		
Asthma-Exazerbation (Jahresrate)		
Jährliche Rate klinisch signifikanter Asthma-Exazerbationen	Exazerbationsjahresrate: 0,67 vs. 1,26 Rate Ratio: 0,53 [0,39; 0,72]; p < 0,001	erheblich
Jährliche Rate klinisch signifikanter Asthma-Exazerbationen, die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern	Exazerbationsjahresrate: 0,03 vs. 0,05 Rate Ratio: 0,51 [0,16; 1,66]; p = 0,266	-
Asthma-Exazerbation (Zeit bis zur ersten Asthma-Exazerbation)		
Zeit bis zur ersten klinisch signifikanten Asthma-Exazerbation	Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses bis Woche 52 (%) [95 %-KI]: 39 % [33 %; 45 %] vs. 53 % [45 %; 61 %] HR: 0,62 [0,46; 0,83]; p = 0,002	beträchtlich
Zeit bis zur ersten klinisch signifikanten Asthma-Exazerbation, die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erforderte	Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses bis Woche 52 (%) [95 %-KI]: 4 % [2 %; 6 %] vs. 7 % [3 %; 12 %] HR: 0,52 [0,21; 1,31]; p = 0,167	-
Asthma-Exazerbation (Anzahl der Tage mit OCS)		
Gesamtzahl der Tage mit OCS im Zusammenhang mit klinisch signifikanten Asthma-Exazerbationen	LS Mean (Tage): 12,29 vs. 17,43 Ratio: 0,71 [0,55; 0,91]; p = 0,008	gering
Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5)		
Veränderung des ACQ-5-Scores im Vergleich zu Baseline	LS MD: -0,01 [-0,22; 0,21]; p = 0,953 Hedges' g: -0,01 [-0,22; 0,21]	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt Meta-Analyse (SWIFT-1 und SWIFT-2)	Depemokimab + SoC (N = 290) vs. Placebo + SoC (N = 139) Effektschätzer (95 % KI); p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzens
Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des ACQ-5-Scores um $\geq 0,9$ Punkte im Vergleich zu Baseline	n (%): 111 (38 %) vs. 54 (39 %) RR: 0,98 [0,76; 1,26]; p = 0,877	-
Patient Global Impression of Change (PGI-C)		
Responderanalyse: Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung des PGI-C („stark verbessert“ oder „minimal verbessert“) im Vergleich zu Baseline	n (%): 196 (68 %) vs. 94 (68 %) RR: 0,99 [0,86; 1,14]; p = 0,853	-
Patient Global Impression of Severity (PGI-S)		
Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PGI-S um ≥ 1 Punkte im Vergleich zu Baseline	n (%): 122 (42 %) vs. 56 (40 %) RR: 1,03 [0,81; 1,30]; p = 0,828	-
Asthma Daily Symptom Diary/Asthma Nightly Symptom Diary (ADSD/ANSD) ^b		
Veränderung des wöchentlichen Durchschnittsscores des ADSD zu den Zeitpunkten während der 52-Wochen-Periode im Vergleich zu Baseline	LS MD: -0,13 [-0,41; 0,15]; p = 0,356 Hedges' g: -0,12 [-0,37; 0,13]	-
Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des wöchentlichen Durchschnittsscores des ADSD um $\geq 1,5$ Punkte im Vergleich zu Baseline ^c	n (%): 62 (22 %) vs. 27(20 %) RR: 1,15 [0,79; 1,66]; p = 0,473	-
Veränderung des wöchentlichen Durchschnittsscores des ANSD zu den Zeitpunkten während der 52-Wochen-Periode im Vergleich zu Baseline	LS MD: -0,14 [-0,42; 0,15]; p = 0,342 Hedges' g: -0,14 [-0,41; 0,14]	-
Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des wöchentlichen Durchschnittsscores des ANSD um $\geq 1,5$ Punkte im Vergleich zu Baseline ^c	n (%): 54 (19 %) vs. 24 (18 %) RR: 1,04 [0,69; 1,58]; p = 0,854	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt Meta-Analyse (SWIFT-1 und SWIFT-2)	Depemokimab + SoC (N = 290) vs. Placebo + SoC (N = 139) Effektschätzer (95 % KI); p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FAS-High-dose ICS Population)^a		
St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)		
Veränderung des SGRQ-Gesamtscores im Vergleich zu Baseline	LS MD: -1,60 [-4,91; 1,72]; p = 0,344 Hedges' g: -0,10 [-0,32; 0,11]	-
Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zu Baseline	n (%): 105 (36 %) vs. 49 (35 %) RR: 0,99 [0,75; 1,29]; p = 0,916	-
Sicherheit (Safety-High-dose ICS Population)^a		
Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad)	n (%): 215 (74 %) vs. 110 (79 %) RR: 0,95 (0,75; 1,19); p = 0,631	-
Gesamtrate SUE	n (%): 23 (8 %) vs. 17 (12 %) RR: 0,65 (0,35; 1,23); p = 0,187	-
Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UE	n (%): 3 (1%) vs. 2 (1%) RR: 0,78 (0,13; 4,65); p = 0,781	-
a: In SWIFT-2 wurde ein Patient in die Behandlungsgruppe Depemokimab randomisiert, erhielt jedoch irrtümlich eine Placebo-Dosis. Dieser Patient wurde für die Analysen der FAS-High-dose ICS Population in der randomisierten Behandlungsgruppe (Depemokimab) berücksichtigt, gehörte jedoch für die Analysen der Safety-High-dose ICS Population zur tatsächlichen Behandlungsgruppe (Placebo). b: Die Analyse für die Endpunkte ADSD/ANSD wurde für SWIFT-1 und SWIFT-2 anhand der FAS-ADSD/ANSD High-dose-ICS-Population durchgeführt und umfasst alle Patienten, die mindestens einen ADSD/ANSD-Fragebogen ausgefüllt haben. c: Aufgrund der statistisch signifikanten Heterogenität ist eine formale Auswertung der Meta-Analyse nicht möglich. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In beiden RCT findet ein Vergleich von Depemokimab als zusätzliche-Erhaltungstherapie zum SoC gegen Placebo zusätzlich zum SoC statt. Der SoC beinhaltet alle leitliniengerechten inhalativen Optionen (ICS/LABA/ggf. LAMA), die zur Behandlung des schweren Asthmas empfohlen werden und zusätzlich weitere in besonderen Fällen empfohlene Optionen, wie die Behandlung mit OCS, LTRA oder eine spezifische Immuntherapie. Auch die Notfallmedikation mit Albuterol/Salbutamol und OCS stand patientenindividuell zur Verfügung. Andere Biologika waren innerhalb der beiden Studien nicht erlaubt.

Depemokimab kann die Rate klinisch relevanter Asthma-Exazerbationen erheblich reduzieren, bei gleichzeitig schnell eintretender und langanhaltender Wirkung

Für eine erfolgreiche Asthmatherapie müssen sowohl Exazerbationen als auch die dauerhaft zugrundeliegende Entzündung adressiert werden, um eine permanente Obstruktion und weiteres Airway Remodeling zu verhindern und damit den chronischen Krankheitsfortschritt zu verlangsamen oder gar aufzuhalten. Das Vorliegen einer Entzündung und/oder Atemwegsobstruktion ist mit einer erhöhten Exazerbationsrate und schlechteren Krankheitskontrolle verbunden. Schwere Asthma-Exazerbationen stellen einen Risikofaktor für zukünftige Ereignisse dar und sind mit einer erhöhten Morbidität, häufigeren OCS-Therapien, Krankenhausaufenthalten und weiteren Komplikationen verbunden. Selbst die intermittierende Anwendung von OCS im Rahmen von Asthma-Exazerbationen ist mit klinisch relevanten Nebenwirkungen verbunden, darunter Diabetes mellitus, Osteoporose, Gewichtszunahme, Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen, Glaukome und Bluthochdruck. Daher ist die Reduktion der Prävalenz von Asthma-Exazerbationen ein wichtiger Bestandteil für das Erreichen der Asthmakontrolle bzw. des zukünftigen Risikos für eine Progression der Erkrankung. Somit gelten Asthma-Exazerbationen als primärer Endpunkt für Wirkstoffe, die auf den asthmatischen Entzündungsprozess ansprechen, da sie sowohl einen klinischen als auch einen patientenrelevanten Endpunkt für die Dauerbehandlung darstellen.

