

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Depemokimab (Exdensur)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: IL-5 ist an der Steuerung der vielfältigen Akteure der Typ-2-Inflammation essenziell beteiligt (Abbildung von Buchheit <i>et al.</i> [7])	10
---	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	Atopische Dermatitis
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CRSwNP	Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor
EoE	Eosinophile Ösophagitis
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.
Fc	Fragment crystallizable
FcRn	neonataler Fc-Rezeptor
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor
ICS	Inhalative Kortikosteroide
IFN- γ	Interferon-Gamma
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
IL-5R	Interleukin-5 Rezeptor
ILC	Angeborene lymphoide Zellen
INCS	Intranasale Kortikosteroide
JAK	Janus-Kinasen
MAPK	Mitogenaktivierte Protein-Kinase
NK	Natürliche Killerzellen
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
PZN	Pharmazentralnummer
PZN	Pharmazentralnummer
STAT	Signaltransducer und Aktivator-Protein
TGF- β 1	Transforming growth factor β 1
Th-Zellen	T-Helferzellen
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
TSLP	Thymic stromal lymphopoietin
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Depemokimab
Handelsname:	Exdensur
ATC-Code:	R03DX12

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

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

PZN	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
20113663	EU/1/25/2007/002	100 mg/ml	1 Fertigpen
20113657	EU/1/25/2007/002	100 mg/ml	1 Fertigspritze

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

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

Anwendungsgebiet

Depemokimab wird angewendet 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 inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren Arzneimittel zur Asthma-Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist

- Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Beide Indikationen sind in ihrer Pathophysiologie maßgeblich durch einen grundlegend gemeinsamen immunologischen Mechanismus geprägt.

Die Typ-2-Inflammation führt zu chronischen Atemwegserkrankungen durch IL-5-vermittelte Schäden in der Integrität der Epithelbarriere

Die Immunantwort des Körpers lässt sich in drei Haupttypen unterteilen: Typ-1-, Typ-2- und Typ-3-Inflammation, die jeweils unterschiedliche Funktionen und Zielstrukturen aufweisen [1-3]. Die Typ-1-Inflammation ist primär auf die Abwehr von intrazellulären Pathogenen wie Viren und Bakterien ausgerichtet und wird durch Typ-1-T-Helferzellen (Th1-Zellen), Gruppe 1 angeborene lymphoide Zellen (ILC1) und natürliche Killerzellen (NK) vermittelt, wobei Interferon-Gamma (IFN- γ) und Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) zentrale Zytokine darstellen [1; 3-5]. Die Typ-3-Inflammation hingegen schützt vor extrazellulären Bakterien und Pilzen und wird durch Th17-Zellen und ILC3 gesteuert, wobei Interleukin-17 (IL-17) und IL-22 die Hauptzytokine sind [1; 2].

Die Typ-2-Inflammation dient dem Schutz vor extrazellulären Organismen, wie Helminthen und anderen Parasiten. Sie wird durch epitheliale Zytokine wie IL-25, IL-33 und thymic stromal lymphopoietin (TSLP) initiiert, die Immunzellen aus dem Gewebe aktivieren und die Rekrutierung von Eosinophilen und Basophilen fördern [5; 6]. In diesem Zusammenhang spielen Typ-2-assoziierte Zytokine wie IL-4, IL-5 und IL-13 eine zentrale Rolle in der Überaktivierung dieses inflammatorischen Signalweges, was zu einer Vielzahl von Erkrankungen führt, darunter Asthma, atopische Dermatitis (AD), chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), eosinophile Ösophagitis (EoE) und andere [5].

Darüber hinaus umfasst die Typ-2-Inflammation eine Vielzahl physiologischer und pathologischer Mechanismen, die nicht nur die Regulation der Immunantwort betreffen, sondern auch darüber hinausgehen [7]. Beispielsweise beeinflusst IL-5 die Integrität epithelialer Barrieren, indem es die Expression von Zelladhäsionsmolekülen und des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) in epithelialen Zellen herunterreguliert, was zu einer Schwächung der Barrierefunktion führen kann [7-9].

