

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Depemokimab (Exdensur)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 3 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 plus einem weiteren Arzneimittel zur Asthma-Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	16
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	24
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	30
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	31
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	32
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	42
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	42
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	48
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	59
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	65
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	70
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	71
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	72
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	75
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	75
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	80
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	80
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	81
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	82
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	82
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	82
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	84
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	85

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	86
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	89

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	25
Tabelle 3-2: Herleitung der Zielpopulation von Depemokimab als Zusatztherapie zur Behandlung des schweren Asthmas mit Typ-2-Inflammation	26
Tabelle 3-3: Änderung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten 5 Jahre	29
Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	30
Tabelle 3-5: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-6: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-7: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	56
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	63
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	63
Tabelle 3-11: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	66
Tabelle 3-12: Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit Depemokimab	78
Tabelle 3-13: Zusammenfassung - Maßnahmen zur Risikominimierung	81
Tabelle 3-14: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	84
Tabelle 3-15: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	88

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Medikamentöses Stufenschema zur Asthmabehandlung bei Erwachsenen aus der nationalen Versorgungsleitlinie (2024) [1].....	18
Abbildung 3-2: Medikamentöses Stufenschema bei Kindern und Jugendlichen aus der nationalen Versorgungsleitlinie (2024) [1]	19

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
aHR	Adjustierter Hazard Ratio
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AVP	Apothekenverkaufspreis
BEC	Bluteosinophilenzahl
CRS	Chronische Rhinosinusitis
CRSsNP	Chronische Rhinosinusitis ohne Nasenpolypen
CRSwNP	Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen
CYP450	Cytochrom P450
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
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.
FB	Festbetrag
FDA	Food and Drug Association
FeNO	Fraktion des ausgeatmeten Stickstoffmonoxids
FEV ₁	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
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GSK	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
ICD-10	International Classification of Diseases-10
ICS	Inhalative Kortikosteroide

Abkürzung	Bedeutung
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
IU	International Unit
LABA	Long-acting beta-2 agonist (langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum)
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist (langwirksames Anticholinergikum)
LPFV	Last Patient first visit
LPI	Last patient in
LTRA	Leukotrien-Rezeptor-Antagonist
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie 2024
OCS	Orale Kortikosteroide
PSUR	Periodic Safety Update Report
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomized Controlled Trial
RKI	Robert-Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
SABA	Short-acting beta-2 agonist (kurzwirksames Beta-2-Sympathomimetikum)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
SoC	Standardtherapie
UE	unerwünschten Ereignissen
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
ZI	Zentralinstituts für die Kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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

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

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

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

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

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

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

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

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Depemokimab als zusätzliche Erhaltungstherapie zur Behandlung von Jugendlichen¹ im Alter von 12 bis 17 Jahren mit

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.

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, lautet:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- hochdosiertes ICS und langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA) und ggf. langwirksame Anticholinergika (LAMA)
- hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab oder Dupilumab, *und*
- 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 Erhaltungstherapie zur Behandlung von Erwachsenen 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, lautet:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- hochdosiertes ICS und LABA und LAMA
- hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, und
- hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab oder Reslizumab oder Benralizumab oder Dupilumab [1].

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein erstes Beratungsgespräch zur Beratungsanforderung 2020-B-108 gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand am 09. Juli 2020 statt [2]. Die in diesem Gespräch vom G-BA empfohlene zVT wurde in einem zweiten Beratungsgespräch zur Beratungsanforderung 2024-B-308 am 26. Februar 2025 gemäß § 8 Abs. 1 der AM-NutzenV ergänzt [1].

Zur Ableitung des medizinischen Nutzens werden die beiden zeitgleich durchgeführten, randomisierten, klinischen Studien (Randomized Clinical Trial, RCT) SWIFT-1 und SWIFT-2 in einer Meta-Analyse genutzt (siehe Modul 4A). In beiden RCT findet ein Vergleich von

Depemokimab als Zusatztherapie zum aktuellen Therapiestandard (SoC) gegen Placebo zusätzlich zu 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 oralen Kortikosteroiden, Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten (LTRA) oder eine spezifische Immuntherapie. Auch die Notfallmedikation mit Albuterol/Salbutamol und oralen Kortikosteroiden (OCS) stand patientenindividuell zur Verfügung. Andere Biologika waren innerhalb der beiden Studien nicht erlaubt.

Die Nationale Versorgungsleitlinie Asthma (NVL) und der GINA-Report bestätigen die klinische Relevanz und Praxisnähe des bereitgestellten SoC. Die inhalative Therapie mit ICS in Kombination mit LABA wird sowohl in der NVL als auch im GINA-Report als essenziell hervorgehoben. Diese Kombination reduziert nicht nur signifikant das Risiko schwerer Exazerbationen, sondern verbessert auch die Asthmakontrolle und die Lebensqualität der Patienten. Der GINA-Report betont, dass ICS in Kombination mit LABA nicht nur Symptome lindert, sondern auch die zugrunde liegende Entzündung bekämpft, was entscheidend für die langfristige Kontrolle der Erkrankung ist. Die NVL ergänzt, dass diese Kombinationstherapie insbesondere in höheren Dosierungen eine effektive Eskalationsstrategie darstellt, wenn die Kontrolle mit niedrigeren Dosierungen nicht ausreicht.

LAMA stellen in begründeten Einzelfällen eine weitere wichtige Option dar, insbesondere bei Patienten, deren Asthma trotz ICS-LABA-Kombination nicht ausreichend kontrolliert ist. Die Hinzunahme von LAMA kann die Lungenfunktion verbessern und das Risiko von Exazerbationen weiter reduzieren. Beide Leitlinien empfehlen LAMA als Add-on-Therapie in solchen Fällen, was die Bedeutung dieser inhalativen Option für die Behandlung von schwerem Asthma unterstreicht.

OCS werden bei schweren Asthmaanfällen empfohlen, insbesondere wenn die Therapie mit kurzwirksamen Bronchodilatoren wie Salbutamol nicht ausreichend wirksam ist. Die kurzzeitige Anwendung von OCS wird als wichtige Ergänzung in der Notfallbehandlung angesehen, während die Langzeitanwendung nur in Ausnahmefällen noch empfohlen wird.

Die Ergebnisse der SWIFT Studien zeigen die hohe Wirksamkeit und Sicherheit von Depemokimab für eine breite Patientenpopulation mit schwerem Asthma. Die Studien liefern 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 aus SWIFT-1 und SWIFT-2 sind daher von großer Bedeutung, um die Rolle von Depemokimab als innovative Zusatztherapie zu bewerten und die Versorgung von Patienten mit Asthma weiter zu verbessern.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige

Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Bestimmung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie stammt aus der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch des G-BA vom 09. Juli 2020 [2]. Diese wurde ergänzt durch die finale Niederschrift zum Beratungsgespräch des G-BA vom 26. Februar 2025 [1].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-308.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-108.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

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

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.

Schweres Asthma ist eine lebenslang progrediente Erkrankung

Asthma ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Atemwege, die durch eine Überempfindlichkeit und/oder reversible Obstruktion der Bronchien charakterisiert ist [1-3]. Bei Patienten äußert sich Asthma in Form von Symptomen wie Luftnot, Brustenge, Husten und einem pfeifenden Geräusch beim Ausatmen (Giemen) [1-3]. Sowohl die Symptome als auch die Obstruktion sind zeitlich und in ihrer Intensität variabel [1-3]. In der Regel werden sie durch Faktoren wie körperliche Anstrengung, Allergene oder andere Reizfaktoren, Wetterveränderungen oder virale Infekte ausgelöst [1-3]. 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 [1-3]. Eine Möglichkeit zur Heilung besteht derzeit nicht [1-3]. 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 [2; 4].

Das Biologikum Depemokimab bietet als ultra-lang wirksamer Interleukin (IL)-5 Inhibitor eine Behandlungsoption, die mit nur zwei Injektionen pro Jahr einen minimalen Behandlungsaufwand für die Patienten bedeutet, eine dauerhafte Unterdrückung der zugrunde liegenden Entzündung bewirkt, sehr gute Verträglichkeit bietet, und damit eine im Vergleich zu kurzwirksamen Biologika verbesserte Adhärenz mit langfristigen Therapieerfolgen erreichen kann.

Schweres Asthma wird anhand einer mangelnden Symptomkontrolle trotz adäquater Medikation definiert

Die Diagnose „Asthma“ basiert auf der kombinierten Erfassung von Komorbiditäten, Symptomen und klinischen Tests zum Nachweis einer Reversibilität der Obstruktion, Überempfindlichkeit der Atemwege und dem Ansprechen der Beschwerden auf eine typische Asthmatherapie [1-3]. Ein positiver Test auf Reversibilität, bei dem sich die Einsekundenkapazität (FEV_1) durch ein bronchienerweiterndes Medikament verbessert, in Verbindung mit typischer Asthma-Symptomatik, stellt eine sichere Diagnosestellung dar, aber auch bei fehlender Reversibilität können andere Anzeichen wie erhöhte Typ-2-Biomarker oder Ansprechen der Symptome auf ICS-Therapie die Diagnose unterstützen [2].

Die weiterführende Diagnose „Schweres Asthma“ wird gestellt, wenn der Patient trotz korrekter Inhalationstechnik und obwohl er sich an das verordnete, bereits intensivierte Behandlungsregime hält, keine Symptomkontrolle erreicht [1; 3; 5]. Nach der 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: $FEV_1 < 80 \%$ 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 [1].

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 (Stufe 5 im medikamentösen Stufenschema Abbildung 3-2) [1].

Es existieren mehrere etablierte Biomarker zur Bestimmung einer Typ-2-Inflammation

Asthma ist eine heterogene Erkrankung, der unterschiedliche Krankheitsprozesse zu Grunde liegen können [3]. Patienten mit schwerem Asthma haben in bis zu drei von vier Fällen den Phänotyp einer Typ-2-Inflammation und somit ein Typ-2-Asthma [2; 3; 6; 7]. Zur Erstellung der Differenzialdiagnose Typ-2-Asthma wird der Wert der Fraktion des exhalierten Stickstoffmonoxids (FeNO-Wert) oder die Bluteosinophilenzahl (BEC) bestimmt [2; 3]. Hat ein Patient trotz der Einnahme von hochdosierten inhalativen oder täglichen systemischen Kortikosteroiden einen erhöhten FeNO-Wert (≥ 20 ppb) und/oder eine erhöhte BEC ($\geq 150 / \mu L$) ist dies ein Hinweis für eine Typ-2-Inflammation als Ursache für das schwere Asthma [2; 3]. Weitere Hinweise für ein Typ-2-Asthma sind eosinophile Zellen im Sputum (Konzentration $\geq 2 \%$) und ein allergisches Asthma [3]. Da OCS die Expression dieser

Biomarker unterdrücken können, sollten diese Tests vor der Einnahme von OCS oder ein bis zwei Wochen nach der letzten OCS-Dosis erfolgen [3].

IL-5 steuert eine Vielzahl an Prozessen bei der Typ-2-Inflammation

Eine Typ-2-Inflammation wird, neben anderen Zytokinen (IL-4 und IL-13), über das Zytokin IL-5 gesteuert [3]. IL-5 ist ein wesentlicher Treiber der Typ-2-Inflammation, der nicht nur bei Asthma, sondern auch bei der chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) eine Rolle spielt, indem es die eosinophile Entzündung und die Umstrukturierung des Gewebes in den oberen Atemwegen fördert [8]. Der Einfluss von IL-5 auf die Typ-2-Inflammation bei Asthma ist über ein breites Spektrum an Schweregraden belegt [9]. 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 [10]. 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 [10-12]. 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 [10; 13-15].

Die Inhibition von IL-5 unterstützt auf direktem und indirektem Wege die Wiederherstellung eines normalen Epithels in den oberen und unteren Atemwegen [10]. Die Reduktion der epithelialen Schäden, ebenso wie Reduktion der Verdickung der Subbasalmembran und der glatten Muskelschichtdicke korrelieren positiv mit den Parametern zur Lungenfunktion, und sind verbunden mit klinisch beobachtbaren, positiven Entwicklungen für den Patienten [3; 16]. Über den Einfluss, den die Inhibition von IL-5 auf verschiedene Entzündungsbiomarker hat, konnte gezeigt werden, dass multiple Effekte auf die Typ-2-Inflammation vorliegen, die nicht allein über den Einfluss auf eosinophile Granulozyten erklärt werden können [10].

Mit Typ-2-Inflammation assoziierte Komorbiditäten und Asthma beeinflussen sich gegenseitig in ihrer Schwere

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, wie beispielsweise die chronische Rhinosinusitis (CRS) [1-3]. CRS ist die häufigste Komorbidität bei Asthma und betrifft etwa ein Viertel bis die Hälfte (22 bis 45 %) aller Asthmapatienten [17; 18]. Beiden Krankheiten, Asthma und CRSwNP, liegt häufig eine Typ-2-Inflammation zugrunde, und bei beiden Krankheiten weisen Patienten erhöhte Werte des Zytokins IL-5 auf [19; 20]. Schwere Asthmaverlaufsformen und rezidivierende Exazerbationen treten bei vorhandener CRSwNP-Komorbidität häufiger auf [1; 3; 17; 21-23]. CRSwNP-Patienten mit Asthma als Komorbidität haben häufig eine schlechte Symptomkontrolle, müssen OCS als Bedarfstherapie nehmen, und sie haben ein höheres Risiko, nach erfolgtem chirurgischem Eingriff zur Entfernung der nasalen Polypen Revisionsoperationen zu benötigen [24]. Asthma und CRSwNP stehen damit in einer bidirektionalen Beziehung [23]. 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 [3; 18].