Die gepoolten Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 zeigen signifikante und klinisch relevante Effekte von Depemokimab im Vergleich zum SoC in patientenrelevanten Endpunkten. Besonders hervorzuheben ist die hohe Wirksamkeit von Depemokimab, die sich in einer erheblichen Reduktion der jährlichen Rate klinisch signifikanter Asthma-Exazerbationen zeigt. Konkret wurde die jährliche Exazerbationsrate signifikant und klinisch relevant reduziert, mit einem Rate Ratio [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,53 [0,39; 0,72]; $p < 0,001$, was eine Reduktion des Risikos klinisch signifikanter Asthma-Exazerbationen in der Depemokimab + SoC-Gruppe im Vergleich zur Placebo + SoC-Gruppe um 47 % bedeutet. Darüber hinaus zeigte die jährliche Rate der Asthma-Exazerbationen, die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erforderten, ebenfalls einen gleichgerichteten Effekt in der Depemokimab + SoC-Gruppe im Vergleich zur Placebo + SoC-Gruppe (Rate Ratio: 0,51), welche allerdings aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen innerhalb des Studienzeitraums noch keine statistische Signifikanz erreichte. Untersucht man die vollständige ITT-Population der SWIFT-Studien, einschließlich Patienten mit mittel- und hochdosierter ICS-Therapie, wird der Effekt deutlicher. Die Auswertung für den Endpunkt der jährlichen Rate der Asthma-Exazerbationen, die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erforderten, ergibt in dieser *a priori* definierten Population eine statistisch signifikante Reduktion um etwa 72 % in der Depemokimab + SoC-Gruppe im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vergleich zur Placebo + SoC-Gruppe. Dies unterstreicht, dass mit Depemokimab die Krankheitsaktivität effektiv kontrolliert und die Häufigkeit von Asthma-Exazerbationen erheblich gesenkt werden kann, was für Patienten mit schwerem Asthma von entscheidender Bedeutung ist.

Darüber hinaus zeigt Depemokimab eine schnell eintretende und langanhaltende Entzündungsunterdrückung, die durch eine beträchtliche Verbesserung der Zeit bis zur ersten klinisch signifikanten Asthma-Exazerbation belegt wird. Die Zeit bis zur ersten Asthma-Exazerbation wurde signifikant und klinisch relevant verlängert, mit einem Hazard Ratio (HR) [95 %-KI]: 0,62 [0,46; 0,83]; $p = 0,002$, und einem Effekt, der bis Woche 52 deutlich erkennbar bleibt (Wahrscheinlichkeit zu Woche 52 [95 %-KI]: 39 % [33 %; 45 %] vs. 53 % [45 %; 61 %]). Die Wahrscheinlichkeit, dass eine erste klinisch signifikante Asthma-Exazerbation, die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erforderte, bis zur Woche 52 auftrat, war in der Depemokimab+ SoC-Gruppe gleichgerichtet deutlich geringer als in der Placebo + SoC-Gruppe (HR: 0,52), welche aber wie das oben erwähnte Rate Ratio aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen innerhalb des Studienzeitraums keine statistische Signifikanz erreichte. Die umfassenden Auswertungen der Asthma-Exazerbationen deuten darauf hin, dass Depemokimab sowohl früh Vorteile erzielt als auch durch die Reduktion der chronischen Entzündungsaktivität eine nachhaltige Krankheitskontrolle unterstützt.

Ein weiterer Vorteil von Depemokimab ist die statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion des Einsatzes von OCS im Zusammenhang mit klinisch signifikanten Asthma-Exazerbationen, die häufig mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden sind. Die Gesamtzahl der Tage mit OCS, die mit klinisch signifikanten Asthma-Exazerbationen assoziiert sind, wurde signifikant reduziert, mit einem Ratio [95 %-KI]: 0,71 [0,55; 0,91]; $p = 0,008$. Auch in diesem Aspekt zeigt sich somit der patientenrelevante Vorteil von Depemokimab im Vergleich zum SoC. Diese Reduktion der OCS-Belastung ist besonders wichtig, da sie eine entscheidende Rolle bei der Minimierung langfristiger Nebenwirkungen spielt und die Lebensqualität der Patienten erheblich verbessern kann.

Zusätzlich zeigt Depemokimab ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Die Ergebnisse zeigen, dass die Behandlung mit Depemokimab im Vergleich zum SoC in Bezug auf UE nicht statistisch vergleichbar war – sowohl bei der Gesamtzahl der UE als auch bei SUE oder solchen, die zu einem Therapieabbruch führten. In den Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 wurden keine Todesfälle gemeldet. Insgesamt zeigt Depemokimab im Vergleich zum Behandlungsarm keinen Nachteil in der Verträglichkeit.

1.5.2 Zusammenfassung der Ergebnisse im AWG B

Depemokimab ist angezeigt als Zusatztherapie mit INCS zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Die Basis für den Nachweis des medizinischen Nutzens des zu bewertenden Arzneimittels Depemokimab im Vergleich zum SoC bilden die Studien ANCHOR-1 (217095) und ANCHOR-2 (218079). Bei beiden Studien handelt es sich um zeitgleich durchgeführte

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

52-wöchige, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III Parallelgruppenstudien zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von 100 mg Depemokimab s.c. als Zusatztherapie mit INCS bei erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

In die 52-wöchigen Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre alt) mit schweren Symptomen einer CRSwNP eingeschlossen. Die Patienten mussten einen endoskopischen Nasenpolypenscore (NPS) von mindestens 5 bei maximal 8 möglichen Punkten aufweisen, mit einem Mindestwert von 2 Punkten pro Nasenhöhle. Darüber hinaus müssen die Patienten in der Vergangenheit entweder einen Bedarf an SCS gehabt haben und/oder mussten bereits wegen ihrer nasalen Polypen operiert werden und/oder eine medizinische Kontraindikation/Intoleranz gegen SCS haben.

Diese Studien sind für die zu bewertende Indikation und die relevante Patientengruppe aufgrund der Studienpopulation, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant und erlauben eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Mehrwerts für die Patienten, Ärzte und das Gesundheitssystem. Auch im Hinblick auf das niedrige Verzerrungspotenzial zeigt sich eine sehr hohe Studienqualität und Validität der herangezogenen Studien und deren Endpunkte. Aufgrund der identischen Designs und sehr hohen Homogenität der beiden Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 wird die aussagekräftige und robuste Meta-Analyse auf Basis der gepoolten IPD im Dossier dargestellt. Die Einzelstudienresultate werden vollumfänglich in Modul 4B Anhang 4-GB dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien ANCHOR-1 (217095) und ANCHOR-2 (218079) – FAS/Safety-Population – Ausmaß des medizinischen Nutzen auf Endpunktebene (Woche 52)