IL-5 ist ein zentrales Zytokin des Gewebeumbaus bei Typ-2-Inflammation

IL-5 ist ein essenzielles Zytokin in der Typ-2-Inflammation und wirkt auf eine Vielzahl von Immun- und Strukturzellen. Die Signaltransduktion des IL-5-Rezeptors erfolgt über mehrere intrazelluläre Signalwege, die durch die Aktivierung von Janus-Kinasen (JAK1 und JAK2) und

die anschließende Phosphorylierung von Signaltransducer und Aktivator-Proteinen (STATs) ausgelöst werden [1; 10; 11]. Insbesondere STAT1, STAT3 und STAT5 spielen eine zentrale Rolle bei der Regulation der Genexpression, die für die Proliferation und Funktion von Eosinophilen entscheidend ist [1; 10; 11]. Darüber hinaus werden durch die Aktivierung von Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K), mitogenaktivierte Protein-Kinase (MAPK) und anderen Kinasen Prozesse wie Zellüberleben, Differenzierung und Degranulation von Eosinophilen gefördert [10]. Diese Signalwege sind essenziell für die eosinophile Chemotaxis, Adhäsion und die Produktion von entzündungsfördernden Mediatoren [1; 10; 11].

Neben der zentralen Rolle von IL-5 bei der Differenzierung, Aktivierung und Migration von Eosinophilen gibt es auch weitreichende Auswirkungen auf andere Immun- und Strukturzellen (siehe Abbildung 2-1). So beeinflusst IL-5 beispielsweise Mastzellen, Basophile und Fibroblasten [7; 9]. Mastzellen exprimieren IL-5R, und IL-5 fördert deren Überleben und Proliferation sowie die Freisetzung von Mediatoren wie Histamin und Leukotrienen [10; 12]. Darüber hinaus zeigen Basophile eine verstärkte Aktivierung durch IL-5, insbesondere in Kombination mit anderen Stimuli wie Immunglobulin E (IgE) [13].

Fibroblasten werden durch IL-5 indirekt beeinflusst, da IL-5 die Produktion von Transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1) durch Eosinophile stimuliert, was die Kollagenproduktion und Gewebefibrose fördern kann [14; 15]. Die Integrität der bronchialen Epithelbarriere wird von IL-5 direkt beeinflusst, durch die reduzierte Expression von Integrinen, Cadherinen und des EGFR, der für die epitheliale Reparatur entscheidend ist [7-9]. In Summe führt dies zu einem persistierenden epithelialen Schaden/Reparatur-Phänotyp und erhöhter Anfälligkeit des Epithels für weitere Schäden [7-9]. Zusätzlich fördert IL-5 die Proliferation und Aktivierung der glatten Atemwegsmuskulatur, was zu einer Zunahme der Muskelmasse und verstärkter Bronchokonstriktion beiträgt [14; 16]. Die Rolle von IL-5 geht so über die eosinophile Entzündung hinaus und umfasst auch die Förderung von Gewebeumbauprozessen (Remodeling), die zu irreversiblen strukturellen Veränderungen führen können [7; 16].