Kontinuierliche Entzündungskontrolle ist, gemäß Leitlinie, ein wichtiges Therapieziel zur Verbesserung der Symptomatik

Tritt eine akute Exazerbation bei einem Patienten auf, begünstigt das den Prozess des Airway Remodeling, gleichzeitig begünstigt das Airway Remodeling die Überempfindlichkeit auf entzündliche Reize [25-27]. Airway Remodeling und die chronische Entzündung werden als parallel ablaufende, sich gegenseitig verstärkende Prozesse verstanden [25; 27]. Die entzündliche Komponente von Asthma besteht allerdings nicht nur aus einer erhöhten Erregbarkeit, sondern auch aus einer verminderten Fähigkeit bestehende Inflammation einzudämmen [28]. Für gegen die Typ-2-Inflammation agierende IL-5 Antikörper konnte gezeigt werden, dass sie das Airway Remodeling bei Asthmapatienten verlangsamen können [29]. 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 [3; 4; 30]. Zur rechtzeitigen Anwendung von Biologika ist Depemokimab hier eine wichtige Therapieoption mit dem Ziel die Wirkung des Entzündungsmediator IL-5 zu minimieren und gleichzeitig den Bedarf anwenderfreundlicher Dosierungsintervallen zu decken.

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Patientenpopulation des vorliegenden Modul 3A entspricht der Zielpopulation gemäß Fachinformation 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 Größe der Zielpopulation wird in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 hergeleitet.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

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

Schweres Asthma ist gemäß NVL definiert ab Behandlungsstufe 4

Die nationalen sowie internationalen Leitlinien zur Behandlung von Asthma sehen eine Therapie nach Stufenschema vor [1-3]. Im Folgenden wird sich hauptsächlich an den Behandlungsempfehlungen der aktuellen NVL orientiert (Abbildung 3-1), da sich diese auf die deutsche Versorgung konzentriert [1].

Das Anwendungsgebiet von Depemokimab umfasst Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch die Anzahl der Eosinophilen im Blut, deren Asthma trotz hochdosierter ICS mit einem weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie unkontrolliert ist. Dieses Anwendungsgebiet bezieht erwachsene Patienten sowie Kinder und Jugendliche ab Stufe 5 mit ein (Abbildung 3-1 und Abbildung 3-2), weshalb im Folgenden nur auf diese Behandlungsstufen eingegangen wird.

Erwachsene: Primäre Intensivierung der Therapie mit ICS

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 Langzeittherapie [1-3]:

- LABA oder LAMA, oder
- LABA und LAMA, oder
- LABA und LTRA.

Als Bedarfstherapie wird ein kurzwirksames Beta-2-Sympathomimetikum (SABA) oder eine Fixkombination aus ICS und Formoterol empfohlen [1].

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 [1-3]. 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 (Abbildung 3-1) [1-3].

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

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

¹ Fixkombination (ICS niedrigdosiert + Formoterol) bedarfsorientiert in Stufe 1 und 2 nicht zugelassen. (Stand: Juli 2024)

² aus der Gruppe der LAMA ist Tiotropium als Monopräparat für die Behandlung des Asthmas zugelassen (Stand: Juli 2024)

³ Tezepelumab (Biologika-Klasse: Anti-TSLP) als weiterer Antikörper zugelassen; Langzeitdaten insbesondere zur Sicherheit stehen noch aus (Stand: Juli 2024)

⁴ Siehe Empfehlung 4-34 bzw. wenn ein entsprechender frustraner Therapieversuch dokumentiert ist.

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

Abbildung 3-1: Medikamentöses Stufenschema zur Asthmabehandlung bei Erwachsenen aus der nationalen Versorgungsleitlinie (2024) [1].

Kinder und Jugendliche: Die Kombination von Wirkstoffklassen steht im Fokus

Bei Kindern wird eine dauerhafte Therapie mit hochdosiertem ICS aufgrund potentieller, das Wachstum verlangsamenden Nebenwirkungen möglichst vermieden [2; 31]. 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 (Abbildung 3-2) [1-3]. Allerdings wird bei Kindern und Jugendlichen nach einer Warnung durch die Food and Drug Association (FDA) die Verwendung von LTRA aufgrund möglicher neurologischer Nebenwirkungen kritisch betrachtet, und ist nur für maximal mittelgradiges Asthma zugelassen [1; 32].

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

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

¹ Fixkombination (ICS niedrigdosiert + Formoterol) bedarfsorientiert in Stufe 1 und 2 nicht zugelassen (Stand: Juli 2024)

² Montelukast (aus der Gruppe der LTRA) als Add-on-Therapie für schweres persistierendes Asthma in allen Altersstufen (Stufe 5) nicht zugelassen (Stand: Juli 2024)

³ aus der Gruppe der LAMA ist Tiotropium und aus der Gruppe der Anti-IgE-Antikörper ist Omalizumab für die Behandlung des Asthmas ab 6 Jahren zugelassen (Stand: Juli 2023). Aus der Gruppe der Anti-IL-4-R-Antikörper ist Dupilumab ab 6 Jahren und aus der Gruppe der Anti-IL-5-Antikörper ist Mepolizumab für die Behandlung des Asthmas ab 6 Jahren zugelassen (Stand: Juli 2024)

⁴ Dupilumab ist für Kinder von 6-11 Jahren in begründeten Fällen auch als Add-on-Therapie bereits in Stufe 4 (ICS mitteldosiert) möglich (Stand Juli 2024)

⁵ Tezepelumab (Biologika-Klasse: Anti-TSLP) ist als weiterer Antikörper für die Behandlung des Asthmas ab 12 Jahren zugelassen; Langzeitdaten insbesondere zur Sicherheit stehen noch aus (Stand: Juli 2024)

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

Abbildung 3-2: Medikamentöses Stufenschema bei Kindern und Jugendlichen aus der nationalen Versorgungsleitlinie (2024) [1]

Die Leitlinien betonen, dass bei Kindern und Jugendlichen vor einer Eskalation zur Therapiestufe 5 eine gründliche Reevaluation der Diagnose erfolgen sollte [2]. 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 (Abbildung 3-2) [1-3]. 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 [1-3]. OCS sind nur in begründeten Fällen in Stufe 6 vorgesehen (Abbildung 3-2) [1; 2].

Hochdosierte ICS bieten nur wenig höheren Nutzen bei gleichzeitig mehr Nebenwirkungen

Insbesondere 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) [33-37]. Auch wenn die Anwendung von Kortikosteroiden als ICS grundsätzlich mit einem geringeren Risiko für systemische Nebenwirkungen einhergeht als für OCS, bleibt ein Restrisiko unter ICS-Behandlung bestehen [34; 35]. In einem systematischen Review zu verschiedenen Applikationsformen und Indikationen für Kortikosteroide ist das Risiko für eine Nebenniereninsuffizienz unter Behandlung mit ICS jeglicher Dosierung bei Asthma mit 6,8 % beschrieben worden [35]. Unter den Patienten, die mit hochdosierten ICS behandelt wurden, lag dieses Risiko bei 18,5 % [35]. Die Dose-Response-Kurven für die Wirksamkeit und die systemischen Nebenwirkungen von ICS verhalten sich zudem unterschiedlich [34]. Die Wirksamkeit von ICS erreicht bereits deutlich unter den zugelassenen Höchstdosen annähernd ihr Maximum [34]. Dagegen steigt das Risiko für Nebenwirkungen unter ICS kontinuierlich mit der Dosierung und unterliegt keinem Plateau-Effekt innerhalb der zugelassenen Dosierungen [34]. 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 [38]. Die Möglichkeit der ICS-Dosisreduktion unter Therapie mit einem Biologikum wurde 2024 in die NVL aufgenommen und stimmt mit den Empfehlungen des internationale GINA-Reports 2025 überein [1; 3]. Diese Anpassung ist mit Blick auf die Sicherheit der Patienten von hoher Bedeutung.

Die Wirksamkeit von Inhalativa ist grundlegend von der Inhalationstechnik und Adhärenz abhängig

Eine der Hauptursachen für unkontrolliertes Asthma ist eine fehlerhafte Inhalationstechnik sowie unzureichende Therapieadhärenz [39]. Fehlerhafte Inhalationstechniken können durch Missverständnisse über die Anwendung oder durch Vergesslichkeit und einen hektischen Lebensstil entstehen [39]. Zudem zeigt sich, dass viele Patienten ihre Medikamente nur während symptomatischer Phasen einnehmen, anstatt eine regelmäßige präventive Therapie zu verfolgen [39]. 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 [39].

Biologika bieten eine Möglichkeit, in der Kontrolle der Typ-2-Inflammation zu unterstützen, ohne tägliche Dosierungsintervalle aufzulasten. Depemokimab bewirkt schon zwei Wochen nach einer einmaligen Injektion eine Reduktion der BEC um 80 %, die über die 6-monatigen Dosierungsintervalle anhält [40]. Die dauerhafte Unterdrückung der Entzündung ist damit mit nur zwei Injektionen pro Jahr und geringem Behandlungsaufwand für den Patienten erreichbar. Die Wirkung von Depemokimab ist nicht durch eine schwankende Adhärenz des Patienten zwischen den Injektionen gefährdet.

Die Wahl des Biologikums erfordert sowohl die klinische als auch die Patientenperspektive

Ist ein Biologikum zur Behandlung angezeigt, spielen eine Vielzahl an Aspekten bei der Wahl des optimalen Therapeutikums eine Rolle. Um ein möglichst wirksames Medikament auszuwählen, sind die dem schweren Asthma zugrundeliegenden Prozesse, wie beispielsweise eine Typ-2-Inflammation, zu identifizieren und Komorbiditäten zu berücksichtigen [1; 41]. Es ist allerdings auch wichtig, dass das Medikament nicht nur wirksam ist, sondern auch korrekt und dauerhaft vom Patienten verwendet wird. Die Therapieziele bei schwerem Asthma wie eine gute Symptomkontrolle, Reduzierung von Exazerbationen und Unterdrückung der Entzündung setzen alle eine kontinuierliche Adhärenz durch den Patienten voraus [1-4]. Die Therapie sollte eine möglichst geringe zusätzliche Belastung für den Patienten darstellen [41].

Autonomie ist ein wichtiger Faktor in der erfolgreichen Therapie von schwerem Asthma

Zu einer erfolgreichen Behandlung nach Stufenschema wird eine gemeinsame Therapieentscheidung empfohlen, um der Selbstbestimmung der Patienten gerecht zu werden, was als Folge positive Auswirkungen auf die Therapieadhärenz haben kann [1; 42-45]. Patienten, die für die Behandlung mit einem Biologikum in Frage kommen, sollten auch bei der Wahl des Biologikums ein Mitspracherecht haben, um das Medikament wählen zu können, dessen Dosierungsintervall und Verabreichung zum ihrem Lebensstil passt [41]. Biologika mit weniger häufigeren Dosierungen weisen dabei eine bessere Adhärenz auf und werden von Patienten mit schwerem Asthma bevorzugt [46; 47]. Besonders junge Erwachsene ab 18 Jahren zeigen oft eine schlechtere Therapietreue, was mit unregelmäßigen Lebenssituationen in dieser Übergangsphase zusammenhängen kann [48]. Bei der Behandlung von Jugendlichen ist eine individuell auf den Jugendlichen abgestimmte Therapie wichtig, die passend zu seiner Entwicklungsphase der Adoleszenz seinem Wunsch nach Autonomie nachkommt [3]. Ein anwendungsfreundliches und selbst zu verabreichendes Biologikum spielt in der Behandlung eine wichtige Rolle, da es die Abwesenheit in der Schule aufgrund von Arztbesuchen vermindern kann [49].

Das Biologikum Depemokimab mit nur zwei Injektionen pro Jahr, seiner nachgewiesenen hohen Wirksamkeit und Verträglichkeit hat hier das Potential, die Selbstständigkeit und Therapieadhärenz von Asthmapatienten zu verbessern und Alltagseinschränkungen durch die Therapie zu vermindern.

Frühzeitige Therapie ist wichtig, um Airway Remodeling zu minimieren

Biologika werden gemäß den aktuell gültigen Leitlinien erst nach Ausschöpfung maximaler inhalativer Therapie empfohlen [1; 3]. Bisherige Erkenntnisse lassen jedoch die Vermutungen zu, dass eine Gabe von Biologika bei moderatem oder moderatem bis schwerem Asthma das Potential hat, der Verminderung der Lungenfunktion vorzubeugen und Airway Remodeling frühzeitig zu verhindern [50]. Obwohl die Verwendung von Biologika bei Kindern erst in Stufe 6 des Stufenschemas empfohlen wird, werden aktuell Studien durchgeführt, die eine frühzeitigere Biologikabgabe auch bei Kindern untersuchen, um eine Progression zu chronischem Asthma vorzubeugen [10; 51]. Ein früherer Therapiestart, der die Inflammation der Atemwege unterdrückt und das Airway Remodeling verhindert, könnte einer Verschlechterung der Atemfunktion vorbeugen und somit die Prognose für Atemwegserkrankungen im Erwachsenenalter verbessern [10; 52].

Bisher zugelassene Biologika erfordern häufige subkutane Injektionen

Bisher auf dem Markt verfügbare Biologika 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 [53]. 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 [54-58]. 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) [54; 59; 60].

Der zur Therapie von schwerem allergischem Asthma bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren zugelassene monoklonale Antikörper Omalizumab (Xolair®) bindet an das menschliche Immunglobulin E (IgE), wodurch die Menge an freiem IgE reduziert wird, das zum Auslösen der allergischen Kaskade benötigt wird [61]. Die Therapie mit Omalizumab erfordert eine variable und komplexe Dosisberechnung abhängig von Körpergewicht und IgE-Wert [61]. Der Dosieralgorithmus dieses Medikaments umfasst eine Verabreichung von ein bis vier subkutanen Injektionen in einem zwei- bis vierwöchentlichen Rhythmus, wodurch diese Therapie das Potential zu besonders großen injektionsbedingten Unannehmlichkeiten für den Patienten birgt.