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Depemokimab + SoC (N = 272) vs. Placebo + SoC (N = 256) Effektschätzer (95 % KI); p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzen
Meta-Analyse (ANCHOR-1 und ANCHOR-2)		
Mortalität (Safety-Population)		
Gesamtüberleben	Kein Patient verstorben	-
Morbidität (FAS-Population)		
Größe und Ausprägung der Nasenpolypen (endoskopischer NPS)		
Veränderung im endoskopischen NPS im Vergleich zu Baseline	LS MD: -0,5 [-0,8; -0,2]; p = 0,004 Hedges' g: -0,3 [-0,5; -0,1]	statistisch signifikanter Unterschied
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des endoskopischen NPS um ≥ 1 Punkt zu Woche 52	n (%): 138 (51 %) vs. 91 (36 %) RR: 1,42 [1,16; 1,73]; p < 0,001	beträchtlich
Symptome der CRSwNP mittels VAS und VRS		
Veränderung in der VAS „Gesamteindruck der Symptome“ im Vergleich zu Baseline	LS MD: -0,60 [-1,08, -0,11]; p = 0,016 Hedges' g: -0,23 [-0,42, -0,04]	statistisch signifikanter Unterschied
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der VAS „Gesamteindruck der Symptome“	n (%): 151 (56 %) vs. 119 (46 %) RR: 1,18 [1,00; 1,40]; p = 0,057	-
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,5$ Punkten in der VAS „Nasale Obstruktion“ ^a	n (%): 130 (48 %) vs. 106 (41 %) RR: 1,12 [0,93; 1,36]; p = 0,226	-
Veränderung in der VRS „Nasale Obstruktion“ im Vergleich zu Baseline	LS MD: -0,15 [-0,30; 0,00]; p = 0,053 Hedges' g: -0,18 [-0,37; 0,00]	-
Veränderung in der VRS „Rhinorrhoe“ im Vergleich zu Baseline	LS MD: -0,09 [-0,23; -0,05]; p = 0,229 Hedges' g: -0,11 [-0,30; 0,07]	-
Veränderung in der VRS „Geruchsverlust“ im Vergleich zu Baseline	LS MD: -0,18 [-0,32; -0,03]; p = 0,022 Hedges' g: -0,22 [-0,40; -0,03]	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Depemokimab + SoC (N = 272) vs. Placebo + SoC (N = 256) Effektschätzer (95 % KI); p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzen
Meta-Analyse (ANCHOR-1 und ANCHOR-2)		
Veränderung in der VRS „Gesichtsschmerz“ im Vergleich zu Baseline	LS MD: -0,06 [-0,21; 0,09]; p = 0,457 Hedges' g: -0,07 [-0,26; 0,12]	-
Veränderung in der VRS „Schleim im Rachen“ im Vergleich zu Baseline	LS MD: -0,06 [-0,20; 0,08]; p = 0,391 Hedges' g: -0,08 [-0,27; 0,10]	-
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 1 Punkt in der VRS „Nasale Obstruktion“ ^a	n (%): 129 (47 %) vs. 98 (38 %) RR: 1,20 [0,99; 1,46]; p = 0,065	-
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 1 Punkt in der VRS „Rhinorrhoe“ ^a	n (%): 123 (45 %) vs. 92 (36 %) RR: 1,26 [1,03; 1,54]; p = 0,028	-
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ Punkt in der VRS „Geruchsverlust“	n (%): 91 (33 %) vs. 53 (21 %) RR: 1,61 [1,20; 2,16]; p = 0,002	-
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,8$ Punkt in der VRS „Gesichtsschmerz“ ^a	n (%): 118 (43 %) vs. 98 (38 %) RR: 1,09 [0,90; 1,33]; p = 0,364	-
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 1 Punkt in der VRS „Schleim im Rachen“ ^a	n (%): 92 (34 %) vs. 71 (28 %) RR: 1,23 [0,96; 1,57]; p = 0,107	-
Nasenpolypenoperationen		
Jahresrate an notwendigen Nasenpolypenoperationen (Durchgeführte Operation und Eintrag auf Warteliste)	Jahresrate: 0,14 vs. 0,20 Rate Ratio: 0,71 [0,47; 1,08]; p = 0,114	-
Zeit bis zur ersten notwendigen Nasenpolypenoperation (Durchgeführte Operation und Eintrag auf Warteliste)	Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses bis Woche 52 (%) [95 %-KI]: 12,9 % [9,4 %; 17,6 %] vs. 20,1 % [15,6 %; 25,8 %] HR: 0,692 [0,452; 1,059]; p = 0,091	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Depemokimab + SoC (N = 272) vs. Placebo + SoC (N = 256) Effektschätzer (95 % KI); p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzen
Meta-Analyse (ANCHOR-1 und ANCHOR-2)		
Anteil an Patienten, die mindestens eine Nasenpolypenoperation benötigten (Durchgeführte Operation und Eintrag auf Warteliste)	n (%): 37 (14 %) vs. 50 (20 %) RR: 0,71 [0,46; 1,08]; p = 0,113	-
SNOT-22		
Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores im Vergleich zu Baseline	LS MD: -4,0 [-7,7; -0,4]; p = 0,031 Hedges' g: -0,2 [-0,4; 0,0]	-
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SNOT-22-Gesamtscores um ≥ 28 Punkte im Vergleich zu Baseline ^a	n (%): 104 (38 %) vs. 80 (31 %) RR: 1,17 [0,94; 1,46]; p = 0,165	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FAS-Population)		
SF-36 v2		
Veränderung des SF-36-MCS-Scores im Vergleich zu Baseline	LS MD: 0,79 [-0,62; 2,20]; p = 0,271 Hedges' g: 0,10 [-0,08; 0,29]	-
Veränderung des SF-36-PCS-Scores im Vergleich zu Baseline ^a	LS MD: 1,46 [0,33; 2,58]; p = 0,012 Hedges' g: 0,24 [0,05; 0,42]	-
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 MCS-Scores um $\geq 9,6$ Punkte im Vergleich zu Baseline ^a	n (%): 45 (17 %) vs. 40 (16 %) RR: 1,12 [0,78; 1,61]; p = 0,533	-
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 PCS-Scores um $\geq 9,4$ Punkte im Vergleich zu Baseline ^a	n (%): 48 (18 %) vs. 33 (13 %) RR: 1,27 (0,87; 1,87); p = 0,214	-
WPAI-GH (Frage 6)		
Veränderung des WPAI-GH-Scores (Frage 6) im Vergleich zu Baseline ^a	LS MD: -3,072 [-7,152; 1,007]; p = 0,140 Hedges' g: -0,141 [-0,327; 0,046]	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt	Depemokimab + SoC (N = 272) vs. Placebo + SoC (N = 256) Effektschätzer (95 % KI); p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzen
Meta-Analyse (ANCHOR-1 und ANCHOR-2)		
Sicherheit (Safety-Population)		
Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad)	n (%): 203 (75 %) vs. 203 (79 %) RR: 0,94 [0,78; 1,14]; p = 0,546	-
Gesamtrate SUE	n (%): 9 (3 %) vs. 16 (6 %) RR: 0,53 [0,24; 1,21]; p = 0,132	-
Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UE	n (%): 0 vs. 3 (1 %) RR: NB	-
a: Aufgrund der statistisch signifikanten Heterogenität ist eine formale Auswertung der Meta-Analyse nicht möglich. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In beiden RCT findet ein Vergleich von Depemokimab in Kombination mit dem aktuellen SoC gegen Placebo in Kombination mit SoC statt. Die SoC beinhaltet die tägliche Anwendung von INCS, und die Bereitstellung aller weiteren Therapieoptionen der Leitlinien, wie unter anderem SCS, Antibiotika zur Behandlung der CRSwNP, Kochsalzspülungen und chirurgische Eingriffe aufgrund der nasalen Polypen. Andere Biologika waren innerhalb der Studien nicht erlaubt.

Die gepoolte Metaanalyse von ANCHOR-1 und ANCHOR-2 zeigt positive Effekte von Depemokimab auf die nasalen Polypen, „Geruchsverlust“ und SNOT-22

Viele CRSwNP-Patienten leiden unter erheblichen Beeinträchtigungen des Geruchssinns, bis zu einem vollständigem Riechverlust, hervorgerufen durch Verlegung der Nasenhaupthöhle durch nasale Polypen, sowie die chronischen Entzündungsprozesse der Schleimhaut. Auch immunologische Prozesse an Nervenbahnen des Riechtraktes, die durch proinflammatorische Cytokine induziert werden, werden derzeit ebenfalls als Grund für die Beeinträchtigung des Geruchssinns diskutiert. Der Verlust oder die Verminderung des Geruchssinns ist außerdem ein Faktor, der die ernährungsbezogene Lebensqualität der Patienten mindert. In der Responderanalyse zeigte Depemokimab eine signifikante Verbesserung des VRS-Scores für Geruchsverlust, mit einem Relativen Risiko (RR) [95 %-KI] von: 1,61 [1,20; 2,16]; $p = 0,002$. Dies entspricht einer 61 % höheren Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung des Geruchsverlustes im Depemokimab + SoC-Arm im Vergleich zum Placebo + SoC-Arm. Zudem ergab die Analyse eine statistisch signifikante Veränderung des VRS „Geruchsverlust“ im Vergleich zu Baseline zugunsten von Depemokimab zu Woche 52 (Least Square Mean Difference [LS MD]: -0,18 [-0,32; -0,03]; $p = 0,022$). Die Veränderung des VAS „Gesamteindruck der Symptome“ zeigte ebenfalls einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil zugunsten von Depemokimab zu Woche 52 (LS MD: -0,60 [-1,08; -0,11]; $p = 0,016$).