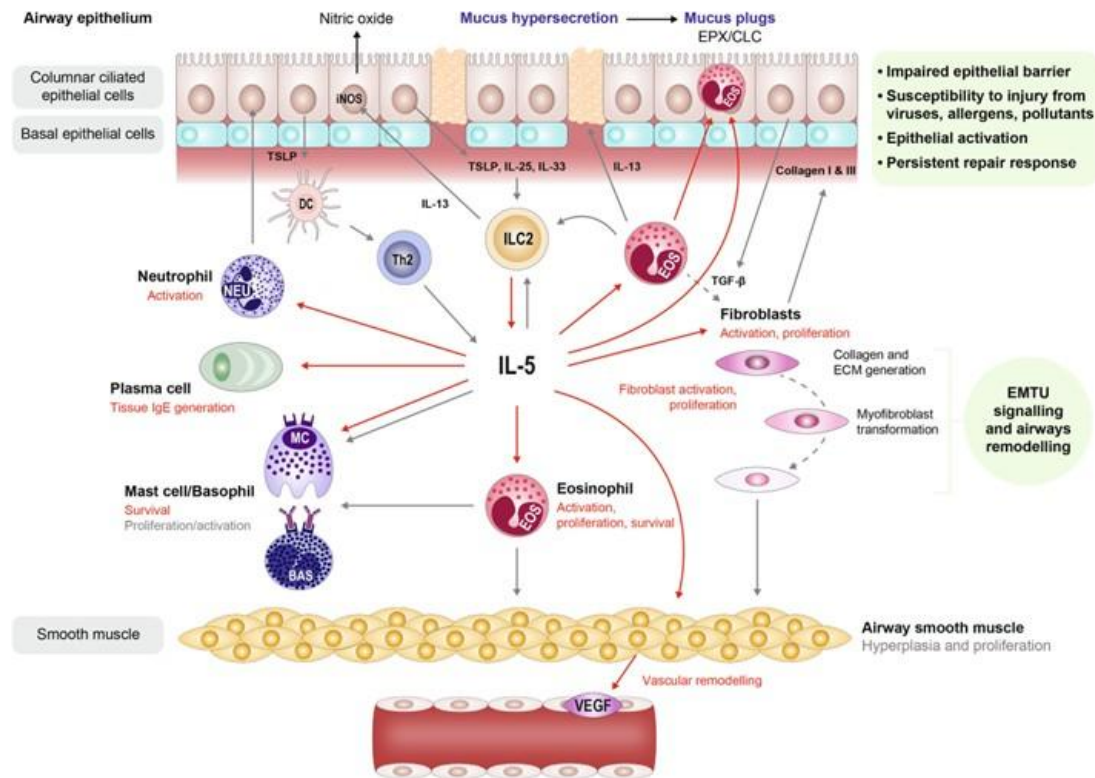


Abbildung 2-1: IL-5 ist an der Steuerung der vielfältigen Akteure der Typ-2-Entzündung essenziell beteiligt (Abbildung von Buchheit *et al.* [7])

Depemokimab blockiert spezifisch IL-5 und erreicht durch seine YTE-Modifikation eine verlängerte Halbwertszeit mit reduzierter Clearance

Durch die Blockade von IL-5 an seinen Rezeptorkomplex wird die Differenzierung und Aktivierung von Eosinophilen unterbunden, was zu einer Reduktion der eosinophilen Entzündung und des Gewebeumbaus führt [7; 9; 16]. Dies zeigt sich in einer Verminderung von Typ-2-Parametern wie der epithelialen Schädigung und der Fibrose, was die strukturelle Integrität des Gewebes verbessert und die Überrepräsentation von Eosinophilen, die typischerweise mit Typ-2-Entzündung assoziiert sind, reduziert [7; 15]. Dass IL-5-Inhibitoren patientenrelevante Outcomes verbessern, wie z.B. die Anzahl von Asthma-Exazerbationen pro Jahr, ist in vielen Studien bereits nachgewiesen worden und zeigt sich auch für Depemokimab [17-19].

Depemokimab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen IL-5 und verhindert damit die Bindung von IL-5 am Rezeptor-Komplex. Dies führte bereits nach 2 Wochen zu einer Reduktion der Anzahl zirkulierender eosinophiler Granulozyten um 80 %, die über das 6-monatige Dosierungsintervall bis Woche 52 anhielt [19]. Eine zentrale Anpassung bei Depemokimab besteht in der Implementierung einer YTE-Modifikation (eine dreifache Aminosäure-Mutation in der Fc-(Fragment crystallizable)-Region des Antikörpers), die seine Halbwertszeit signifikant verlängert [20]. Diese YTE-Modifikation verbessert die Bindung an den FcRn-Rezeptor (neonataler Fc-Rezeptor) und verringert somit die Clearance des Antikörpers. Ein vergleichbares Designprinzip wird bei dem RSV-Antikörper Nirsevimab

verwendet, der für Säuglinge eingesetzt wird und eine längere Halbwertszeit erzielt, um eine präventive Wirkung über eine gesamte Infektionssaison hinweg zu ermöglichen [21-23].

Depemokimab hat dieselbe Epitop-/Paratop-Interaktion wie Mepolizumab, jedoch mit erhöhter Bindungsaffinität zu zirkulierendem IL-5. Bei Depemokimab wurde durch die Anpassung des Moleküls die Bindungsaffinität zu IL-5 gezielt erhöht, was dessen Wirksamkeit optimiert. Depemokimab zeigt eine 26-fach höhere Potenz und eine 11-fach höhere Affinität zu IL-5 im Vergleich zu Mepolizumab, was *in vitro* zu einer 7,5–31,0-fachen Erhöhung der IL-5-Suppression führt [24]. Darüber hinaus wies Depemokimab in der Studie 205722 eine etwa 1,8-fach geringere Clearance-Rate auf und eine verbesserte Halbwertszeit von etwa 24 Tagen im Vergleich zu etwa 11 Tagen bei Mepolizumab [25].

Diese strukturellen Änderungen sind der Grund für die erhöhte Halbwertszeit und die geringere Clearance und ermöglichen ein Applikationsintervall von 26 Wochen. Damit unterscheidet sich Depemokimab von derzeit zugelassenen IL-5-Inhibitoren wie Mepolizumab, die ein kürzeres Dosierungsintervall von 4 Wochen erfordern, und anderen verfügbaren monoklonalen Antikörpern, die bei schwerem Asthma und nicht ausreichend kontrollierter CRSwNP in einem 2-8-wöchigen Intervall gegeben werden [26-30].