Die monoklonalen Antikörper Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab sind zugelassen zur Behandlung von schwerem eosinophilen Asthma [62-64]. Alle drei Biologika binden an IL-5 oder dessen Rezeptor, die eine Schlüsselrolle bei der Typ-2-Inflammation und der Rekrutierung und Aktivierung von Eosinophilen spielen (siehe Abschnitt 3.2.1). Mepolizumab ist als einziges dieser drei Biologika auch für die Asthmatherapie von Kindern ab 6 Jahren zugelassen. Die Verabreichung dieser gegen IL-5 gerichteten Antikörper erfolgt alle vier Wochen über eine subkutane Injektion oder intravenös im Falle von Reslizumab. Das Dosierschema von Benralizumab sieht nach mehreren vierwöchigen Initialdosen später eine achtwöchige Verabreichung vor.

Das Biologikum Dupilumab ist indiziert zur Behandlung von schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren. Es ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an IL-4R α bindet, den IL-4/IL-13-Signalweg hemmt und damit die IgE-Synthese vermindert. Seine initiale Dosierung beinhaltet zwei subkutane Injektionen, mit anschließend zweiwöchentlicher Verabreichung.

Patienten wünschen sich wenig belastende, anwenderfreundliche, selten zu applizierende Biologika, die den Fokus weg von ihrer Erkrankung ziehen

Patienten berichteten in einer von GSK durchgeführten Marktforschung, dass sie sich nach dem langen Leidensweg bis zur Diagnose und optimalen Therapie/Symptomkontrolle wünschen, dass ihre Erkrankung sowie das Management weiter “in den Hintergrund rückt” [65]. Ein längeres Dosierintervall von sechs Monaten würde von 79 % der Patienten bevorzugt werden [65]. Dieser Wunsch von Betroffenen mit schwerem Asthma wurde von Patientenorganisationen bestätigt. Auch privates und berufliches Reisen würde durch die seltenere Verabreichung deutlich vereinfacht, da nicht die vorschriftsgemäße Kühlung eines kürzer wirksamen Biologikums sichergestellt werden müsste. 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.

Depemokimab deckt den therapeutischen Bedarf nach einem alltagsfreundlichen Biologikum mit nur zwei Injektionen pro Jahr, bei hoher Wirksamkeit und sehr guter Verträglichkeit

Depemokimab deckt den therapeutischen Bedarf, da es als IL-5-Antagonist gezielt eines der Hauptzytokine der Typ-2-Inflammation anspricht. Durch die verlängerte pharmakokinetische Halbwertszeit und die verringerte Clearance benötigt Depemokimab nur zwei Injektionen pro Jahr, was eine anwenderfreundliche Behandlungsoption mit Biologika darstellt. Es ist zu erwarten, dass sich die zwei Mal jährliche Gabe von Depemokimab mit den erläuterten Vorteilen positiv auf die Therapiezufriedenheit und -adhärenz von Patienten auswirkt [66]. Ungefähr die Hälfte aller Patienten, die mit Biologika in der Asthmatherapie starten, bleiben ihrer Verschreibung nicht durchgehend adhären, was in schlechteren klinischen Outcomes mündet [55]. Die pharmakologischen Eigenschaften von Depemokimab eröffnen eine Möglichkeit, um bestimmte Elemente einer schlechten Adhärenz zu adressieren, und auch diese Patienten auf dem Weg zu einer guten Asthmakontrolle 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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an.

Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Für das Anwendungsgebiet „Zusatztherapie zur Behandlung des schweren Asthmas“ liegen bereits eine Vielzahl von Beschlüssen zu verschiedenen Substanzen vor [67-71]. Die hier herangezogenen Angaben zur Inzidenz und Prävalenz des Asthma bronchiale (ICD-10 Ziffer: J45) in Deutschland orientieren sich an der aktuellsten Herleitung aus dem Nutzenbewertungsverfahren von Tezepelumab aus dem Jahr 2022 (Vorgangsnummer: 2022-11-15-D-882; Beschlussfassung: 23.05.2023) [72].

Prävalenz von Asthma bronchiale

Gemäß der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) lag die 12-Monats-Prävalenz von Asthma in der Altersgruppe 0 bis 17 Jahre bei 3,5 %. Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Altersgruppen wurde eine 12-Monats-Prävalenz von 5,1 % für die Altersgruppe 11 bis 13 Jahre und 4,2 % für die Altersgruppe 14 bis 17 Jahre berichtet [73].

Für Erwachsene wurde für die Untergrenze die Nationale Kohorte (NAKO) Gesundheitsstudie herangezogen. Dabei handelt es sich um ist eine bundesweite, bevölkerungsbezogene Kohortenstudie aus dem Jahr 2020 mit Daten von 18 Studienzentren und insgesamt 101.723 Personen [74]. Gemäß dieser Studie waren in den letzten 12 Monaten des Beobachtungszeitraums 4,1 % der Patienten wegen Asthma in ärztlicher Behandlung.

Für die Obergrenze wurde für Erwachsene die Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA) verwendet. Dabei handelt es sich um eine bundesweite Querschnittbefragung der in Deutschland lebenden Bevölkerung, die im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit regelmäßig vom RKI durchgeführt wird [75]. Für den Zeitraum 2019/2020 gaben 8,0 % der Erwachsenen eine Asthma-Erkrankung in den letzten zwölf Monaten an.

Inzidenz von Asthma bronchiale

Gemäß einer Studie des Zentralinstituts für die Kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland (Zi) aus dem Jahr 2018 auf Basis von Versorgungsdaten aller im Zeitraum 2009 bis 2016 gesetzlich Versicherten beträgt die Inzidenz des Asthma 6,2 Neuerkrankungen je 1.000 Personenjahre [76].

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an.

Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Depemokimab als Zusatztherapie zur Behandlung von Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 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	2.412 – 2.591	2.124 – 2.281
Depemokimab als Zusatztherapie zur Behandlung von Erwachsenen 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	32.598 – 68.316	28.696 – 60.137
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle

hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

In Tabelle 3-2 ist die Herleitung der Zielpopulation von Depemokimab als zusätzliche Erhaltungstherapie zur Behandlung des schweren Asthmas 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, dargestellt. Die Kalkulation ist ebenfalls in der Excel zur Berechnung der Patientenzahlen aufgeführt [77].

Tabelle 3-2: Herleitung der Zielpopulation von Depemokimab als Zusatztherapie zur Behandlung des schweren Asthmas mit Typ-2-Inflammation

Bezugsjahr 2024	Anteil (%)	Anzahl (n)	Anteil (%)	Anzahl (n)
	Jugendliche (12 – 17 Jahre)		Erwachsene (≥ 18 Jahre)	
Bevölkerung in Deutschland		4.730.100		70.139.900
12 – 13 Jahre		1.565.700		
14 – 17 Jahre		3.164.400		
Schritt 1: Patienten mit Asthma bronchiale			4,10 % – 8,00 %	2.875.736 – 5.611.192
12 – 13 Jahre	5,10 %	79.851		
14 – 17 Jahre	4,20 %	132.905		
Gesamt		212.756		
Schritt 2: Patienten mit schwerem Asthma	8,10 % – 8,70 %	17.234 – 18.510	8,10 % – 8,70 %	232.935 – 488.174
Schritt 3: Patienten mit schwerem Asthma und Typ-2-Inflammation	71,40 %	12.305 – 13.216	71,40 %	166.313 – 348.550
Patienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma und Typ-2-Inflammation	19,60 %	2.412 – 2.591	19,60 %	32.598 – 68.316
Schritt 5: GKV-versicherte Patienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma und Typ-2-Inflammation	88,03 %	2.124 – 2.281	88,03 %	28.696 – 60.137
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quellen: [73-75; 77-82]				

Zu Schritt 1

Gemäß dem statistischen Bundesamt lebten im Jahr 2024 insgesamt 4.730.100 Jugendliche im Alter zwischen 12 und 17 Jahre in Deutschland; davon entfielen 1.565.700 Jugendliche auf die Altersgruppe 12 bis 13 Jahre und 3.164.400 Jugendliche auf die Altersgruppe 14 bis 17 Jahre [79]. Unter Verwendung der Prävalenzangaben der KiGGS-Studie von 5,10 % bzw. 4,20 % ergeben sich so 79.851 bzw. 132.905 Patienten in den jeweiligen Altersgruppen [73]. Insgesamt ergibt dies **212.756** Jugendliche im Alter zwischen 12 und 17 Jahre mit Asthma.

Zudem lebten im Jahr 2024 insgesamt 70.139.900 Erwachsene in Deutschland. Unter Verwendung der Prävalenzspanne von 4,10 % – 8,00 % ergeben sich **2.875.736 – 5.611.192** Erwachsene mit Asthma.

Zu Schritt 2

Laut den Untersuchungen von Bülow *et al.* (2014) weisen 8,10 % der Asthma-Patienten eine schwere Ausprägung der Erkrankung auf [80], wohingegen Taube *et al.* (2019) einen Anteil von 8,70 % berichten [81]. Wird diese Spanne auf die in Schritt 1 ermittelte Anzahl von 212.756 Jugendlichen im Alter zwischen 12 und 17 Jahre mit Asthma angewendet, ergeben sich **17.234 – 18.510** Jugendlichen im Alter zwischen 12 und 17 Jahre mit schwerem Asthma.

Wird die Untergrenze von 8,10 % auf die Untergrenze und die Obergrenze von 8,70 % auf die Obergrenze der 2.875.736 – 5.611.192 erwachsenen Patienten mit Asthma angewendet, ergeben sich **232.935 – 488.174** erwachsenen Patienten mit schwerem Asthma.

Zu Schritt 3

Der Einsatz von Depemokimab ist gemäß Anwendungsgebiet auf eine durch die Anzahl der Eosinophilen im Blut gekennzeichnete Typ-2-Inflammation beschränkt. Eine erhöhte Eosinophilie ist definiert als eine Bluteosinophilenzahl $\geq 150 /\mu\text{L}$ [2; 3]. Im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie von Dupilumab bei moderatem bis schwerem unkontrolliertem Asthma wiesen über alle Behandlungsgruppen hinweg insgesamt 71,40 % eine Bluteosinophilenzahl von $\geq 150 /\text{mm}^3$ auf [82]. Bezogen auf die 17.234 – 18.510 Jugendlichen im Alter zwischen 12 und 17 Jahre mit schwerem Asthma aus Schritt 2 ergeben sich **12.305 – 13.216** Jugendlichen im Alter zwischen 12 und 17 Jahre mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation.

Für die 232.935 – 488.174 erwachsenen Patienten mit schwerem Asthma aus Schritt 2 ergeben sich folglich **166.313 – 348.550** erwachsenen Patienten mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation.

Zu Schritt 4

Neben der durch die Anzahl der Eosinophilen im Blut gekennzeichneten Typ-2-Inflammation ist das Anwendungsgebiet von Depemokimab zusätzlich auf Patienten mit einer unzureichenden Kontrolle des schweren Asthmas durch hochdosierte ICS plus einem weiteren Arzneimittel begrenzt. Die Publikation von Bülow *et al.* (2014) gibt einen Anteil von 19,60 % für eine unzureichende Kontrolle bei schwerem Asthma an [80]. Eine unzureichende Kontrolle

wird in der Studie als mindestens eine Exazerbation im Laufe eines Jahres definiert, wobei eine Exazerbation durch eine Verschreibung von Prednisolon oder den Besuch einer Notaufnahme bzw. einen Krankenhausaufenthalt operationalisiert wird. Wendet man diesen Anteil auf die 12.305 – 13.216 Jugendlichen im Alter zwischen 12 und 17 Jahre mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation aus Schritt 3 an, so ergeben sich **2.412 – 2.591** Jugendlichen im Alter zwischen 12 und 17 Jahre mit unkontrolliertem schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation.

Für die 166.313 – 348.550 erwachsenen Patienten mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation aus Schritt 3 ergeben sich folglich **32.598 – 68.316** erwachsene Patienten mit unkontrolliertem schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation.

Zu Schritt 5

Laut statistischem Bundesamt lebten im Jahr 2024 insgesamt 84.620.800 Personen in Deutschland [79]. Davon waren laut Bundesministerium für Gesundheit im Jahr 2024 insgesamt 74.489.400 Personen gesetzlich krankenversichert; dies entspricht einem Anteil von 88,03 % [78]. Wird dieser Anteil auf die 2.412 – 2.591 Jugendlichen im Alter zwischen 12 und 17 Jahre mit unkontrolliertem schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation aus Schritt 4 angewendet, so ergibt dies **2.124 – 2.281** Jugendlichen im Alter zwischen 12 und 17 Jahre mit unkontrolliertem schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation in der GKV.

Dementsprechend ergeben sich für die 32.598 – 68.316 erwachsene Patienten mit unkontrolliertem schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation aus Schritt 4 so **28.696 – 60.137** erwachsene Patienten mit unkontrolliertem schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation in der GKV.