Depemokimab bewirkte eine langanhaltende Entzündungsunterdrückung, die sich in einer Vielzahl klinischer Verbesserungen manifestiert. Ein zentrales Korrelat dieser Entzündungskontrolle ist die Reduktion der Nasenpolypen, deren Ausprägung mittels NPS quantifiziert wird. Nasale Polypen sind gestielte oder breitbasige Aufwölbungen, die im Lumen der Nasenneben- oder Haupthöhlen entstehen, mit durchscheinend graugelber, tropfenförmiger Morphologie. Diese können direkt zu bedeutender nasaler Obstruktion, Gesichtsdruck, Geruchsverlust und Nasenlaufen führen und damit zu einer bedeutenden Beeinträchtigung der Lebensqualität. Diese Symptome führen zudem zu sekundären Beeinträchtigungen, darunter eine Verschlechterung der Schlafqualität sowie eine negative Beeinflussung des Asthmas, bedingt durch die fehlende Filterfunktion der Nase, postnasalen Schleimabfluss und Mundatmung. Der Nasenpolypenscore ist deshalb als patientenrelevant zu betrachten. Das RR lag bei 1,42 [1,16; 1,73]; $p = < 0,001$, was einer 42 % erhöhten Wahrscheinlichkeit einer NPS-Verbesserung entspricht. Die Veränderung des endoskopischen NPS zu Woche 52 zeigte auch einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Depemokimab (LS MD: -0,5 [-0,8; -0,2]; $p = 0,004$).

Auch der für die chronische Rhinosinusitis validierte und etablierte SNOT-22 deutet auf eine Reduktion der Symptome und eine damit verbundene statistische signifikante Verbesserung der sinunasalen Beschwerden und Lebensqualität für die Patienten hin (LS MD: -4,0 [-7,7; -0,4];

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

$p = 0,031$), einschließlich signifikanter Verbesserungen in den wichtigen Domänen „Fatigue“ (LS MD: -1,1 [-1,8; -0,3]; $p = 0,010$) und „Auswirkungen auf den Schlaf“ (LS MD: -0,7 [-1,4; -0,1]; $p = 0,023$).

Zusätzlich zeigte Depemokimab ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Die Ergebnisse zeigen, dass die Behandlung mit Depemokimab + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC in Bezug auf UE statistisch vergleichbar war, sowohl bei der Gesamtzahl der UE als auch bei SUE oder solchen, die zu einem Therapieabbruch führten. In den Studien ANCHOR-1 und ANCHOR-2 wurden keine Todesfälle gemeldet. Insgesamt zeigt Depemokimab eine vergleichbare Verträglichkeit.

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch die Anzahl der Eosinophilen im Blut, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren Arzneimittel zur Asthma-Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist	Nein
B	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

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

verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Beschreibung des medizinischen Nutzens in AWG A

Patienten, die unter schwerem Asthma leiden, erleben wiederholt akute Exazerbationen (charakterisiert durch Symptome wie Luftnot, Brustenge, Husten und einem pfeifenden Geräusch beim Ausatmen [Giemen]), die zu Hospitalisierungen führen können, mitunter lebensbedrohlich sein können und sich stark auf das Patientenwohl, die Lebensqualität und die Prognose auswirken. Eine Möglichkeit zur Heilung besteht derzeit nicht. Die Reduktion der Asthma-Exazerbationen sowie die kontinuierliche Kontrolle der zugrunde liegenden Entzündung bei schwerem Asthma stellt daher eines der Hauptziele der Therapie dar, und verringert die Gefahr der Entstehung irreversibler Lungenschäden und einer beschleunigten Verschlechterung der Lungenfunktion durch Airway Remodeling.

Bisher auf dem Markt verfügbare Biologika erfordern teilweise enge Dosierungsintervalle mit einer hohen jährlichen Anzahl an Injektionen, um die notwendigen, fachinformationsgerechten Dosierungen zu erreichen. Derartig anspruchsvolle Schemata verringern die Bereitschaft des Patienten zum Mitwirken an seiner Therapie und mindern die Adhärenz.

Zur Herleitung des medizinischen Nutzens werden die beiden RCT SWIFT-1 und SWIFT-2 in einer Meta-Analyse genutzt. Die Ergebnisse der Meta-Analyse zeigen die hohe Wirksamkeit und Sicherheit von Depemokimab als zusätzliche-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch die Anzahl der Eosinophilen im Blut, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren Arzneimittel zur Asthma-Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist. Die Studien liefern valide und wichtige Evidenz, da die untersuchten Therapieoptionen den klinischen Alltag realistisch abbilden und den Patienten regelhaft angeboten werden, und sind daher von großer Bedeutung, um die Rolle von Depemokimab als innovative Zusatztherapie zu bewerten und die Versorgung von Patienten mit schwerem Asthma weiter zu verbessern.

Depemokimab zeigt eine hohe Wirksamkeit, die sich in einer erheblichen Reduktion der jährlichen Rate klinisch signifikanter Asthma-Exazerbationen widerspiegelt. Die schnell einsetzende und langanhaltende Unterdrückung der Typ-2-Inflammation wird durch eine beträchtliche Verbesserung der Zeit bis zur ersten klinisch signifikanten Asthma-Exazerbation belegt. Darüber hinaus zeigt Depemokimab eine signifikante und klinisch relevante Reduktion des OCS-Einsatzes gegen Asthma-Exazerbationen. Gleichzeitig konnten keine klinisch relevanten Unterschiede zu Placebo in den Nebenwirkungen festgestellt werden. Diese klinisch relevanten Parameter der Wirksamkeit und Verträglichkeit haben wichtige Implikationen für die Krankheitslast der Patienten und für die Entlastung des Gesundheitssystems. Darüber hinaus verbessern längere Dosierungsintervalle die Versorgungssituation, da Kliniken und Praxen weniger frequentiert werden müssen. Gleichzeitig führen sie zu Einsparungen beim Material- und Personaleinsatz, verbessern die Therapieadhärenz und tragen so zu einer effizienteren Nutzung von Gesundheitsressourcen bei.

Das Biologikum Depemokimab bietet als erster und einziger ultra-lang wirksamer IL-5 Inhibitor eine Behandlungsoption, die mit nur zwei Injektionen pro Jahr einen minimalen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlungsaufwand für die Patienten und versorgende Zentren bedeutet. Die Therapieziele bei schwerem Asthma wie eine gute Symptomkontrolle, Reduzierung von Exazerbationen, Vermeidung systemischer Steroide und Unterdrückung der Entzündung setzen alle eine kontinuierliche Adhärenz durch den Patienten voraus. Die Therapie sollte also eine möglichst geringe zusätzliche Belastung für den Patienten darstellen. Allerdings bleibt ungefähr die Hälfte aller Patienten, die mit Biologika in der Asthmatherapie starten, ihrer Verschreibung nicht durchgehend adhärent, was in schlechteren klinischen Outcomes mündet. Ein längeres Dosierintervall von sechs Monaten würde von 79 % der Patienten bevorzugt werden. Es ist zu erwarten, dass sich die zwei Mal jährliche Gabe von Depemokimab mit den erläuterten Vorteilen positiv auf die Therapiepersistenz und -adhärenz von Asthma-Patienten auswirkt. Auch wenn im AMNOG die vollen Vorteile bzgl. Dosisfrequenz, Alltagstauglichkeit einer Therapie und folglich mögliche Vorteile in der Adhärenz zu chronischer Medikation nicht berücksichtigt werden, sieht GSK für Depemokimab einen beträchtlichen medizinischen Nutzen und praktischen Mehrwert für Patienten, Ärzte sowie das Gesundheitssystem.

Beschreibung des medizinischen Nutzens in AWG B

Die chronische Rhinosinusitis (CRS) ist eine Entzündung der Nasenschleimhaut und der Nasennebenhöhlen, die anhaltend über einen Zeitraum von mindestens 12 Wochen zu Symptomen wie Nasenverstopfung, Gesichtsschmerzen und Druckgefühl führt. Betroffene erleben eine erhebliche Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität, da die Symptome die Nasenatmung stark behindern, wodurch neben einer Minderung des Geruchssinns und der Schlafqualität auch grundlegende alltägliche Aktivitäten erschwert werden. Für eine Symptomkontrolle unterziehen sich die Patienten einer sehr regelmäßigen und kontinuierlichen Therapie, bestehend aus, neben täglichen INCS, mehrfach im Monat anzuwendenden Biologika.

Diese Erkrankung wird in zwei Hauptphänotypen unterteilt: die chronische Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP) und die ohne nasale Polypen (CRSsNP). Bei circa 25–30 % aller CRS-Patienten lassen sich in diesen Untersuchungen Nasenpolypen nachweisen.