Depemokimab adressiert mit nur zwei Injektionen pro Jahr den therapeutischen Bedarf einer alltagsfreundlichen Therapieoption

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 Patienten berichtet, dass die regelmäßigen Injektionen mit Biologika ihnen ihre chronische Erkrankung wiederholt präsent machen und setzen die Biologika häufig ab [31]. Dahingegen bedeuten längere Applikationsintervalle, dass Injektionen seltener im Alltag anfallen, weniger in Reisezeiten stören (Lagerung, Flugreisen, Verlust usw.) und Patienten sich für bis zu sechs Monate nicht aktiv mit ihrer Erkrankung konfrontieren müssen. Zusätzlich geben die Patienten an, dass seltenere Injektionen ihnen einen Teil der emotionalen Belastung abnehmen könnten und unter diesen Umständen eher bereit wären, ein Biologikum zu verwenden [31]. Konkret wird eine Injektion alle 6 Monate im Rahmen eines regulären Check-Up als vorteilhaft beschrieben [31]. Ungefähr die Hälfte aller Asthma-Patienten, die mit Biologika starten, bleiben ihrer Verschreibung nicht durchgehend adhärent, was in schlechteren klinischen Outcomes mündet. [32]. Gleichzeitig zeigen Asthma-Patienten mit schlechteren Adhärenzmustern zu Biologika höhere Raten an Asthma-Exazerbationen und einen höheren Bedarf an oralen Kortikosteroiden [33]. Mit seiner hohen Wirksamkeit, sehr guten Verträglichkeit und nur zwei Injektionen pro Jahr bietet die Behandlung mit Depemokimab für Patienten einen Vorteil der die Therapietreue erhöhen kann, und dadurch das Problem suboptimaler klinischer Outcomes durch schwankende Therapieadhärenz adressiert [32; 33].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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 inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren Arzneimittel zur Asthma-Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist	Nein	12.02.2026	A
Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	Nein	12.02.2026	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die in Tabelle 2-3 aufgeführten Informationen stammen aus der Fachinformation von Depemokimab [34].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

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

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

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

Die allgemeinen Informationen zum Arzneimittel und die Beschreibung der Anwendungsgebiete wurden der Fachinformation und den Zulassungsunterlagen von Depemokimab entnommen.

Die Angaben zum Wirkmechanismus von Depemokimab wurden der Fachinformation, den Zulassungsunterlagen sowie entsprechender Fachliteratur entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in

Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Bachert, C., Hicks, A., Gane, S., Peters, A. T., Gevaert, P., Nash, S., Horowitz, J. E., Sacks, H. & Jacob-Nara, J. A. 2024. The interleukin-4/interleukin-13 pathway in type 2 inflammation in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Frontiers in immunology*, 15, 1356298.
2. Chovatiya, R., Hawkes, J. E., DiRuggiero, D., Pansch, L. A., Simcox, E. & Gonzalez, T. 2025. Type 2 Inflammation and Its Role in Dermatologic Diseases. *International journal of dermatology*, 64, 978–91.
3. Olsthoorn, S. E. M., van Krimpen, A., Hendriks, R. W. & Stadhouders, R. 2025. Chronic Inflammation in Asthma: Looking Beyond the Th2 Cell. *Immunological reviews*, 330, e70010.
4. Ma, J., Ma, Q., Yang, J., Liang, P., Zhou, J., Ma, J., Ma, F., Zhuan, B. & Zhou, W. 2025. The clinical and pathological histology efficacy of biological therapy for severe asthma with a phenotype of type 2 inflammation - systematic review. *Frontiers in immunology*, 16, 1531986.
5. Meng, J., Xiao, H., Xu, F., She, X., Liu, C. & Canonica, G. W. 2025. Systemic barrier dysfunction in type 2 inflammation diseases: perspective in the skin, airways, and gastrointestinal tract. *Immunologic research*, 73, 60.
6. Kokubo, K., Onodera, A., Kiuchi, M., Tsuji, K., Hirahara, K. & Nakayama, T. 2022. Conventional and pathogenic Th2 cells in inflammation, tissue repair, and fibrosis. *Frontiers in immunology*, 13, 945063.
7. Buchheit, K. M., Shaw, D., Chupp, G., Lehtimäki, L., Heffler, E., Finney-Hayward, T., Zangrilli, J., Kwiatek, J., Siddiqui, S., Roufosse, F., Thamboo, A., West, N., Vichiendilokkul, A., Hellings, P. W., Peters, A. & Howarth, P. H. 2024. Interleukin-5 as a pleiotropic cytokine orchestrating airway type 2 inflammation: Effects on and beyond eosinophils. *Allergy*, 79, 2662–79.
8. Barretto, K. T., Brockman-Schneider, R. A., Kuipers, I., Basnet, S., Bochkov, Y. A., Altman, M. C., Jarjour, N. N., Gern, J. E. & Esnault, S. 2020. Human airway epithelial cells express a functional IL-5 receptor. *Allergy*, 75, 2127–30.
9. Gevaert, P., Han, J. K., Smith, S. G., Sousa, A. R., Howarth, P. H., Yancey, S. W., Chan, R. & Bachert, C. 2022. The roles of eosinophils and interleukin-5 in the pathophysiology of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *International forum of allergy & rhinology*, 12, 1413–23.
10. Antosz, K., Batko, J., Błażejewska, M., Gawor, A., Słeziak, J. & Gomułka, K. 2024. Insight into IL-5 as a Potential Target for the Treatment of Allergic Diseases. *Biomedicines*, 12.