Die hier dargestellte Herleitung der Zielpopulation von Depemokimab als zusätzliche Erhaltungstherapie zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 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, beruht auf dem Modul 3 des Nutzenbewertungsdossiers von Tezepelumab (Vorgangsnummer: 2022-11-15-D-882; Beschlussfassung: 23.05.2023) [72]. Das Anwendungsgebiet von Tezepelumab umfasst die Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus eines weiteren Arzneimittels zur Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist. Im Gegensatz zu Tezepelumab ist Depemokimab jedoch auf Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch die Anzahl der Eosinophilen im Blut, begrenzt, wodurch sich eine entsprechend niedrigere Anzahl von Patienten in der Zielpopulation von Depemokimab (30.820 – 62.418) im Vergleich zu Tezepelumab (42.317 – 86.686) ergibt, was dem verwendeten Anteil von 71,40 % für eine Bluteosinophilenzahl $\geq 150/\mu\text{L}$ entspricht. Zudem liegt ein Modul 3 des Nutzenbewertungsdossiers von Dupilumab (Vorgangsnummer: 2019-09-01-D-482; Beschlussfassung: 20.02.2020) mit dem Anwendungsgebiet „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 erhöhtes FeNO, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist“ vor [83]. Hier ist die Zielpopulation (17.565 – 54.331) trotz vergleichbarem Anwendungsgebiet insgesamt kleiner als in der Herleitung zu Depemokimab (30.820 – 62.418). Dies liegt vor allem in den verwendeten Quellen begründet, die in den Jahren 2018 bzw. 2019 zu Verfügung standen. Die auf dem Modul 3 des Nutzenbewertungsdossiers von Tezepelumab beruhende Herleitung für Depemokimab verwendet im Vergleich zu Dupilumab aktuellere Quellen.

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

Die Datenlage zur Entwicklung der Prävalenz des Asthma bronchiale ist sehr heterogen. Je nach Untersuchungszeitraum, Region und Erhebungsmethode werden sinkende, gleichbleibende oder auch steigende Prävalenzahlen für verschiedene Altersgruppen oder Geschlechter berichtete. Die beobachteten Trends der Asthmaprävalenz wurden mit der geografischen Verteilung, verschiedenen Lebensstilen und Umweltfaktoren in Verbindung gebracht; die genauen Gründe bleiben jedoch unklar [84]. Es gibt auch Hinweise darauf, dass in Ländern mit hoher Prävalenz kein weiterer Anstieg zu verzeichnen ist [85-87]. Das spiegelt sich auch in den Prognosen der verschiedenen Nutzenbewertungsdossiers im Laufe der Zeit wider. So wird in Modul 3 der ersten Nutzenbewertung zu Mepolizumab (Vorgangsnummer: 2016-02-01-D-211) von einer gleichbleibenden Prävalenz an der Untergrenze sowie einer steigenden Prävalenz an der Obergrenze ausgegangen [88]. Im Modul 3 der Nutzenbewertung zu Mepolizumab für Kinder ab 6 Jahre (Vorgangsnummer: 2018-10-01-D-390) wird hingegen sogar eine Abnahme der Prävalenz an der Untergrenze sowie eine steigende Prävalenz an der Obergrenze dargestellt [89]. Beim Nutzenbewertungsverfahren zu Dupilumab (Vorgangsnummer: 2019-09-01-D-482) wird hingegen in Modul 3 von einer gleichbleibenden Prävalenz ausgegangen [83]. In Modul 3 zu Tezepelumab (Vorgangsnummer: 2022-11-15-D-882) wird für Jugendliche eine gleichbleibende und für Erwachsene eine leicht steigende Prävalenz angenommen [72]. In der Gesamtschau ist die Vorhersage einer Veränderung der Prävalenz mit großen Unsicherheiten behaftet und kann nicht valide getroffen werden. Aus diesem Grund wird in der nachfolgenden Tabelle 3-3 von einer gleichbleibenden Prävalenz ausgegangen, wodurch die numerischen Änderungen der Patientenzahlen durch die Veränderung der Bevölkerung in Deutschland bedingt sind.

Tabelle 3-3: Änderung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten 5 Jahre

	2025	2026	2027	2028	2029	2030
GKV-Versicherte 12 – 17 Jahre						
Untergrenze	2.128	2.131	2.133	2.135	2.137	2.138
Obergrenze	2.285	2.288	2.291	2.293	2.295	2.296
GKV-Versicherte ≥ 18 Jahre						

	2025	2026	2027	2028	2029	2030
Untergrenze	28.743	28.784	28.817	28.844	28.864	28.877
Obergrenze	60.234	60.320	60.391	60.447	60.488	60.515
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quellen: [77; 79]						

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Depemokimab als zusätzliche Erhaltungstherapie zur Behandlung von 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	Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren	-	2.124 – 2.281
Depemokimab als zusätzliche Erhaltungstherapie zur Behandlung von 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	Erwachsene	-	28.696 – 60.137
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Es wird kein Zusatznutzen beansprucht. Wie in Modul 4 dargestellt profitieren dennoch alle Patienten im Anwendungsgebiet vom verlängerten Dosierintervall und dem medizinischen Mehrwert einer Zusatztherapie mit Depemokimab.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

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

Die Angaben für die Beschreibung der Erkrankung wurden der Fachinformation von Depemokimab sowie den Fachinformationen weiterer, im Anwendungsgebiet relevanter, Substanzen entnommen. Zudem wurde über eine Handsuche identifizierte Literatur sowie aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien herangezogen. Die Herleitung der Zielpopulation beruht vor allem auf dem Modul 3 des Nutzenbewertungsdossiers von Tezepelumab, sowie dem Modul 3 des Nutzenbewertungsdossiers von Dupilumab und dem Modul 3 des Nutzenbewertungsdossiers von Mepolizumab. Die Angaben zur Bevölkerung stammen vom statistischen Bundesamt und die Anzahl der GKV-Versicherten vom Bundesministerium für Gesundheit.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2024. Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma, Version 5.0.
2. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V (DGP) 2023. S2k-Leitlinie zur fachärztlichen Diagnostik und Therapie von Asthma 2023
3. Global Initiative for Asthma (GINA) 2025. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2025.
4. Busse, W. W., Melén, E. & Menzies-Gow, A. N. 2022. Holy Grail: the journey towards disease modification in asthma. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*, 31.
5. Hekking, P.-P. W., Wener, R. R., Amelink, M., Zwinderman, A. H., Bouvy, M. L. & Bel, E. H. 2015. The prevalence of severe refractory asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135, 896–902.
6. Jackson, D. J., Busby, J., Pfeffer, P. E., Menzies-Gow, A., Brown, T., Gore, R., Doherty, M., Mansur, A. H., Message, S., Niven, R., Patel, M. & Heaney, L. G. 2021.

Characterisation of patients with severe asthma in the UK Severe Asthma Registry in the biologic era. *Thorax*, 76, 220–7.

7. Castro, M., Rabe, K. F., Corren, J., Pavord, I. D., Katelaris, C. H., Tohda, Y., Zhang, B., Rice, M. S., Maroni, J., Rowe, P., Pirozzi, G., Amin, N., Ruddy, M., Akinlade, B., Graham, N. M. H. & Teper, A. 2020. Dupilumab improves lung function in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma. *ERJ Open Res*, 6.
8. 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.
9. Hammad, H. & Lambrecht, B. N. 2021. The basic immunology of asthma. *Cell*, 184, 1469–85.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Hoshino, M., Takahashi, M., Takai, Y. & Sim, J. 1999. Inhaled corticosteroids decrease subepithelial collagen deposition by modulation of the balance between matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression in asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 104, 356–63.
14. Orsida, B. E., Ward, C., Li, X., Bish, R., Wilson, J. W., Thien, F. & Walters, E. H. 2001. Effect of a long-acting beta2-agonist over three months on airway wall vascular remodeling in asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 164, 117–21.
15. Boulet, L., Bélanger, M. & Carrier, G. 1995. Airway responsiveness and bronchial-wall thickness in asthma with or without fixed airflow obstruction. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 152, 865–71.
16. Domvri, K., Tsiouprou, I., Bakakos, P., Steiropoulos, P., Katsoulis, K., Kostikas, K., Antoniou, K. M., Papaioannou, A. I., Rovina, N., Katsaounou, P., Papamitsou, T., Pastelli, N., Tryfon, S., Fouka, E., Papakosta, D., Loukides, S. & Porpodis, K. 2025. Effect of mepolizumab in airway remodeling in patients with late-onset severe asthma

- with an eosinophilic phenotype. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 155, 425–35.
17. Massoth, L., Anderson, C. & McKinney, K. A. 2019. Asthma and Chronic Rhinosinusitis: Diagnosis and Medical Management. *Medical sciences (Basel, Switzerland)*, 7.
 18. Fokkens, W. J., Lund, V. J., Hopkins, C., Hellings, P. W., Kern, R., Reitsma, S., Toppila-Salmi, S., Bernal-Sprekelsen, M., Mullol, J., Alobid, I., Terezinha Anselmo-Lima, W., Bachert, C., Baroody, F., von Buchwald, C., Cervin, A., Cohen, N., Constantinidis, J., De Gabor, L., Desrosiers, M., Diamant, Z., Douglas, R. G., Gevaert, P. H., Hafner, A., Harvey, R. J., Joos, G. F., Kalogjera, L., Knill, A., Kocks, J. H., Landis, B. N., Limpens, J., Lebeer, S., Lourenco, O., Meco, C., Matricardi, P. M., O'Mahony, L., Philpott, C. M., Ryan, D., Schlosser, R., Senior, B., Smith, T. L., Teeling, T., Tomazic, P. V., Wang, D. Y., Wang, D., Zhang, L., Agius, A. M., Ahlstrom-Emanuelsson, C., Alabri, R., Albu, S., Alhabash, S., Aleksic, A., Aloulah, M., Al-Qudah, M., Alsaleh, S., Baban, M. A., Baudoin, T., Balvers, T., Battaglia, P., Bedoya, J. D., Beule, A., Bofares, K. M., Braverman, I., Brozek-Madry, E., Richard, B., Callejas, C., Carrie, S., Caulley, L., Chussi, D., de Corso, E., Coste, A., El Hadi, U., Elfarouk, A., Eloy, P. H., Farrokhi, S., Felisati, G., Ferrari, M. D., Fishchuk, R., Grayson, W., Goncalves, P. M., Grdinic, B., Grgic, V., Hamizan, A. W., Heinichen, J. V., Husain, S., Ping, T. I., Ivaska, J., Jakimovska, F., Jovancevic, L., Kakande, E., Kamel, R., Karpischenko, S., Kariyawasam, H. H., Kawauchi, H., Kjeldsen, A., Klimek, L., Krzeski, A., Kopacheva Barsova, G., Kim, S. W., Lal, D., Letort, J. J., *et al.* 2020. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*, 58, 1–464.
 19. Tomassen, P., Vandeplas, G., Van Zele, T., Cardell, L.-O., Arebro, J., Olze, H., Förster-Ruhrmann, U., Kowalski, M. L., Olszewska-Zięber, A., Holtappels, G., De Ruyck, N., Wang, X., Van Drunen, C., Mullol, J., Hellings, P., Hox, V., Toskala, E., Scadding, G., Lund, V., Zhang, L., Fokkens, W. & Bachert, C. 2016. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 137, 1449–56.e4.
 20. Bachert, C., Bhattacharyya, N., Desrosiers, M. & Khan, A. H. 2021. Burden of Disease in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Journal of Asthma and Allergy*, 14, 127–34.
 21. Dixon, A. E., Kaminsky, D. A., Holbrook, J. T., Wise, R. A., Shade, D. M. & Irvin, C. G. 2006. Allergic rhinitis and sinusitis in asthma: differential effects on symptoms and pulmonary function. *Chest*, 130, 429–35.
 22. Gill, A. S., Alt, J. A., Detwiller, K. Y., Rowan, N. R., Gray, S. T., Hellings, P. W., Joshi, S. R., Lee, J. T., Soler, Z. M., Tan, B. K., Taylor-Cousar, J. L., Wise, S. K., Wu, T. J. & Beswick, D. M. 2023. Management paradigms for chronic rhinosinusitis in individuals with asthma: An evidence-based review with recommendations. *International forum of allergy & rhinology*, 13, 1758–82.

23. Ryu, G., Min, C., Park, B., Choi, H. G. & Mo, J. H. 2020. Bidirectional association between asthma and chronic rhinosinusitis: Two longitudinal follow-up studies using a national sample cohort. *Scientific reports*, 10, 9589.
24. Chong, L. Y., Piromchai, P., Sharp, S., Snidvongs, K., Webster, K. E., Philpott, C., Hopkins, C. & Burton, M. J. 2021. Biologics for chronic rhinosinusitis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 3, Cd013513.
25. Banno, A., Reddy, A. T., Lakshmi, S. P. & Reddy, R. C. 2020. Bidirectional interaction of airway epithelial remodeling and inflammation in asthma. *Clinical science (London, England : 1979)*, 134, 1063–79.
26. Grainge, C. L., Lau, L. C., Ward, J. A., Dulay, V., Lahiff, G., Wilson, S., Holgate, S., Davies, D. E. & Howarth, P. H. 2011. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *The New England journal of medicine*, 364, 2006–15.
27. Huang, Y. & Qiu, C. 2022. Research advances in airway remodeling in asthma: a narrative review. *Annals of translational medicine*, 10, 1023.
28. Barnig, C., Bezema, T., Calder, P. C., Charloux, A., Frossard, N., Garssen, J., Haworth, O., Dilevskaia, K., Levi-Schaffer, F., Lonsdorfer, E., Wauben, M., Kraneveld, A. D. & Te Velde, A. A. 2019. Activation of Resolution Pathways to Prevent and Fight Chronic Inflammation: Lessons From Asthma and Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in immunology*, 10, 1699.
29. Kardas, G., Kuna, P. & Panek, M. 2020. Biological Therapies of Severe Asthma and Their Possible Effects on Airway Remodeling. *Frontiers in immunology*, 11, 1134.
30. Thomas, D., McDonald, V. M., Pavord, I. D. & Gibson, P. G. 2022. Asthma remission: what is it and how can it be achieved? *The European respiratory journal*, 60.
31. Zhang, L., Prietsch, S. O. & Ducharme, F. M. 2014. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects on growth. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2014, Cd009471.
32. U. S. Food and Drug Administration (FDA) 2020. FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis.
33. Bateman, E. D., Boushey, H. A., Bousquet, J., Busse, W. W., Clark, T. J., Pauwels, R. A. & Pedersen, S. E. 2004. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 170, 836–44.
34. Beasley, R., Harper, J., Bird, G., Majers, I., Weatherall, M. & Pavord, I. D. 2019. Inhaled Corticosteroid Therapy in Adult Asthma. Time for a New Therapeutic Dose Terminology. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 199, 1471–7.