Patienten mit CRSwNP leiden häufig unter einer Verlegung der Nasenhaupthöhle, ausgelöst durch die nasale Polypenmasse. Die daraus resultierende hohe Krankheitslast unterstreicht die Bedeutung wirksamer Therapieoptionen für diese Patientengruppe. Des weiteren ist das Risiko für diese Patienten, an Asthma als Komorbidität zu erkranken deutlich höher im Vergleich zu Patienten mit CRSsNP. Bei 70-90 % der Patienten, die an schwerem Asthma erkrankt sind, ist eine CRSwNP nachweisbar. Das Vorhandensein von Nasenpolypen kann zudem die Asthmakontrolle negativ beeinflussen. Der CRSwNP wie auch dem häufig komorbiden Asthma liegt oftmals eine gemeinsame Typ-2-Inflammation zugrunde, die unter anderem durch erhöhte Spiegel entzündungstreibender Zytokine wie IL-5, IL-4 und IL-13 charakterisiert ist. Diese gemeinsame Pathophysiologie erklärt nicht nur das gehäufte gemeinsame Auftreten beider Erkrankungen, sondern stellt zugleich einen zentralen therapeutischen Angriffspunkt dar. Eine gezielte Biologikatherapie, die auf Typ-2-assoziierte Zytokine wie IL-5 abzielt, ermöglicht daher eine effektive und synergistische Behandlung sowohl der CRSwNP als auch des Asthmas.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zur Herleitung des medizinischen Nutzens werden die beiden RCT ANCHOR-1 und ANCHOR-2 in einer Meta-Analyse zusammengeführt. Die Ergebnisse der Meta-Analyse zeigen eine hohe Wirksamkeit, die sich in einer signifikanten Verbesserung des Geruchssinns und Rhinorrhoe widerspiegelt. Die schnell einsetzende und langanhaltende Entzündungsunterdrückung wird durch eine deutliche Reduktion des endoskopischen NPS objektiv nachvollziehbar. Darüber hinaus führt Depemokimab zu signifikanten Verbesserungen in SNOT-22-Domänen wie „Fatigue“ und „Auswirkungen auf den Schlaf“. Gleichzeitig konnten keine klinisch relevanten Unterschiede zu Placebo in den Nebenwirkungen festgestellt werden. Diese klinisch relevanten Parameter der Wirksamkeit und Verträglichkeit, aber auch die reduzierte Applikationsfrequenz, haben wichtige Implikationen für die Verringerung der Krankheitslast der Patienten sowie für die Entlastung des Gesundheitssystems. Darüber hinaus verbessern längere Dosierungsintervalle die Versorgungssituation, da Kliniken und Praxen weniger frequentiert werden müssen. Gleichzeitig führen sie zu Einsparungen beim Material- und Personaleinsatz, verbessern die Therapieadhärenz und tragen so zu einer effizienteren Nutzung von Gesundheitsressourcen bei.

Das Biologikum Depemokimab bietet als erster und einziger ultra-lang wirksamer IL-5 Inhibitor eine Behandlungsoption, die mit nur zwei Injektionen pro Jahr einen minimalen Behandlungsaufwand für die Patienten und versorgende Zentren bedeutet. Ein großer Teil der Asthma- und CRSwNP-Patienten berichtet, dass die regelmäßigen Injektionen mit Biologika ihnen ihre chronische Erkrankung wiederholt präsent machen und setzen die Biologika häufig ab. Dahingegen bedeuten längere Applikationsintervalle, dass Injektionen seltener im Alltag anfallen, weniger in Reisezeiten stören (Lagerung, Flugreisen, Verlust usw.) und Patienten sich für lange Zeiträume nicht aktiv mit diesem Teil ihrer Erkrankung konfrontieren müssen. sind. Zusätzlich geben die Patienten an, dass seltenere Injektionen ihnen einen Teil der emotionalen Belastung abnehmen könnten und sie unter diesen Umständen eher bereit wären, ein Biologikum zu verwenden. Konkret wird eine Injektion alle 6 Monate im Rahmen einer routinemäßigen Kontrolluntersuchung zur Evaluation des Therapieansprechens als vorteilhaft beschrieben. Mit seiner hohen Wirksamkeit, sehr guten Verträglichkeit und nur zwei Injektionen pro Jahr bietet die Behandlung mit Depemokimab für die Patienten einen Anwendungsvorteil, der die Therapietreue erhöhen kann, und dadurch das Problem suboptimaler klinischer Outcomes durch schwankende Therapiepersistenz und -adhärenz adressiert. Auch wenn im AMNOG die vollen Vorteile bzgl. Dosisfrequenz, Alltagstauglichkeit einer Therapie und folglich mögliche Vorteile in der Adhärenz zu langwirksamer Medikation nicht berücksichtigt werden, sieht GSK für Depemokimab einen beträchtlichen medizinischen Nutzen und praktischen Mehrwert für Patienten, Ärzte sowie das Gesundheitssystem.

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

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

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

1.6.1 Charakterisierung der Patientengruppe im AWG A

Die Zielpopulation von Depemokimab als zusätzliche-Erhaltungstherapie umfasst Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch die Anzahl der Eosinophilen im Blut, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren Arzneimittel zur Asthma-Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist.

Asthma ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Atemwege, die durch eine Überempfindlichkeit und/oder reversible Obstruktion der Bronchien charakterisiert ist. Bei Patienten äußert sich Asthma in Form von Symptomen wie Luftnot, Brustenge, Husten und einem pfeifenden Geräusch beim Ausatmen (Giemen). In der Regel werden sie durch Faktoren wie körperliche Anstrengung, Allergene oder andere Reizfaktoren, Wetterveränderungen oder virale Infekte ausgelöst. Patienten, die unter schwerem Asthma leiden, erleben wiederholt akute Exazerbationen, die zu Hospitalisierungen führen können, die mitunter lebensbedrohlich sein können und sich stark auf das Patientenwohl und die Prognose auswirken. Eine Möglichkeit zur Heilung besteht derzeit nicht.

Die Diagnose „Schweres Asthma“ wird gestellt, wenn der Patient trotz korrekter Inhalationstechnik und obwohl er sich an das verordnete, bereits intensiviert behandelnde Regime hält, keine Symptomkontrolle erreicht. Nach der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) ist dies dann der Fall, wenn trotz Therapie mit hochdosierten ICS und mindestens einem zusätzlichen LABA über drei bis zwölf Monate mindestens einer der folgenden Punkte zutrifft:

- Atemwegsobstruktion: Forcierte Einsekundenkapazität (FEV_1) < 80 % des Sollwertes
- Häufige Exazerbationen: $\geq$ zwei kortikosteroidpflichtige Exazerbationen in den letzten zwölf Monaten
- Schwere Exazerbationen: $\geq$ eine Exazerbation mit stationärer Behandlung oder Beatmung in den letzten zwölf Monaten
- Teilweise kontrolliertes oder unkontrolliertes Asthma

Bei Kindern und Jugendlichen definiert die NVL ein schweres Asthma, wenn bei sachgerechter und adäquat durchgeführter Therapie dauerhaft (> sechs Monate) eine Add-on-Therapie mit einem LAMA oder einem monoklonalen Antikörper erfolgen und/oder eine hohe ICS-Tagesdosis verabreicht werden muss.

Patienten mit schwerem Asthma haben in bis zu drei von vier Fällen den Phänotyp einer Typ-2-Inflammation und somit ein Typ-2-Asthma. Zur Erstellung der Differentialdiagnose

Typ-2-Asthma wird der Wert der Fraktion des exhaliierten Stickstoffmonoxids (FeNO-Wert) oder die Bluteosinophilenzahl (BEC) bestimmt. Eine Typ-2-Inflammation wird, neben anderen Zytokinen wie IL-4 und IL-13, über das Zytokin IL-5 gesteuert. IL-5 ist ein wesentlicher Treiber der Typ-2-Inflammation, der nicht nur bei Asthma, sondern auch bei der CRSwNP eine Rolle spielt, indem es die eosinophile Entzündung und die Umstrukturierung des Gewebes in den oberen Atemwegen fördert. Der Einfluss von IL-5 auf die Typ-2-Inflammation bei Asthma ist über ein breites Spektrum an Schweregraden belegt. Während anfänglich IL-5 primär als Mediator für eosinophile Granulozyten wahrgenommen wurde, ist mittlerweile auch dessen Einfluss auf die weiteren, eosinophilen-unabhängigen Aspekte der Typ-2-Inflammation bei Asthma bekannt. IL-5 ist ein Aktivator vieler verschiedener Immunzellen (u.a. Plasmazellen, Mastzellen, Neutrophilen), steigert die Bildung extrazellulärer Matrixproteine durch Fibroblasten und verschlechtert die Integrität des bronchialen Epithels. Die daraus folgenden Konsequenzen für die entzündliche Umstrukturierung der Lunge, im speziellen durch subepitheliale Kollagenablagerungen und die Verdickung der Basalmembran der Atemwege, führen zum verminderten Ansprechen auf ICS und LABA. Die Inhibition von IL-5 unterstützt auf direktem und indirektem Wege die Wiederherstellung eines normalen Epithels in den oberen und unteren Atemwegen.