11. Pelaia, C., Pelaia, G., Maglio, A., Tinello, C., Gallelli, L., Lombardo, N., Terracciano, R. & Vatrella, A. 2023. Pathobiology of Type 2 Inflammation in Asthma and Nasal Polyposis. *Journal of clinical medicine*, 12.
12. Palacionyte, J., Januskevicius, A., Vasyle, E., Rimkunas, A., Miliauskas, S. & Malakauskas, K. 2024. Clinical Remission Criteria and Serum Levels of Type 2 Inflammation Mediators during 24 Weeks of Treatment with the Anti-IL-5 Drug Mepolizumab in Patients with T2-High Severe Asthma. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 14.
13. Bischoff, S. C., Brunner, T., De Weck, A. L. & Dahinden, C. A. 1990. Interleukin 5 modifies histamine release and leukotriene generation by human basophils in response to diverse agonists. *The Journal of experimental medicine*, 172, 1577–82.
14. Cho, J. Y., Miller, M., Baek, K. J., Han, J. W., Nayar, J., Lee, S. Y., McElwain, K., McElwain, S., Friedman, S. & Broide, D. H. 2004. Inhibition of airway remodeling in IL-5-deficient mice. *The Journal of clinical investigation*, 113, 551–60.
15. Flood-Page, P., Menzies-Gow, A., Phipps, S., Ying, S., Wangoo, A., Ludwig, M. S., Barnes, N., Robinson, D. & Kay, A. B. 2003. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *The Journal of clinical investigation*, 112, 1029–36.
16. Bajbouj, K., AbuJabal, R., Sahnoon, L., Olivenstein, R., Mahboub, B. & Hamid, Q. 2023. IL-5 receptor expression in lung fibroblasts: Potential role in airway remodeling in asthma. *Allergy*, 78, 882–5.
17. Bel, E. H., Wenzel, S. E., Thompson, P. J., Prazma, C. M., Keene, O. N., Yancey, S. W., Ortega, H. G. & Pavord, I. D. 2014. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *The New England journal of medicine*, 371, 1189–97.
18. Ortega, H. G., Liu, M. C., Pavord, I. D., Brusselle, G. G., FitzGerald, J. M., Chetta, A., Humbert, M., Katz, L. E., Keene, O. N., Yancey, S. W. & Chanez, P. 2014. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *The New England journal of medicine*, 371, 1198–207.
19. Jackson, D. J., Wechsler, M. E., Jackson, D. J., Bernstein, D., Korn, S., Pfeffer, P. E., Chen, R., Saito, J., de Luíz Martinez, G., Dymek, L., Jacques, L., Bird, N., Schalkwijk, S., Smith, D., Howarth, P. & Pavord, I. D. 2024. Twice-Yearly Depemokimab in Severe Asthma with an Eosinophilic Phenotype. *The New England journal of medicine*, 391, 2337–49.
20. Whelan, G., Vichiendilokkul, A., Howarth, P., Genofre, E., Smith, D. & Qin, Y. 2024. Impact of Half-life Extension Via YTE Modification on the Duration of Action, Efficacy, and Safety of Monoclonal Antibodies: A Systematic Literature Review. C34. *BIOLOGIC THERAPY IN THE FIGHT AGAINST ASTHMA AND ALLERGIC INFLAMMATION*.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