35. Broersen, L. H., Pereira, A. M., Jørgensen, J. O. & Dekkers, O. M. 2015. Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 100, 2171–80.
36. Powell, H. & Gibson, P. G. 2003. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Medical Journal of Australia*, 178, 223–5.
37. Szeffler, S. J., Warner, J., Staab, D., Wahn, U., Le Bourgeois, M., van Essen-Zandvliet, E. E. M., Arora, S. & Pedersen, S. 2002. Switching from conventional to extrafine aerosol beclomethasone dipropionate therapy in children: A 6-month, open-label, randomized trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 110, 45–50.
38. Jackson, D. J., Heaney, L. G., Humbert, M., Kent, B. D., Shavit, A., Hiljemark, L., Olinger, L., Cohen, D., Menzies-Gow, A., Korn, S., Kroegel, C., Caruso, C., Baglivo, I., Colantuono, S., Jackson, D., Skowasch, D., Di Marco, F., Couturaud, F., Käßner, F., Cwiek, I., Teber, M., Knetsch, K., Preuß, J., Devouassoux, G., Milger-Kneidinger, K., Heaney, L., Jerrentrup, L., Humbert, M., Jandl, M., Timmermann, H., Probst, B., D'Amato, M., Hoffmann, M., Bonniaud, P., Beltramo, G., Girodet, P.-O., Berger, P., Nasser, S., Fry, S., Korn, S., Aries, S. P., Koehler, T. & Harrison, T. 2024. Reduction of daily maintenance inhaled corticosteroids in patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (SHAMAL): a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study. *The Lancet*, 403, 271–81.
39. Boulet, L.-P., Vervloet, D., Magar, Y. & Foster, J. M. 2012. Adherence: The Goal to Control Asthma. *Clinics in Chest Medicine*, 33, 405–17.
40. Jackson, D. J., Wechsler, M. E., Jackson, D. J., Bernstein, D., Korn, S., Pfeffer, P. E., Chen, R., Saito, J., Martinez, G. d. L., 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.
41. Rogers, L., Jesenak, M., Bjermer, L., Hanania, N. A., Seys, S. F. & Diamant, Z. 2023. Biologics in severe asthma: A pragmatic approach for choosing the right treatment for the right patient. *Respiratory medicine*, 218, 107414.
42. Wilson, S. R., Strub, P., Buist, A. S., Knowles, S. B., Lavori, P. W., Lapidus, J. & Vollmer, W. M. 2010. Shared treatment decision making improves adherence and outcomes in poorly controlled asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 181, 566–77.
43. Gruffydd-Jones, K. & Hansen, K. 2020. Working for Better Asthma Control: How Can We Improve the Dialogue Between Patients and Healthcare Professionals? *Advances in therapy*, 37, 1–9.
44. Bukstein, D. A., Guerra, D. G., Jr., Huwe, T. & Davis, R. A. 2020. A review of shared decision-making: A call to arms for health care professionals. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 125, 273–9.

45. Kew, K. M., Malik, P., Aniruddhan, K. & Normansell, R. 2017. Shared decision-making for people with asthma. *The Cochrane database of systematic reviews*, 10, Cd012330.
46. Ledford, D. K., Soong, W., Carr, W., Trevor, J., Tan, L., Carstens, D. & Ambrose, C. S. 2023. Real-world severe asthma biologic administration and adherence differs by biologic: CHRONICLE study results. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 131, 598–605.e3.
47. Gelhorn, H. L., Balantac, Z., Ambrose, C. S., Chung, Y. N. & Stone, B. 2019. Patient and physician preferences for attributes of biologic medications for severe asthma. *Patient preference and adherence*, 13, 1253–68.
48. Murphy, J., McSharry, J., Hynes, L., Matthews, S., Van Rhoon, L. & Molloy, G. J. 2021. Prevalence and predictors of adherence to inhaled corticosteroids in young adults (15-30 years) with asthma: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*, 58, 683–705.
49. van Dijk, Y. E., Rutjes, N. W., Golebski, K., Şahin, H., Hashimoto, S., Maitland-van der Zee, A. H. & Vijverberg, S. J. H. 2023. Developments in the Management of Severe Asthma in Children and Adolescents: Focus on Dupilumab and Tezepelumab. *Paediatric drugs*, 25, 677–93.
50. De Prado Gomez, L., Pavord, I., Busse, W., Brightling, C. E., Wechsler, M. E., Rabe, K. F., Zhang, M., Xing, J., Jacob-Nara, J. A. & Rowe, P. J. 2023. Long-term effect of dupilumab on prevention of lung function decline in patients with uncontrolled moderate-to-severe asthma: ATLAS trial design. *ERJ Open Res*, 9.
51. Phipatanakul, W., Mauger, D. T., Guilbert, T. W., Bacharier, L. B., Durrani, S., Jackson, D. J., Martinez, F. D., Fitzpatrick, A. M., Cunningham, A., Kunselman, S., Wheatley, L. M., Bauer, C., Davis, C. M., Geng, B., Kloepper, K. M., Lapin, C., Liu, A. H., Pongracic, J. A., Teach, S. J., Chmiel, J., Gaffin, J. M., Greenhawt, M., Gupta, M. R., Lai, P. S., Lemanske, R. F., Morgan, W. J., Sheehan, W. J., Stokes, J., Thorne, P. S., Oettgen, H. C. & Israel, E. 2021. Preventing asthma in high risk kids (PARK) with omalizumab: Design, rationale, methods, lessons learned and adaptation. *Contemporary clinical trials*, 100, 106228.
52. Tsuge, M., Ikeda, M. & Tsukahara, H. 2022. Novel Lung Growth Strategy with Biological Therapy Targeting Airway Remodeling in Childhood Bronchial Asthma. *Children (Basel, Switzerland)*, 9.
53. Pantuzza, L. L., Ceccato, M. d. G. B., Silveira, M. R., Junqueira, L. M. R. & Reis, A. M. M. 2017. Association between medication regimen complexity and pharmacotherapy adherence: a systematic review. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 73, 1475–89.
54. Tal-Singer, R. W., Kirsten 2024. GAAPP Asthma & Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps Patient Survey Jan-May 2024. Global Allergy & Airways Patient Platform.

55. 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.
56. Varicchi, G., Ferri, S., Pepys, J., Poto, R., Spadaro, G., Nappi, E., Paoletti, G., Virchow, J. C., Heffler, E. & Canonica, W. G. 2022. Biologics and airway remodeling in severe asthma. *Allergy*, 77, 3538–52.
57. Varicchi, G., Poto, R., Lommatzsch, M., Brusselle, G., Braidò, F., Virchow, J. C. & Canonica, G. W. 2025. Biologics and airway remodeling in asthma: early, late, and potential preventive effects. *Allergy*, 80, 408–22.
58. Hosoya, K., Komachi, T., Masaki, K., Suzaki, I., Saeki, H., Kanda, N., Nozaki, M., Kamide, Y., Matsuwaki, Y., Kobayashi, Y., Ogino, E., Osada, S. I., Usukura, N., Kurumagawa, T., Ninomia, J., Asako, M., Nakamoto, K., Yokoi, H., Ohyama, M., Tanese, K., Kanzaki, S., Fukunaga, K., Ebisawa, M. & Okubo, K. 2023. Barrier Factors of Adherence to Dupilumab Self-Injection for Severe Allergic Disease: A Non-Interventional Open-Label Study. *Patient preference and adherence*, 17, 861–72.
59. Salaffi, F., Di Carlo, M., Farah, S. & Carotti, M. 2020. Adherence to subcutaneous anti-TNF α agents in patients with rheumatoid arthritis is largely influenced by pain and skin sensations at the injection site. *International journal of rheumatic diseases*, 23, 480–7.
60. Peyrot, M., Rubin, R. R., Kruger, D. F. & Travis, L. B. 2010. Correlates of insulin injection omission. *Diabetes care*, 33, 240–5.
61. Novartis Pharma GmbH 2025. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Xolair® 150 mg und 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen - Stand der Information: Mai 2025.
62. AstraZeneca AB 2024. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Fasenra® 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Fasenra® 30 mg Injektionslösung im Fertigpen - Stand der Information: Oktober 2024.
63. GlaxoSmithKline (GSK) 2026. FACHINFORMATION Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen/in einer Fertigspritze Nucala 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze - Stand der Information: Februar 2026.
64. Teva B.V. 2025. Fachinformation CINQAERO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand der Information: April 2025.
65. Psyma+Exevia Health GmbH & GlaxoSmithKline (GSK) 2024. Patient preference CRSwNP Results of the Quantitative Study with Biological User and Non-User.
66. Gevaert, P. D., Martin; Cornet, Marjolein; Mullol, Joaquim; De Corso, Eugenio; Keles Turel, Nesil; Maspero, Jorge; Fujieda, Shigeharu; Zhang, Luo; Sousa, Ana R; Woods, Samantha J; Davis, Angela M; Schalkwijk, Stein; Edwards, Dawn; Ranganathan, Prerna; Follows, Richard; Marshall, Carolynne; Han, Joseph K; on behalf of the ANCHOR-1 and ANCHOR-2 trial investigators 2025. Efficacy and safety of twice per

- year depemokimab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps (ANCHOR-1 and ANCHOR-2): phase 3, randomised, double-blind, parallel trials.
67. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Mepolizumab.
 68. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Reslizumab.
 69. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Benralizumab.
 70. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Asthma bronchiale)
 71. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Tezepelumab (Asthma bronchiale, ≥ 12 Jahre).
 72. AstraZeneca GmbH 2022. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Tezepelumab (Tezspire®) - Modul 3 A.
 73. Thamm, R., Poethko-Müller, C., Hüther, A. & Thamm, M. 2018. Allergische Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. *Journal of Health Monitoring*, 3, 3—18.
 74. Langer, S., Horn, J., Kluttig, A., Mikolajczyk, R., Karrasch, S., Schulz, H., Wichmann, H.-E., Linseisen, J., Jaeschke, L., Pischon, T., Fricke, J., Keil, T., Ahrens, W., Günther, K., Kuß, O., Schikowski, T., Schmidt, B., Jöckel, K.-H., Michels, K. B., Franzke, C.-W., Becher, H., Jagodzinski, A., Castell, S., Kemmling, Y., Lieb, W., Waniek, S., Wirkner, K., Löffler, M., Kaaks, R., Greiser, K. H., Berger, K., Legath, N., Meinke-Franze, C., Schipf, S., Leitzmann, M., Baurecht, H., Weigl, K., Amitay, E. & Gottschick, C. 2020. Häufigkeit von Asthma bronchiale und Alter bei der Erstdiagnose – erste Ergebnisse der NAKO Gesundheitsstudie. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 63, 397–403.
 75. Heidemann, C., Scheidt-Nave, C., Beyer, A.-K., Baumert, J., Thamm, R., Maier, B., Neuhauser, H., Fuchs, J., Kuhnert, R. & Hapke, U. 2021. Gesundheitliche Lage von Erwachsenen in Deutschland – Ergebnisse zu ausgewählten Indikatoren der Studie GEDA 2019/2020-EHIS. Robert Koch-Institut.

76. Akmatov, M. K., Holstiege, J., Steffen, A. & Bätzing, J. 2018. Diagnoseprävalenz und-inzidenz von Asthma bronchiale–Ergebnisse einer Studie mit Versorgungsdaten aller gesetzlich Versicherten in Deutschland (2009–2016). *Versorgungsatlas. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi), Berlin* (<https://www.versorgungsatlas.de/themen/alleanalysen-nach-datum-sortiert>).
77. GlaxoSmithKline (GSK) 2026. Berechnung der Anzahl von GKV-Patienten in der Zielpopulation von Depemokimab.
78. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2025. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2024.
79. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2025. Code: 12421-0002 - Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre.
80. von Bülow, A., Kriegbaum, M., Backer, V. & Porsbjerg, C. 2014. The prevalence of severe asthma and low asthma control among Danish adults. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 2, 759–67.
81. Taube, C., Bramlage, P., Hofer, A. & Anderson, D. 2019. Prevalence of oral corticosteroid use in the German severe asthma population. *ERJ Open Research*, 5, 00092–2019.
82. Castro, M., Corren, J., Pavord, I. D., Maspero, J., Wenzel, S., Rabe, K. F., Busse, W. W., Ford, L., Sher, L., FitzGerald, J. M., Katelaris, C., Tohda, Y., Zhang, B., Staudinger, H., Pirozzi, G., Amin, N., Ruddy, M., Akinlade, B., Khan, A., Chao, J., Martincova, R., Graham, N. M. H., Hamilton, J. D., Swanson, B. N., Stahl, N., Yancopoulos, G. D. & Teper, A. 2018. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *The New England journal of medicine*, 378, 2486–96.
83. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2019. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dupilumab (Dupixent®) - Modul 3 B.
84. Robert Koch-Institut (RKI) 2014. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2012". Robert Koch-Institut.
85. Bjerg, A., Ekerljung, L., Middelveld, R., Dahlén, S. E., Forsberg, B., Franklin, K., Larsson, K., Lötvall, J., Olafsdóttir, I. S., Torén, K., Lundbäck, B. & Janson, C. 2011. Increased prevalence of symptoms of rhinitis but not of asthma between 1990 and 2008 in Swedish adults: comparisons of the ECRHS and GA²LEN surveys. *PLoS One*, 6, e16082.
86. Australian Institute of Health Welfare (AIHW) 2011. Asthma in Australia 2011: with a focus chapter on chronic obstructive pulmonary disease. Canberra: AIHW.
87. Anandan, C., Nurmatov, U., van Schayck, O. C. & Sheikh, A. 2010. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy*, 65, 152–67.