Patienten mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation haben ein hohes Risiko an weiteren Erkrankungen zu leiden, die mit Typ-2-Inflammation in Verbindung stehen. CRS ist die häufigste Komorbidität bei Asthma und betrifft etwa ein Viertel bis die Hälfte (22 bis 45 %) aller Asthmapatienten, bei 70-90 % der Patienten, die an schwerem Asthma erkrankt sind, ist eine CRSwNP nachweisbar. Schwere Asthmaverlaufsformen und rezidivierende Exazerbationen treten bei vorhandener CRSwNP-Komorbidität häufiger auf. Bei der Behandlung dieser Patienten sollte die Therapie der Komorbiditäten mitbedacht werden, eine Biologikatherapie, die auf die entzündungstreibenden Zytokine (wie beispielsweise IL-5) abzielt, zeigt sich hier als effektive, synergetische Behandlungsmethode beider Erkrankungen, sowohl des Asthmas als auch der CRSwNP.

1.6.2 Charakterisierung der Patientengruppe im AWG B

Die Zielpopulation von Depemokimab umfasst erwachsene Patienten mit Indikation zur Zusatztherapie mit INCS zur Behandlung von schwerer CRSwNP, die mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Die CRS ist eine Entzündung der Nasenschleimhaut und der Nasennebenhöhlen, die zu Symptomen wie Nasenverstopfung, Gesichtsschmerzen und Druckgefühl über einen definierten Zeitraum führt. CRS wird diagnostiziert, wenn eine Entzündung der Nasenschleimhaut und Nasennebenhöhlen zusammen mit mindestens zwei der folgenden Symptome über länger als 12 Wochen auftritt: Behinderung der Nasenatmung (durch Verstopfung), Sekretion aus der Nase, Druck- oder Schmerzgefühl im Gesicht und Verminderung bis hin zum völligen Verlust des Geruchssinns.

Eine CRSwNP gilt als unkontrolliert, wenn die Symptome der Krankheit persistieren oder rezidivieren, trotz Behandlung mit INCS und Bedarfsbehandlung mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischen Eingriffen zur Entfernung nasaler Polypen. In der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

CRSwNP dominiert in Europa die Entzündungsform der Typ-2-Inflammation, eine Reaktion des Immunsystems, die geprägt ist durch das erhöhte Vorkommen von IL-5, aber auch IL-4 und IL-13. Als eine der Schlüsselrollen in der Typ-2-Inflammation gibt IL-5 den wichtigsten Antrieb für die Rekrutierung und Aktivierung von Eosinophilen in das Gewebe sowie deren Reifung, Wachstum, Differenzierung und Überleben. IL-5 nimmt eine Schlüsselposition im Entzündungsgeschehen und damit in der Entstehung nasaler Polypen und deren Wiederauftreten nach chirurgischem Entfernen ein.

Patienten, bei denen sich nasale Polypen bilden, unterliegen einer besonderen Krankheitslast, die sich durch mehrere belastende Symptome auszeichnet: Im Unterschied zu Patienten mit CRSsNP haben Patienten, die an CRSwNP leiden, ein deutlich höheres Risiko, an Asthma als Komorbidität zu erkranken. Zudem ist die Nasenobstruktion bei CRSwNP-Patienten aufgrund der Polypenmasse oft schwerer ausgeprägt, was die Atmung erheblich beeinträchtigen kann. Der Verlust des Geruchssinns stellt für CRS-Patienten eine weitere große, das tägliche Leben stark beeinflussende Belastung und Gefahr dar, bspw. durch die eingeschränkte Wahrnehmung von Gefahrstoffen, Feuer oder verdorbener Lebensmittel. CRS-Patienten mit nasalen Polypen sind davon stärker betroffenen als Patienten ohne.

CRSwNP hat erhebliche negative Auswirkungen auf die Lebensqualität und schränkt die Betroffenen sowohl mental als auch physisch ein. Darüber hinaus tragen auch soziale Aspekte, beispielsweise durch Schnarchen zur mentalen Belastung bei. Die ständig verstopfte Nase und das Druckgefühl im Gesicht führen bei Patienten zu Schlafstörungen und vermindern die Schlafqualität. Als Folge der schlechten Schlafqualität leiden Betroffene tagsüber an Fatigue und Konzentrationsstörungen. Diese Symptome können die berufliche Leistungsfähigkeit der Betroffenen negativ beeinflussen. Patienten mit CRSwNP leiden außerdem häufig an krankheitsbezogener Depressivität. Komorbiditäten wie Asthma und deren Symptome belasten die Patienten zusätzlich zu den Symptomen der CRSwNP und senken die Lebensqualität von Betroffenen weiter.

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

Therapeutischer Bedarf im AWG A

Die Therapieziele bei schwerem Asthma wie eine gute Symptomkontrolle, Reduzierung von Exazerbationen, Vermeidung systemischen Steroidbedarfs und Unterdrückung der Entzündung setzen alle eine kontinuierliche Adhärenz durch den Patienten voraus. Die Therapie sollte eine möglichst geringe zusätzliche Belastung für den Patienten darstellen.

Die nationalen sowie internationalen Leitlinien zur Behandlung von Asthma sehen eine Therapie nach Stufenschema vor. Das AWG A umfasst erwachsene Patienten ab Stufe 4 der NVL, sowie Kinder und Jugendliche ab Stufe 5. Im Stufenschema zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit unkontrolliertem Asthma werden in Stufe 4 mittel- bis hochdosierte ICS empfohlen, mit verschiedenen Wirkstoffklassen als Optionen zur zusätzlichen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Langzeittherapie wie LABA, LAMA, LTRA. Erreichen Patienten unter Therapie der Stufe 4 keine ausreichende Symptomkontrolle, können sie mit Stufe 5 des Behandlungsschemas behandelt werden. In Stufe 5 wird die dreifache Kombination aus hochdosierten ICS, LABA und LAMA empfohlen. Die Patienten sollten sich außerdem bei einem auf die Behandlung von schwerem Asthma erfahrenen Pneumologen vorstellen und auf Basis des Phänotyps ihrer Erkrankung und etwaigen Komorbiditäten mit einem passenden Biologikum behandelt werden.

Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren erhalten in Stufe 4 nur mitteldosierte ICS mit denselben Optionen wie erwachsene Patienten, mit zusätzlich der Empfehlung für die mögliche Kombination aller 4 Wirkstoffklassen (ICS, LABA, LAMA, LTRA), um den Einsatz von hochdosiertem ICS restriktiv zu halten. Wird dennoch eine nur unzureichende Symptomkontrolle unter Stufe 4 erreicht, werden in Stufe 5 ICS in Hochdosis empfohlen, zusätzlich zu einer der Wirkstoffkombinationen aus Stufe 4. Erreichen Kinder und Jugendliche unter dieser Therapie weiterhin keine Symptomkontrolle, kann eine Behandlung nach Stufe 6 erfolgen, bei denen die Patienten zusätzlich zu Stufe 5 ein Biologikum erhalten.

Die Anpassung von einer mittleren auf eine hohe ICS-Dosis bietet für die Mehrheit der Patienten nur einen geringen zusätzlichen Nutzen einhergehend mit einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen (u.a. Nebenniereninsuffizienz, Katarakte, Frakturen, Diabetes). Die potenziellen Vorteile durch eine Erhöhung der ICS-Dosis sind daher für alle Patienten gegen die möglichen Nebenwirkungen abzuwiegen. Darüber hinaus bestätigen aktuelle Daten, eine anhaltende Asthmakontrolle auch mit einer reduzierten ICS-Dosis unter Biologika-Therapie. Die Möglichkeit der ICS-Dosisreduktion unter Therapie mit einem Biologikum wurde 2024 in die NVL aufgenommen und stimmt mit den Empfehlungen des internationalen GINA-Reports 2025 überein.