21. Brady, T., Cayatte, C., Roe, T. L., Speer, S. D., Ji, H., Machiesky, L., Zhang, T., Wilkins, D., Tuffy, K. M. & Kelly, E. J. 2023. Fc-mediated functions of nirsevimab complement direct respiratory syncytial virus neutralization but are not required for optimal prophylactic protection. *Frontiers in immunology*, 14, 1283120.
22. Robbie, G. J., Criste, R., Dall'acqua, W. F., Jensen, K., Patel, N. K., Losonsky, G. A. & Griffin, M. P. 2013. A novel investigational Fc-modified humanized monoclonal antibody, motavizumab-YTE, has an extended half-life in healthy adults. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 57, 6147–53.
23. Singh, D., Fuhr, R., Bird, N. P., Mole, S., Hardes, K., Man, Y. L., Cahn, A., Yancey, S. W. & Pouliquen, I. J. 2022. A Phase 1 study of the long-acting anti-IL-5 monoclonal antibody GSK3511294 in patients with asthma. *British journal of clinical pharmacology*, 88, 702–12.
24. Jackson, D., Bahra, P., Affleck, K., Zangrilli, J., Howarth, P., Finney-Hayward, T. & Singh, D. 2024. Enhanced in vitro potency of depemokimab for interleukin-5 inhibition versus mepolizumab. *European Respiratory Journal*, 64, OA3644.
25. ClinicalTrials.gov (CT) 2017. First Time in Human (FTIH) Study to Evaluate Safety, Tolerability, Immunogenicity, Pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamics (PD) of GSK3511294 Administered Subcutaneously (SC) in Subjects With Mild to Moderate Asthma. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03287310>.
26. AstraZeneca 2024. Fachinformation zu Fasenra ® 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Fasenra ® 30 mg Injektionslösung im Fertigpen - Stand der Information: Oktober 2024. <https://www.fachinfo.de/fi/detail/021907/fasenra-r-30-mg-injektionsloesung-in-einer-fertigspritze-fasenra-r-30-mg-injektionsloesung-im-fertigpen>.
27. GlaxoSmithKline 2024. Fachinformation zu Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen / Nucala 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Nucala 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze - Stand der Information: Juni 2024. <https://www.fachinfo.de/fi/detail/022573/nucala-100-mg-injektionsloesung-im-fertigpen-in-einer-fertigspritze-nucala-40-mg-injektionsloesung-in-einer-fertigspritze>.
28. Novartis Pharma 2025. Fachinformation zu Xolair ® 150 mg und 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / im Fertigpen - Stand der Information: Mai 2025.
29. Sanofi-Aventis 2025. Fachinformation zu Dupixent ® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Dupixent ® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen - Stand der Information: November 2025. <https://www.fachinfo.de/fi/detail/021745/dupixent-r-300-mg-injektionsloesung-in-einer-fertigspritze-dupixent-r-300-mg-injektionsloesung-im-fertigpen>.
30. Teva 2025. Fachinformation zu CINQAERO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand der Information: April 2025. <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/021256/cinquaero-10-mg-ml-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>.

31. Tal-Singer, R., Willard, K. S., Luttmann, M. A., Sprankle, M., Reynolds, J., Muerza Santos, I., Jaffee, H., Vichiendilokkul, A., Jacomelli, C., Novak, Š., Gascon Moreno, V. & Wise, R. A. 2025. Disease Impact and Perception of Biologics in Adults with Type 2 Inflammation Respiratory Disease: International Survey Results. *Patient Prefer Adherence*.
32. Kwiatek, J., Alfonso-Cristancho, R., Wang, J., Howarth, P., Karsanji, U., Hwee, J., Zhao, F., Smith, G., Geason, R. & Deb, A. 2025. Low Adherence to Current Biologic Therapies in Asthma: Insights From a Retrospective Cohort Analysis of Claims Data. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 155, AB439.
33. Kwiatek, J., Deb, A., Germain, G., Mahendran, M., Gravelle, P., Hilts, A., Ripley, S. & Laliberté, F. 2025. Real-World Persistence to Biologic Therapies and Its Impact on Outcomes in Patients With Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 211, A7147–A.
34. GlaxoSmithKline (GSK) 2026. Fachinformation EXDENSUR 100 mg Injektionslösung im Fertigpen/Fertigspritze: Februar 2026.