- 88. GlaxoSmithKline (GSK) 2016. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Mepolizumab (Incruse®) - Modul 3 A.
- 89. GlaxoSmithKline (GSK) 2018. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Mepolizumab (Nucala) - Modul 3 A.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-11 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-5: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlung en pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Depemokimab (Exdensur)	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	Kontinuierlich, 1x alle 6 Monate	2,0	1	2,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Inhalative Kortikosteroide (ICS, hochdosiert)					
Ciclesonid	Zur Behandlung persistierender Atemwegserkrankungen.	Kontinuierlich, 1- bis 2-mal täglich	365,0	1	365,0
Mometason		Kontinuierlich, 2x täglich	365,0	1	365,0
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)					
Clenbuterol	Zur Behandlung persistierender Atemwegserkrankungen.	Kontinuierlich, 1x täglich	365,0	1	365,0
Salmeterol		Kontinuierlich, 2x täglich	365,0	1	365,0
ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)					
Beclometason/ Formoterol	Zur Behandlung persistierender	Kontinuierlich, 2x täglich	365,0	1	365,0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlung en pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
	Atemwegserkrankungen.				
Fluticason/ Salmeterol		Kontinuierlich, 2x täglich	365,0	1	365,0
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)					
Tiotropium	Zur Behandlung persistierender Atemwegserkrankungen.	Kontinuierlich, 2 Hübe 1x täglich	365,0	1	365,0
ICS + LABA + LAMA Fixkombinationen (hochdosiert)					
Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium	Zur Behandlung persistierender Atemwegserkrankungen.	Kontinuierlich, 2x täglich	365,0	1	365,0
Indacaterol/ Glycopyrronium/ Mometason		Kontinuierlich, 1x täglich	365,0	1	365,0
Monoklonale Antikörper					
Omalizumab	Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma angewendet.	Kontinuierlich, 1x alle 14 Tage - alle 28 Tage	13,0 – 26,1	1	13,0 – 26,1
Mepolizumab	Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren.	Kontinuierlich, 1x alle 28 Tage	13,0	1	13,0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlung en pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungst age pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Reslizumab	Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist	Kontinuierlich, 1x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Benralizumab	Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus lang wirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist	Kontinuierlich, 1x alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Dupilumab	Zusatztherapie 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 exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion	Kontinuierlich, 1x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Depemokimab und den zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Da es sich bei schwerem Asthma um eine chronische Erkrankung handelt, erfolgt die Behandlung als Dauertherapie.

Da ICS, LABA sowie ICS + LABA-Fixkombinationen jeweils einer Festbetragsgruppe zugeordnet sind, werden für die Kostendarstellung exemplarisch jeweils Vertreter der entsprechenden Wirkstoffklasse herangezogen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Depemokimab

Depemokimab ist zugelassen 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.

Depemokimab ist gemäß Fachinformation kontinuierlich im Intervall von sechs Monaten anzuwenden [1]. Bezogen auf ein Jahr ergeben sich auf Grundlage der Anwendungsempfehlung 2 Behandlungen (=365 Tage / 6 Monate) und 2 Behandlungstage (2 Tage x 1 Behandlung pro Tag = 2).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Inhalative Kortikosteroide (ICS, hochdosiert)

Ciclesonid

Gemäß Fachinformation wird Ciclesonid zur Behandlung von persistierendem Asthma bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren als kontinuierliche Dauertherapie 1- bis 2-mal täglich (365 Tage) angewendet [2].

Mometason

Mometason wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur regelmäßigen Behandlung, um anhaltendes Asthma bronchiale zu kontrollieren. Gemäß Fachinformation erfolgt die Behandlung kontinuierlich 2-mal täglich über 365 Tage [3].

Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)

Clenbuterol

Clenbuterol wird zur symptomatischen Behandlung chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen mit reversibler Atemwegsverengung eingesetzt, darunter Asthma bronchiale sowie chronisch obstruktive Bronchitis mit oder ohne Emphysem. Gemäß Fachinformation erfolgt die Behandlung kontinuierlich 1-mal täglich über 365 Tage [4].

Salmeterol

Salmeterol wird zur Langzeitbehandlung von Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur eingesetzt, darunter Asthma bronchiale, chronische Bronchitis und Lungenemphysem. Gemäß Fachinformation erfolgt die Behandlung 2-mal täglich als kontinuierliche Dauertherapie über 365 Tage [5].

ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)

Beclometason/ Formoterol

Beclometason/ Formoterol ist angezeigt für die regelmäßige Behandlung von Asthma. Gemäß Fachinformation erfolgt die Behandlung als kontinuierliche Dauertherapie über 365 Tage mit 2-mal täglicher Anwendung [6].

Fluticason/ Salmeterol

Bei der Therapie mit Fixkombinationen aus Fluticason/ Salmeterol, einem ICS und einem langwirksamen β_2 -Sympathomimetikum, erfolgt die Anwendung 2-mal täglich als kontinuierliche Dauertherapie über 365 Tage [7].

Langwirksame Anticholinergika (LAMA)

Tiotropium

Tiotropium ist als zusätzlicher, dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator zur Dauerbehandlung von Asthma in Kombination mit langwirksamen β_2 -Sympathomimetika und inhalativen Kortikosteroiden indiziert. Gemäß Fachinformation erfolgt die Anwendung 1-mal täglich (2 Hübe); die Behandlung wird kontinuierlich über 365 Tage durchgeführt [8].

ICS + LABA + LAMA Fixkombinationen (hochdosiert)

Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium

Gemäß Fachinformation von Beclometason in Kombination mit Formoterol und Glycopyrronium wird die Tagesdosis im betrachteten Anwendungsgebiet auf zwei Einzeldosen täglich verabreicht; die Behandlung erfolgt kontinuierlich über 365 Tage [9].

Indacaterol/ Glycopyrronium/ Mometason

Indacaterol/ Glycopyrronium/ Mometason ist angezeigt als Erhaltungstherapie zur Behandlung von Asthma bei erwachsenen Patienten, die unter einer Kombination aus einem langwirksamen Beta₂-Agonisten und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind. Gemäß Fachinformation erfolgt die Behandlung 1-mal täglich als kontinuierliche Dauertherapie über 365 Tage [10].

Monoklonale Antikörper

Omalizumab

Omalizumab wird als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Patienten mit schwerem, persistierendem Asthma angewendet. Die Anwendung erfolgt subkutan in einem

Intervall von zwei oder vier Wochen. Die Dosierung richtet sich nach dem Ausgangswert des Serum-IgE sowie dem Körpergewicht und liegt zwischen 150 mg und maximal 600 mg alle zwei Wochen [11]. Dies entspricht 13,0 (365 Tage/28 Tage) bis 26,1 (365 Tage/14 Tage) Injektionen pro Jahr.

Mepolizumab

Mepolizumab wird als Zusatzbehandlung bei schwerem, refraktärem eosinophilem Asthma bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren angewendet. Jede 1-ml-Fertigspritze enthält 100 mg Mepolizumab. Die empfohlene Dosierung beträgt 100 mg subkutan einmal alle vier Wochen [12]. Dies entspricht 13,0 (365 Tage/28 Tage) Injektionen pro Jahr.

Reslizumab

Reslizumab wird als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma angewendet, das trotz hochdosierter ICS in Kombination mit einem weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist. Gemäß Fachinformation erfolgt die Gabe von Reslizumab im betrachteten Anwendungsgebiet als intravenöse Infusion alle vier Wochen [13]. Daraus ergeben sich 13,0 (365 Tage/28 Tage) Injektionen pro Jahr.

Benralizumab

Benralizumab wird als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma angewendet, das trotz hochdosierter ICS und langwirksamer β_2 -Agonisten unzureichend kontrolliert ist. Entsprechend der Fachinformation erfolgt die Gabe von Benralizumab im betrachteten Anwendungsgebiet als subkutane Injektion einmal alle 8 Wochen [14]. Dies entspricht 6,5 (365 Tage/56 Tage) Injektionen pro Jahr.

Dupilumab

Dupilumab ist angezeigt als Zusatztherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, charakterisiert durch eine erhöhte Zahl an Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion, das trotz hochdosierter ICS in Kombination mit einem weiteren zur Erhaltungstherapie eingesetzten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist. Entsprechend der Fachinformation erfolgt die Gabe von Dupilumab im betrachteten Anwendungsgebiet als subkutane Injektion einmal alle 2 Wochen [15]. Dies entspricht 26,1 (365 Tage/14 Tage) Injektionen pro Jahr.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf

(unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Depemokimab (Exdensur)	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	2	1x 100 mg	2x 100 mg = 200 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>ICS, hochdosiert</i>				
Ciclesonid	Zur Behandlung persistierender Atemwegserkrankungen	<i>Jugendliche 12 bis 17 Jahre</i>		
		365,0	1x 160 µg	365x 160 µg = 58.400 µg
		<i>Erwachsene</i>		
		365,0	1x 160 µg	365x 160 µg = 58.400 µg
		365,0	4x 160 µg	1.460x 160 µg =

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
				233.600 µg
Mometason		365,0	2x 400 µg	730x 400 µg = 292.000 µg
LABA				
Clenbuterol	Zur Behandlung persistierender Atemwegserkrankungen	365,0	2x 0,5 Tabletten à 20 µg	365x 20 µg = 7.300 µg
			2x 1 Tablette à 20 µg	730x 20 µg = 14.600 µg
Salmeterol		<i>Jugendliche 12 bis 17 Jahre</i>		
		365,0	2x 50 µg	730x 50 µg = 36.500 µg
		<i>Erwachsene</i>		
		365,0	2x 50 µg	730x 50 µg = 36.500 µg
		365,0	4x 50 µg	1.460x 50 µg = 73.000 µg
ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)				
Beclometason/ Formoterol	Zur Behandlung persistierender Atemwegserkrankungen	365,0	4x 200 µg/ 6 µg	1.460x 200 µg/ 6 µg = 292.000 µg/ 8.760 µg
Fluticason/ Salmeterol		<i>Jugendliche 12 bis 17 Jahre</i>		
		365,0	2x 50 µg/ 250 µg	730x 50 µg/ 250 µg = 36.500 µg/ 182.500 µg
		<i>Erwachsene</i>		
		365,0	4x 25 µg/ 250 µg	1.460x 25 µg/ 250 µg = 36.500 µg/ 365.000 µg
LAMA				
Tiotropium	Zur Behandlung persistierender Atemwegserkrankungen	365,0	2x 2,5 µg	730x 2,5 µg = 1.825 µg
ICS + LABA + LAMA Fixkombinationen (hochdosiert)				
Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium	Zur Behandlung persistierender Atemwegserkrankungen	365,0	4x 172 µg/ 5 µg/ 9 µg	1.460x 172 µg/ 5 µg/ 9 µg = 251.120 µg/ 7.300 µg/ 13.140 µg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Indacaterol/ Glycopyrronium/ Mometason		365,0	1x 150 µg/ 50 µg/ 160 µg	365x 150 µg/ 50 µg/ 160 µg = 54.750 µg/ 18.250 µg/ 58.400 µg
<i>Monoklonale Antikörper</i>				
Omalizumab	Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma angewendet	13,0 – 26,1	1x 150 mg	13x 150 mg = 1.950 mg
			2x 300 mg = 600 mg	52,2x 300 mg = 15.660 mg
Mepolizumab	Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren	13,0	1x 100 mg	13x 100 mg = 1.300 mg
Reslizumab	Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist	13,0	2x 100 mg + 1x 25 mg = 225 mg	26x 100 mg + 13x 25 mg = 2.925 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Benralizumab	Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus lang wirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist	6,5	1x 30 mg	6,5x 30 mg = 195 mg
Dupilumab	Zusatztherapie 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 exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion	Jugendliche 12 bis 17 Jahre		
		26,1	1x 200 mg	26,1x 200 mg = 5.220 mg
		Erwachsene		
		26,1	1x 300 mg	26,1x 300 mg = 7.830 mg
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Depemokimab sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien Omalizumab, Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab und Dupilumab wurden den Fachinformationen der Originalhersteller entnommen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus von ICS, LABA sowie ICS + LABA-Fixkombinationen wurden den Fachinformationen der wirtschaftlichsten Präparate entnommen.

Zur Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patient wurden bei Dosierungsspannen jeweils die niedrigste und die höchste empfohlene Dosierung für die Behandlung erwachsener Patienten gemäß Fachinformation berücksichtigt.