Eine der Hauptursachen für unkontrolliertes Asthma ist eine fehlerhafte Inhalationstechnik sowie unzureichende Therapieadhärenz. Um ein unkontrolliertes Asthma zu behandeln, ist es entscheidend, dass Patienten in den Arztpraxen und Apotheken ausführlich zu ihrer Asthmamedikation beraten und angeleitet werden, um die Inhalationstechnik zu verbessern und die Einhaltung der Therapie zu fördern.

Bisher auf dem Markt verfügbare Biologika (Benralizumab, Dupilumab, Mepolizumab, Omalizumab, Reslizumab und Tezepelumab) erfordern teilweise enge Dosierungsintervalle mit einer hohen Anzahl an Injektionen, um die notwendigen, fachinformationsgerechten Dosierungen zu erreichen. Derartig anspruchsvolle Schemata verringern die Bereitschaft des Patienten zum Mitwirken an seiner Therapie und mindern die Adhärenz. Besonders im Langzeitverlauf beenden Patienten eine Therapie mit engmaschig zu applizierenden Biologika, und unterliegen damit dem Risiko einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für langfristige Folgen, wie etwa Airway Remodeling und häufigeren Hospitalisierungen. Weitere Hürden auf dem Weg zu einer guten Therapieadhärenz entstehen für Patienten durch injektionsbedingte Unannehmlichkeiten, wie etwa Unvereinbarkeit mit dem Alltag (beispielsweise durch Kühlung des Medikaments auf Reisen).

Therapeutischer Bedarf im AWG B

Der erste Schritt der Behandlung der CRSwNP erfolgt durch Salzlösungen (isotonische Kochsalzlösung oder Ringer-Laktat-Lösung), die in Form von Nasenspülungen oder Nasensprays verabreicht werden. Die nächste Stufe der Therapie umfasst die Behandlung von Patienten mit INCS, die in der weiteren Therapieeskalation auch durch SCS kurzzeitig ergänzt werden können. Die Therapie mit SCS ist jedoch mit erheblichen Nebenwirkungen für den Patienten verbunden, zu denen unter anderem ein erhöhtes Risiko für Nebenniereninsuffizienz, Osteoporose, Magen-Darm-Störungen, Schlafstörungen sowie Gewichtszunahme gehören, und verursacht höhere Kosten für das Gesundheitssystem. Für die CRSwNP-Behandlung mit Antibiotika gibt es in der Literatur widersprüchliche Evidenz, sie wird daher nur als Bedarfsintervention empfohlen. Wenn die konventionellen medikamentösen Behandlungsansätze nicht zur gewünschten Symptomkontrolle führen, kann eine chirurgische Therapie in Betracht gezogen werden.

Ist eine chirurgische Therapie aufgrund patientenindividueller Indikationen nicht möglich oder führt eine chirurgische Therapie nicht zur Kontrolle der Erkrankung, so gilt der Patient als nicht ausreichend kontrolliert unter Standardtherapie. In diesem Fall kann eine subkutane Behandlung des Patienten mit Biologika erfolgen, welche der Patient, in Rücksprache mit dem behandelnden Arzt, gegebenenfalls langfristig durch Eigeninjektionen selbst vornehmen kann.

In der Therapie der CRSwNP sind vier monoklonale Antikörper, sogenannte Biologika (Omalizumab, Dupilumab, Mepolizumab und Tezepelumab), zur Behandlung von nicht ausreichend kontrollierten bilateraler CRSwNP-Patienten im Erwachsenenalter als Zusatztherapie zugelassen. Die Behandlung der CRSwNP mit Biologika birgt das Potential, die Größe der nasalen Polypen zu verringern, die generelle Schwere der Symptome zu mindern und den Bedarf der Therapie mit OCS und chirurgischer Therapie zu minimieren und im günstigsten Fall eine Remission der Erkrankung zu erreichen. Bisher zugelassene Biologika erfordern eine subkutane Verabreichung alle zwei bis vier Wochen, entweder durch medizinisches Fachpersonal oder durch Selbstinjektion. Patienten profitieren jedoch von einer nebenwirkungsarmen, effektiven Therapie, die durch eine einfache Applikation mit seltener Frequenz Arztbesuche einspart und mit ihrem persönlichen individuellen Alltag in Einklang bringen lässt.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Depemokimab in AWG A und B

Ist ein Biologikum zur Behandlung des schweren Asthmas oder der CRSwNP angezeigt, spielen eine Vielzahl an Aspekten bei der Wahl des optimalen Therapeutikums eine Rolle. Es ist wichtig, dass das Medikament nicht nur wirksam ist, sondern auch korrekt und dauerhaft vom Patienten verwendet wird. Depemokimab deckt den therapeutischen Bedarf, da es als IL-5-Antagonist gezielt eines der Hauptzytokine der Typ-2-Inflammation adressiert. Es stellt für Patienten eine Behandlungsoption mit einem ultra-lang wirksamen IL-5-Inhibitor dar, der eine nachhaltige und langfristig anhaltende Unterdrückung der zugrundeliegenden Typ-2-Inflammation ermöglicht. Durch die verlängerte pharmakokinetische Halbwertszeit und die verringerte Clearance benötigt Depemokimab nur zwei Injektionen pro Jahr, was eine anwenderfreundliche Behandlungsoption mit Biologika darstellt. In einer Umfrage unter Asthma- und CRSwNP-Patienten gaben 79 % an, dass sie ein längeres Dosierungsintervall von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

6 Monaten bevorzugen würden, es ist daher zu erwarten, dass sich die zwei Mal jährliche Gabe von Depemokimab mit den erläuterten Vorteilen positiv auf die Therapiepersistenz und -adhärenz von Asthma- und CRSwNP-Patienten auswirkt. Ungefähr die Hälfte aller Asthma-Patienten, die mit Biologika starten, bleiben ihrer Verschreibung nicht durchgehend adhären, was in schlechteren klinischen Outcomes mündet. Patienten, die für die Behandlung mit einem Biologikum in Frage kommen, sollten, unter Berücksichtigung der wissenschaftlich-medizinischen Faktoren und mit Anleitung des Arztes, also auch bei der Wahl des Biologikums ein Mitspracherecht haben, um das Medikament wählen zu können, dessen Dosierintervall und Verabreichung zu ihrem Lebensstil passt. Die pharmakologischen Eigenschaften von Depemokimab eröffnen eine Möglichkeit, um bestimmte Elemente einer schlechten Adhärenz zu adressieren, und auf dem Weg zu einer guten Asthma- und CRSwNP-Kontrolle zu unterstützen. Das zwei Mal jährliche Anwendungsschema ermöglicht eine dauerhafte Unterdrückung der Entzündung, weniger Arztbesuche für gut eingestellte Patienten und eine zeitlich effiziente Therapiebetreuung für Patienten und Ärzte. Hervorzuheben ist ferner die Wirksamkeit sowohl bei Patienten mit Asthma als auch CRSwNP. Dies ist medizinisch auf Grund der häufigen Koexistenz bedeutsam.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch die Anzahl der Eosinophilen im Blut, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren Arzneimittel zur Asthma-Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist	Jugendliche (12-17 Jahre): 2.124 – 2.281 Erwachsene: 28.696 – 60.137
B	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann	23.674
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch die Anzahl der Eosinophilen im Blut, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren Arzneimittel zur Asthma-Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist	Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren	-	Jugendliche (12-17 Jahre): 2.124 – 2.281 Erwachsene: 28.696 – 60.137
B	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre)	-	23.674
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch die Anzahl der Eosinophilen im Blut, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren Arzneimittel zur Asthma-Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist	18.857,22€
B	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann	18.857,22€
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population/Patient engruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz- bezeichnung			
A	Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch die Anzahl der Eosinophilen im Blut, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren Arzneimittel zur Asthma-Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist	ICS, hochdosiert		
		Ciclesonid	Zur Behandlung persistierender Atemwegserkrankungen.	96,48 € - 385,93 €
		Mometason		301,73 €
		LABA		
		Clenbuterol	Zur Behandlung persistierender Atemwegserkrankungen.	123,88 € - 247,76 €
		Salmeterol		392,86 € - 785,72 €
		ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)		
		Beclometason/ Formoterol	Zur Behandlung persistierender Atemwegserkrankungen.	943,46 €
		Fluticason/ Salmeterol		295,65 € - 413,91 €
		LAMA		
		Tiotropium	Zur Behandlung persistierender Atemwegserkrankungen.	753,36 €
		ICS + LABA + LAMA Fixkombinationen (hochdosiert)		
		Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium	Zur Behandlung persistierender Atemwegserkrankungen.	1.178,75 €
		Indacaterol/ Glycopyrronium/ Mometason		1.083,52 €
		Monoklonale Antikörper		
		Omalizumab	Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma angewendet.	5.116,06 € - 41.085,89 €
		Mepolizumab	Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem	16.163,98 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
			Asthma bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren.	
		Reslizumab	Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist.	16.346,20 €
		Benralizumab	Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus lang wirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist.	15.983,18 €
		Dupilumab	Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierte Stickstoffmonoxid-Fraktion.	15.946,67 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	Mometasonfuroat (bspw. Mometasonfuroat Cipla)	Behandlung und Vorbeugung von Nasenpolypen	64,03 € - 256,13 €
		Budesonid (bspw. Aquacort®)	Behandlung und Vorbeugung von Nasenpolypen	106,22 € - 212,43 €
		Dupilumab	Erwachsene Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	15.946,67 €
		Omalizumab	Zusatztherapie zu intranasalen Kortikosteroiden (INCS) zur Behandlung von Erwachsenen (ab 18 Jahren) mit schwerer CRSwNP angewendet, bei denen durch eine Therapie mit INCS keine ausreichende Krankheitskontrolle erzielt wird.	5.116,06 € - 41.085,89 €
		Mepolizumab	Erwachsene Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	16.163,98 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

AWG A und AWG B

Im Folgenden werden die Anforderungen, die sich für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben, anhand von Auszügen aus der SmPC von Depemokimab dargestellt.

Dosierung und Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel sollte von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Asthma oder CRSwNP haben.

Dosierung

Dieses Arzneimittel ist zur Langzeitbehandlung bestimmt. Eine Entscheidung über die Fortsetzung der Therapie sollte mindestens einmal jährlich auf Basis der ärztlichen Beurteilung des Ausmaßes der Krankheitskontrolle des Patienten getroffen werden.

Asthma

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Die empfohlene Dosis von Depemokimab beträgt 100 mg, subkutan verabreicht einmal alle 6 Monate.

CRSwNP

Erwachsene

Die empfohlene Dosis von Depemokimab beträgt 100 mg, subkutan verabreicht einmal alle 6 Monate.

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis versäumt wurde, sollte sie so bald wie möglich verabreicht werden. Wird die versäumte Dosis einen Monat oder später nach dem geplanten Zeitpunkt verabreicht, ist der halbjährliche Injektionsplan ab dem Datum, an dem die versäumte Dosis verabreicht wurde, fortzusetzen.

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- oder Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Es gibt im Anwendungsgebiet CRSwNP keinen relevanten Nutzen von Depemokimab bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Der Fertigpen oder die Fertigspritze darf nur subkutan injiziert werden. Dieses Arzneimittel kann von erwachsenen oder jugendlichen 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 Verabreichung durch den Patienten selbst sind die empfohlenen Injektionsbereiche der Bauch oder der Oberschenkel, mit Ausnahme des 5 cm großen Bereichs rund um den Bauchnabel. Eine den Patienten betreuende Person kann das Arzneimittel auch in den Oberarm injizieren. Es sollte nicht in Bereiche injiziert werden, an denen die Haut verletzt, empfindlich, gerötet oder hart ist.

Ausführliche Hinweise zur Verabreichung von EXDENSUR werden in der Anleitung zur Anwendung am Ende der Packungsbeilage gegeben.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

Nach der Verabreichung von Depemokimab können Überempfindlichkeitsreaktionen wie Anaphylaxie und Angioödem auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Diese Reaktionen können innerhalb von Stunden nach der Verabreichung auftreten, bei einigen kann es jedoch zu einem verzögerten Auftreten (d. h. nach Tagen) kommen. Im Falle einer Überempfindlichkeitsreaktion wird eine angemessene Behandlung, wie klinisch angezeigt, empfohlen. Bei erneuter Verabreichung von Depemokimab wird eine Überwachung empfohlen, um Anzeichen wiederkehrender Überempfindlichkeitsreaktionen zu erkennen. Im Falle einer schweren oder wiederkehrenden Überempfindlichkeitsreaktion sollte ein dauerhafter Abbruch der Depemokimab-Therapie erwogen werden.

Akute Asthma-Exazerbationen

Depemokimab darf nicht zur Behandlung akuter Asthmasymptome oder akuter Exazerbationen angewendet werden.

Kortikosteroide

Ein abruptes Absetzen der Erhaltungstherapien (einschließlich systemischer und inhalativer Kortikosteroide) nach Beginn der Depemokimab-Therapie wird nicht empfohlen. Falls erforderlich, sollte eine Reduktion der Dosis der Erhaltungstherapien schrittweise und unter ärztlicher Aufsicht erfolgen.

Parasitäre Infektionen (Helminthen-Infektionen)

Eosinophile können in die Immunantwort auf manche Helminthen-Infektionen involviert sein.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Polysorbate

Dieses Arzneimittel enthält 0,2 mg Polysorbat 80 pro 100 mg Dosis (siehe Abschnitt 2 der Fachinformation). Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Natrium

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Das Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen wird als gering eingeschätzt, da Depemokimab durch ubiquitäre proteolytische Enzyme abgebaut wird, die nicht auf das Lebergewebe beschränkt sind. Das Risiko einer Wechselwirkung zwischen Arzneimittel und Krankheit wird aufgrund eines indirekten Effekts auf die Genexpression von Cytochrom P450 (CYP450) oder Transportern ebenfalls als gering eingeschätzt, da das spezifische Zielmolekül von Depemokimab das Zytokin IL-5 ist.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Depemokimab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien, die auf IL-5-Signalwege abzielen, ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Es ist davon auszugehen, dass monoklonale Antikörper wie Depemokimab im Verlauf der Schwangerschaft linear durch die Plazenta transportiert werden. Aus Sicherheitsgründen sollte eine Anwendung von EXDENSUR während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Depemokimab in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass humane IgGs in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch ausgeschieden werden, wobei die Konzentrationen danach schnell wieder auf ein niedriges Niveau sinken; folglich kann ein Risiko für den gestillten Säugling während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden. Anschließend kann EXDENSUR während der Stillzeit angewendet werden, falls dies klinisch erforderlich ist.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass eine Anti-IL-5-Behandlung keine negativen Auswirkungen auf die Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Depemokimab sind lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (2 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die während der klinischen Studien gemeldeten Nebenwirkungen sind in der Tabelle 1-14 aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$) und sehr selten ($< 1/10\,000$). Innerhalb der Häufigkeitskategorien werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit Depemokimab

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Pruritus	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Verabreichungsbedingte systemische Reaktionen (nicht-allergisch)	Häufig
	Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle	Häufig

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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Einzelne Dosen von bis zu 300 mg wurden subkutan verabreicht, ohne dass Anzeichen für dosisabhängige Toxizitäten auftraten. Es gibt keine spezifische Behandlung für eine Überdosierung mit Depemokimab. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient supportiv behandelt und geeignet überwacht werden.

Im Anhang II B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH der Produktinformation des zu bewertenden Arzneimittels ist beschrieben, dass Depemokimab der eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt.

Für Depemokimab existiert kein Anhang IV des EPAR. Im Anhang II D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS der Produktinformation des zu bewertenden Arzneimittels werden Standard-Angaben zur Einreichung des EU-Risk-Management-Plans (RMP) und in ANHANG II C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN Standard-Angaben zur Einreichung der Periodic Safety Update Reports (PSUR) gemacht.

Die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung (siehe Abschnitt V.3 *Summary of risk minimisation measures des RMP*) umfassen die Aufnahme von Informationen in verschiedene Abschnitte in den Produktinformationstexten, um Ärzte, medizinisches Fachpersonal und Patienten adäquat zu informieren.