Auf Grundlage des in Abschnitt 3.3.1. dargestellten Behandlungsmodus ergeben sich die folgenden geschätzten Jahresverbräuche pro Patient pro Jahr:

Zu bewertendes Arzneimittel

Depemokimab

Bei einer Dosierung von 100 mg alle 6 Monate beträgt der jährliche Verbrauch 2 Fertigspritzen à 100 mg. Dies entspricht insgesamt einem Jahresverbrauch von 200 mg Depemokimab.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

ICS, hochdosiert

Ciclesonid

Die empfohlene Dosis von Ciclesonid beträgt 160 µg einmal täglich; bei Patienten mit schwerem Asthma oder während der Reduktion bzw. des Absetzens oraler Glukokortikosteroide kann eine Dosiserhöhung auf bis zu 640 µg pro Tag (verabreicht als 320 µg 2-mal täglich) erfolgen [2]. Der jährliche Verbrauch liegt somit bei 365 Einzeldosen à 160 µg, was einem Gesamtjahresverbrauch von 58.400 µg Ciclesonid entspricht. Bei maximaler Dosierung ergibt sich ein Verbrauch von 1.460 Einzeldosen à 160 µg, entsprechend 233.600 µg Ciclesonid pro Jahr.

Mometason

Die empfohlene Dosis von Mometason beträgt 400 µg zweimal täglich [3]. Der jährliche Verbrauch liegt somit bei 730 Einzeldosen à 400 µg, was einem Gesamtjahresverbrauch von 292.000 µg Mometason entspricht.

LABA

Clenbuterol

Gemäß Fachinformation beträgt die Dosierung für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren in der Regel 2-mal täglich 1 Tablette Clenbuterol (20 µg), was einem Jahresverbrauch von 730 Einzeldosen à 20 µg bzw. 14.600 µg entspricht. Bei Reduktion auf zweimal täglich ½ Tablette ergibt sich ein Jahresverbrauch von 365 Einzeldosen à 20 µg bzw. 7.300 µg [4].

Salmeterol

Gemäß Fachinformation beträgt die übliche Dosierung für Erwachsene 2-mal täglich 1 Einzeldosis Salmeterol à 50 µg, was einem Jahresverbrauch von 730 Einzeldosen bzw. 36.500 µg entspricht. Bei stärkeren Beschwerden kann die Dosierung auf 2-mal täglich 2 Einzeldosen erhöht werden, entsprechend 1.460 Einzeldosen bzw. 73.000 µg pro Jahr. Kinder und Jugendliche ab 4 Jahren erhalten in der Regel 2-mal täglich 1 Einzeldosis, entsprechend 730 Einzeldosen bzw. 36.500 µg pro Jahr [5].

ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)*Beclometason/ Formoterol*

Gemäß Fachinformation beträgt die übliche Dosierung 2-mal täglich 2 Inhalationen Beclometason/ Formoterol. Dies entspricht 1.460 Einzeldosen pro Jahr, entsprechend 292.000 µg Beclometason und 8.760 µg Formoterol [6].

Fluticason/ Salmeterol

Bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren beträgt die Dosierung 2-mal täglich 1 Hub à 50 µg Salmeterol/ 250 µg Fluticason. Der jährliche Verbrauch liegt somit bei 730 Einzeldosen à 50 µg/ 250 µg, was einem Gesamtjahresverbrauch von 36.500 µg Salmeterol/ 182.500 µg Fluticason entspricht.

Bei Erwachsenen beträgt die Dosierung 2-mal täglich 2 Hübe à 25 µg Salmeterol/ 250 µg Fluticason. Der jährliche Verbrauch liegt somit bei 1.460 Einzeldosen à 25 µg/ 250 µg, was einem Gesamtjahresverbrauch von 36.500 µg Salmeterol/ 365.000 µg Fluticason entspricht [7].

LAMA*Tiotropium*

Bei einer kontinuierlichen Anwendung von 2-mal täglich 2,5 µg Tiotropium beträgt der jährliche Verbrauch 730 Einzeldosen à 2,5 µg, was einem Gesamtjahresverbrauch von 1.825 µg Tiotropium entspricht [8].

ICS + LABA + LAMA Fixkombinationen (hochdosiert)*Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium*

Bei einer kontinuierlichen Anwendung von 2-mal täglich 2 Hübe à 172 µg Beclometason/ 5 µg Formoterol/ 9 µg Glycopyrronium beträgt der jährliche Verbrauch 1.460 Einzeldosen à 172 µg/ 5 µg/ 9 µg. Dies entspricht einem Gesamtjahresverbrauch von 251.120 µg Beclometason/ 7.300 µg Formoterol/ 13.140 µg Glycopyrronium [9].

Indacaterol/ Glycopyrronium/ Mometason

Gemäß Fachinformation beträgt die übliche Dosierung von Indacaterol/ Glycopyrronium/ Mometason 1 Einzeldosis täglich, entsprechend 365 Einzeldosen pro Jahr. Dies entspricht einem Jahresverbrauch von 54.750 µg Indacaterol, 18.250 µg Glycopyrronium und 58.400 µg Mometason [10].

Monoklonale Antikörper*Omalizumab*

Bei einem Minimum von 13,0 Behandlungstagen beträgt der jährliche Verbrauch 13,0 Fertigspritzen/ Fertigpens à 150 mg. Dies entspricht insgesamt einem Jahresverbrauch von 1.950 mg Omalizumab. Bei einem Maximum von 26,1 Behandlungstagen beträgt der jährliche Verbrauch 52,2 Fertigspritzen/ Fertigpens (26,1 Behandlungstage x 2 Gaben) à 300 mg. Dies entspricht insgesamt einem Jahresverbrauch von 15.660 mg Omalizumab [11].

Mepolizumab

Bei 13 Behandlungstagen beträgt der jährliche Verbrauch 13 Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung/ Fertigspritzen/ Fertigpens à 100 mg. Dies entspricht insgesamt einem Jahresverbrauch von 1.300 mg Mepolizumab [12].

Reslizumab

Der Wirkstoff Reslizumab wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert. Für die Berechnung der gewichtsabhängigen Dosierungen wurden die durchschnittlichen Körpermaße gemäß der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ herangezogen. Das dabei zugrunde gelegte durchschnittliche Körpergewicht beträgt 77,7 kg [16]. Daraus folgt für Reslizumab eine kontinuierliche Anwendung von alle 28 Tage 2-mal 100 mg plus 1-mal 25 mg, entsprechend einer Gesamtdosis von 225 mg Verabreichung [13].

Benralizumab

Gemäß Fachinformation von Benralizumab wird eine Dosis von 30 mg 1-mal alle 8 Wochen verabreicht. Dies entspricht insgesamt einem Jahresverbrauch von 195 mg Benralizumab [14].

Dupilumab

Für Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren ergibt sich bei 26,1 Behandlungstagen ein jährlicher Verbrauch von 26,1 Fertigspritzen/Fertigpens à 200 mg, entsprechend einem Gesamtjahresverbrauch von 5.220 mg Dupilumab.

Bei 26,1 Behandlungstagen beträgt der jährliche Verbrauch 26,1 Fertigspritzen/ Fertigpens à 300 mg. Dies entspricht insgesamt einem Jahresverbrauch von 7.830 mg Dupilumab bei Erwachsenen [17].

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

Geben Sie in Tabelle 3-7 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am

Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-7: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Depemokimab (Exdensur)	PZN: 20113663 100 mg Injektionslösung im Fertigpen, 1 Stück AVP: 9.998,08 €	9.428,61 € [1,77 € ^a ; 567,70 € ^b]
	PZN: 20113657 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 1 Stück AVP: 9.998,08 €	9.428,61 € [1,77 € ^a ; 567,70 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
<i>ICS, hochdosiert</i>		
Ciclesonid (Alvesco®)	PZN: 3418958 Alvesco 160 µg, 120 Hub Druckgasinhalation FB: 33,49 €	31,72 € [1,77 € ^a ; 0,00 € ^b]
Mometason (Asmanex®)	PZN: 2735510 Asmanex Twisthaler 400 µg, 60 Hub Inhalationspulver FB: 26,57 €	24,80 € [1,77 € ^a ; 0,00 € ^b]
<i>LABA</i>		
Clenbuterol (Spiropent®)	PZN: 1980325 Spiropent Tabletten, 100 Stück FB: 35,71 €	33,94 € [1,77 € ^a ; 0,00 € ^b]
Salmeterol (Serevent®)	PZN: 8652498 Serevent Diskus 60 Einzeldosis Pulver zur Inhalation, 120 ED FB: 66,35 €	64,58 € [1,77 € ^a ; 0,00 € ^b]
<i>ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>		
Beclometason/ Formoterol (Inuvair®)	PZN: 11377305 Inuvair 200/ 6 µg Druckgasinhalat, 240 Hub	153,63 € [1,77 € ^a ; 12,37 € ^c]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	FB: 167,77 €	
Fluticason/ Salmeterol (Viani®)	<i>Jugendliche 12 bis 17 Jahre</i>	
	PZN: 03180793 50 µg/ 250 µg Inhalationspulver, 180 Stück FB: 74,67 €	72,90 € [1,77 € ^a ; 0,00 € ^b]
	<i>Erwachsene</i>	
	PZN: 16792032 25 µg/ 250 µg Inhalationspulver, 360 Stück FB: 103,83 €	102,06 € [1,77 € ^a ; 0,00 € ^b]
LAMA		
Tiotropium (Spiriva® Respimat®)	PZN: 13832788 2,5 µg Lösung zum Inhalieren, 180 ED AVP: 197,86 €	185,76 € [1,77 € ^a ; 10,33 € ^b]
	PZN: 13832794 2,5 µg Lösung zum Inhalieren Nachfüllpackung, 180 ED AVP: 197,86 €	185,76 € [1,77 € ^a ; 10,33 € ^b]
ICS + LABA + LAMA Fixkombinationen (hochdosiert)		
Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium (Trimbow®)	PZN: 16868048 172 µg/ 5 µg/ 9 µg Druckgasinhalator, 360 ED AVP: 308,90 €	290,65 € [1,77 € ^a ; 16,48 € ^b]
Indacaterol/ Glycopyrronium/ Mometason (Apont®)	PZN: 16385077 Enerzair Breezhaler 114 µg/ 46 µg/ 136 µg, 90 Stk. AVP: 268,94 €	267,17 € [1,77 € ^a ; 0,00 € ^b]
Monoklonale Antikörper		
Omalizumab (Omlyclo®)	PZN: 19203289 150 mg Injektionslösung im Fertigspritze, 10 Stück AVP: 4.172,18 €	3.935,43 € [1,77 € ^a ; 234,98 € ^b]
Mepolizumab (Nucala®)	PZN: 15815848 100 mg Injektionslösung im Fertigpen, 3 Stück	3.730,15 € [1,77 € ^a ; 0,00 € ^b]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	AVP: 3.731,92 €	
Reslizumab (Cinqaero®)	PZN: 13827818 25 mg Konzentration zur Herstellung einer Infusionslösung, 2 Stück AVP: 303,76 €	285,80 € [1,77 € ^a ; 16,19 € ^b]
	PZN: 13827824 100 mg Konzentration zur Herstellung einer Infusionslösung, 2 Stück AVP: 1.181,03 €	1.114,50 € [1,77 € ^a ; 64,76 € ^b]
Benralizumab (Fasenra®)	PZN: 15530910 30 mg Injektionslösung im Fertigpen, 1 Stück AVP: 2.606,27 €	2.458,95 € [1,77 € ^a ; 145,55 € ^b]
Dupilumab (Dupixent®)	PZN: 14350181 300 mg Injektionslösung im Fertigpen, 6 Stück AVP: 3.886,33 €	3.665,90 € [1,77 € ^a ; 218,66 € ^b]
	PZN: 14350169 200 mg Injektionslösung im Fertigpen, 6 Stück AVP: 3.886,33 €	3.665,90 € [1,77 € ^a ; 218,66 € ^b]
a: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V b: Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V c: Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V		
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die Berechnung werden ausschließlich im Handel verfügbare Originalpackungen mit der jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt. Packungen, die nicht im Vertrieb sind, ausschließlich für den Krankenhausgebrauch zugelassen wurden oder als (Re-)Import vorliegen, bleiben unberücksichtigt. Zur Ermittlung der Jahrestherapiekosten wurde in Fällen, in denen ein Festbetrag besteht, dieser herangezogen; andernfalls wird jeweils die Kombination aus Wirkstärke und Packungsgröße verwendet, die den minimalen bzw. maximalen Verbrauch zu den geringsten Kosten ermöglicht.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße sowie der Apothekenverkaufspreis (AVP) und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte des zu

bewertenden Arzneimittels sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien basieren auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers sowie der Lauer-Taxe® mit Stand vom 01.03.2026 [18].

Die Angaben der Kosten pro Packung des AVP sind unter Abzug folgender gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro berechnet worden:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V

Für das zu bewertende Arzneimittel Depemokimab beträgt der AVP pro Packung inkl. 19 % Mehrwertsteuer 9.998,08 € (1 Stück).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Depemokimab (Exdensur)	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	Nicht zutreffend.	--	--
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
ICS, hochdosiert				
Ciclesonid	Zur Behandlung persistierender Atemwegserkrankungen	Nicht zutreffend.	--	--
Mometason		Nicht zutreffend.	--	--
LABA				
Clenbuterol	Zur Behandlung persistierender Atemwegserkrankungen	Nicht zutreffend.	--	--
Salmeterol		Nicht zutreffend.	--	--
ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)				
Beclometason/ Formoterol	Zur Behandlung persistierender Atemwegserkrankungen	Nicht zutreffend.	--	--
Fluticason/ Salmeterol		Nicht zutreffend.	--	--
LAMA				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Tiotropium	Zur Behandlung persistierender Atemwegserkrankungen	Nicht zutreffend.	--	--
ICS + LABA + LAMA Fixkombinationen (hochdosiert)				
Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium	Zur Behandlung persistierender Atemwegserkrankungen	Nicht zutreffend.	--	--
Indacaterol/ Glycopyrronium/ Mometason		Nicht zutreffend.	--	--
Monoklonale Antikörper				
Omalizumab	Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma angewendet	Nicht zutreffend.	--	--
Mepolizumab	Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren	Nicht zutreffend.	--	--
Reslizumab	Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist	Nicht zutreffend.	--	--

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Benralizumab	Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus lang wirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist	Nicht zutreffend.	--	--
Dupilumab	Zusatztherapie 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 exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion	Nicht zutreffend.	--	--
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Zielpopulation von Depemokimab sind 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. Zur Identifikation der zusätzlichen GKV-Leistungen wurde die Fachinformation von Depemokimab sowie die Fachinformationen der zVTen auf notwendige Zusatzleistungen, die unmittelbar im Zusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels erbracht werden müssen, durchsucht. Es wurden keine Leistungen identifiziert, die über das Maß der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen. Es fallen somit keine zusätzlichen GKV-Kosten an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-8 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In der Fachinformation von Depemokimab sowie den Fachinformationen der zVTen wurden keine zusätzlichen GKV-Leistungen identifiziert.

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-8 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-9 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Depemokimab (Exdensur)	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	Nicht zutreffend.	--
Zweckmäßige Vergleichstherapie			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
ICS, hochdosiert			
Ciclesonid	Zur Behandlung persistierender Atemwegserkrankungen	Nicht zutreffend.	--
Mometason		Nicht zutreffend.	--
LABA			
Clenbuterol	Zur Behandlung persistierender Atemwegserkrankungen	Nicht zutreffend.	--
Salmeterol		Nicht zutreffend.	--
ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)			
Beclometason/ Formoterol	Zur Behandlung persistierender Atemwegserkrankungen	Nicht zutreffend.	--
Fluticason/ Salmeterol		Nicht zutreffend.	--
LAMA			
Tiotropium	Zur Behandlung persistierender Atemwegserkrankungen	Nicht zutreffend.	--
ICS + LABA + LAMA Fixkombinationen (hochdosiert)			
Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium	Zur Behandlung persistierender Atemwegserkrankungen	Nicht zutreffend.	--
Indacaterol/ Glycopyrronium/ Mometason		Nicht zutreffend.	--
Monoklonale Antikörper			
Omalizumab	Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma angewendet	Nicht zutreffend.	--
Mepolizumab	Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem	Nicht zutreffend.	--

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
	Asthma bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren		
Reslizumab	Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist	Nicht zutreffend.	--
Benralizumab	Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus lang wirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist	Nicht zutreffend.	--
Dupilumab	Zusatztherapie 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	Nicht zutreffend.	--
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende

Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-11: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahresthera-piekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Depemokimab (Exdensur)	Zusätzliche Erhaltungstherapi e 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-Erhaltungstherapi e unzureichend kontrolliert ist	18.857,22 €	--	--	18.857,22 €
ICS, hochdosiert					
Ciclesonid	Zur Behandlung persistierender Atemwegser-krankungen	96,48 € - 385,93 €	--	--	96,48 € - 385,93 €
Mometason		301,73 €	--	--	301,73 €
Mittelwert		261,38 €	--	--	261,38 €
Summe Depemokimab + Ciclesonid		18.953,70 € -	--	--	18.953,70 € -

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahresthera-piekosten pro Patient in Euro
		19.243,15 €			19.243,15 €
Summe Depemokimab + Mometason		19.158,95 €	--	--	19.158,95 €
LABA					
Clenbuterol	Zur Behandlung persistierender Atemwegser-krankungen	123,88 € - 247,76 €	--	--	123,88 € - 247,76 €
Salmeterol		392,86 € - 785,72 €	--	--	392,86 € - 785,72 €
Mittelwert		387,56 €	--	--	387,56 €
Summe Depemokimab + Clenbuterol		18.981,10 € - 19.104,98 €	--	--	18.981,10 € - 19.104,98 €
Summe Depemokimab + Salmeterol		19.250,08 € - 19.642,94 €	--	--	19.250,08 € - 19.642,94 €
ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)					
Beclometason/ Formoterol	Zur Behandlung persistierender Atemwegser-krankungen	934,58 €	--	--	934,58 €
Fluticason/ Salmeterol		295,65 € - 413,91 €	--	--	295,65 € - 413,91 €
Mittelwert		548,05 €	--	--	548,05 €
Summe Depemokimab + Beclometason/ Formoterol		19.791,80 €	--	--	19.791,80 €
Summe Depemokimab + Fluticason/ Salmeterol		19.152,87 € - 19.271,13 €	--	--	19.152,87 € - 19.271,13 €
LAMA					
Tiotropium	Zur Behandlung persistierender Atemwegser-krankungen	753,36 €	--	--	753,36 €
Summe Depemokimab + Tiotropium		19.610,58 €	--	--	19.610,58 €
ICS + LABA + LAMA Fixkombinationen (hochdosiert)					
Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium	Zur Behandlung persistierender Atemwegser-krankungen	1.178,75 €	--	--	1.178,75 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Indacaterol/ Glycopyrronium/ Mometason		1.083,52 €	--	--	1.083,52 €
Mittelwert		1.131,14 €	--	--	1.131,14 €
Summe Depemokimab + Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium		20.035,97 €	--	--	20.035,97 €
Summe Depemokimab + Indacaterol/ Glycopyrronium/ Mometason		19.940,74 €	--	--	19.940,74 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Monoklonale Antikörper</i>					
Omalizumab	Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma angewendet	5.116,06 € - 41.085,89 €	--	--	5.116,06 € - 41.085,89 €
Mepolizumab	Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren	16.163,98 €	--	--	16.163,98 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Reslizumab	Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist	16.346,20 €	--	--	16.346,20 €
Benralizumab	Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus lang wirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist	15.983,18 €	--	--	15.983,18 €
Dupilumab	Zusatztherapie 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 exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion	15.946,67 €	--	--	15.946,67 €
Summe Minimum Biologikum (Dupilumab) + Minimum inhalative Kombinationstherapie (Clenbuterol)		16.070,55 € - 16.194,43 €	--	--	16.070,55 € - 16.194,43 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Summe Maximum Biologikum (Omalizumab) + Maximum inhalative Kombinationstherapie (Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium)		6.294,81 € - 42.264,64 €	--	--	6.294,81 € - 42.264,64 €
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungsanteil

Depemokimab ist sowohl als zusätzliche Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch die Anzahl der Eosinophilen im Blut, die unzureichend kontrolliert sind, trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren Arzneimittel zur Asthma-Erhaltungstherapie zugelassen, als auch zur 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. Aufgrund fehlender Daten kann der zu erwartende Versorgungsanteil nicht konkret beziffert werden. Das häufig parallele Auftreten der beiden Krankheiten, und die Verfügbarkeit weiterer Biologika gegen schweres Asthma lassen jedoch vermuten, dass die in Abschnitt 3.2.4 dargestellte Population die maximal mögliche Zahl im Anwendungsgebiet des schweren Asthma darstellt. Folglich ist der reale Versorgungsanteil für das Anwendungsgebiet schweres Asthma tendenziell als geringer einzustufen.

Kontraindikation

Gegenanzeigen sind laut Fachinformation eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels [19].

Therapieabbrüche

Die hergeleitete maximale Patientenzahl gemäß Zulassung wird des Weiteren durch Therapieabbrüche eingeschränkt. Da keine Daten aus dem Versorgungsalltag zur Verfügung stehen, wird auf Abbruchraten aus klinischen Studien zurückgegriffen. Es brach kein Patient, der mit Depemokimab behandelt wurde, die Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) vorzeitig ab (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1). Diese Rate leitet sich jedoch aus einer Studiensituation ab, daher ist die Verwendbarkeit dieses Wertes in der täglichen Praxis fraglich. Da keine anderen Zahlen vorliegen, wird dennoch von diesem Wert ausgegangen.

Patientenpräferenz

Zu den Patientenpräferenzen zu Depemokimab spezifisch liegen bisher keine Daten vor. Patienten berichteten allerdings in einer von GSK durchgeführten Marktforschung, dass sie sich nach dem langen Leidensweg bis zur Diagnose und optimalen Therapie/Symptomkontrolle wünschen, dass ihre Erkrankung sowie das Management weiter “in den Hintergrund rückt” [20]. Ein längeres Dosierintervall von sechs Monaten würde von 79 % der Patienten bevorzugt werden [20]. Dieser Wunsch von Betroffenen mit schwerem Asthma wurde von Patientenorganisationen bestätigt.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Im Regelfall findet die Verordnung von Depemokimab im vertragsärztlichen Bereich statt. Es wird davon ausgegangen, dass der Umsatzanteil im stationären Bereich gering bleibt. Dem System der GKV entstehen durch das zu bewertende Arzneimittel keine zusätzlichen Kosten, da es im Rahmen des German DRG-Systems (Diagnosis-Related Groups) keine Zusatzentgelte für das zu bewertende Arzneimittel gibt. Zudem besitzt das zu bewertende Arzneimittel weder einen NUB-Status 1 (NUB = Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode) noch einen NUB-Status 4, sodass die Kliniken keine zusätzlichen Entgelte für das zu bewertende Arzneimittel individuell mit den gesetzlichen Krankenkassen verhandeln können.

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

Es sind keine Änderungen für die beschriebenen Jahrestherapiekosten zu erwarten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Die Angaben zu den Behandlungsmodalitäten und der Dosierung des zu bewertenden Arzneimittels sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind den jeweiligen Fachinformationen entnommen [1-15; 17; 21]. Die Information zum Preis und weitere administrative Angaben basieren auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers sowie der großen deutschen Spezialitäten-Taxe (LAUER-Taxe) [18]. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten ist der beigelegten Excel-Datei zu entnehmen [22].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. GlaxoSmithKline (GSK) 2026. Fachinformation EXDENSUR 100 mg Injektionslösung im Fertigpen/Fertigspritze: Februar 2026.
2. Covis Pharma Europe B.V 2021. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Alvesco® 80 Mikrogramm Alvesco® 160 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung - Stand der Information: November 2021.
3. Organon Healthcare GmbH 2024. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittel) ASMANEX® Twisthaler® - Stand der Information: März 2024.
4. Hikma Pharma GmbH 2023. Fachinformation Spiropent® 0,02 mg Tabletten - Stand der Information: September 2023.
5. GlaxoSmithKline (GSK) 2021. Fachinformation Serevent Dosier-Aerosol Serevent Diskus - Stand der Information: Mai 2021.
6. Chiesi GmbH 2026. Fachinformation Inuvair 200 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Inhalation Druckgasinhalation, Lösung - Stand der Information: Februar 2026.

7. GlaxoSmithKline (GSK) 2023. Fachinformation Viani Diskus - Stand der Information: September 2023.
8. Boehringer Ingelheim International GmbH 2024. Fachinformation Spiriva® Respimat® - Stand der Information: August 2024.
9. Chiesi GmbH 2025. Fachinformation Trimbow® 172 Mikrogramm/5 Mikrogramm/9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung - Stand der Information: Oktober 2025.
10. APONTIS PHARMA 2025. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Enerzair® Breezhaler® - Stand der Information: Oktober 2025.
11. Novartis Pharma GmbH 2025. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Xolair® 150 mg und 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen - Stand der Information: Mai 2025.
12. GlaxoSmithKline (GSK) 2026. FACHINFORMATION Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen/in einer Fertigspritze Nucala 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze - Stand der Information: Februar 2026.
13. Teva B.V. 2025. Fachinformation CINQAERO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand der Information: April 2025.
14. AstraZeneca AB 2024. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Fasenra® 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Fasenra® 30 mg Injektionslösung im Fertigpen - Stand der Information: Oktober 2024.
15. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2025. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigpen - Stand der Information: November 2025.
16. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (gbe-bund) 2024. *Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht* [Online]. Verfügbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/isgbe.startseite?p_uid=gast&p_aid=28732457&p_sprache=D.
17. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2025. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen - Stand der Information: November 2025.
18. Lauer-Fischer GmbH 2026. LAUER TAXE® Online 4.0 [Online]. Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff am 01.03.2026].
19. European Medicines Agency (EMA) 2026. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS- EXDENSUR 100 mg Injektionslösung im Fertigpen/Fertigspritze.

20. Psyma+Exevia Health GmbH & GlaxoSmithKline (GSK) 2024. Patient preference CRSwNP Results of the Quantitative Study with Biological User and Non-User.
21. AstraZeneca GmbH 2025. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Tezspire® 210 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Tezspire® 210 mg Injektionslösung in einem Fertigpen - Stand der Information Oktober 2025.
22. GlaxoSmithKline (GSK) 2026. Excel-Tabelle zur Herleitung der Kosten.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Im Folgenden werden die Anforderungen, die sich für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben, anhand von Auszügen aus der SmPC von Depemokimab [1] dargestellt.

Dosierung und Art der Anwendung

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

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

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.

Art der Anwendung

Der Fertipen 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. Während der Behandlung mit Depemokimab kann es zu Asthma-

bedingten Symptomen oder Exazerbationen kommen. Die Patienten sollten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn ihr Asthma nach Behandlungsbeginn mit Depemokimab unkontrolliert verbleibt oder sich verschlechtert.

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. Patienten mit bereits bestehenden Helminthen-Infektionen wurden vom klinischen Programm ausgeschlossen. Patienten mit bereits bestehenden Helminthen-Infektionen sollten vor Beginn der Depemokimab-Therapie gegen ihre Infektion behandelt werden. Wenn Patienten während der Behandlung mit Depemokimab eine Infektion entwickeln und nicht auf eine anthelminthische Behandlung ansprechen, sollte erwogen werden, die Verabreichung der nächsten Depemokimab-Dosis bis zum Abklingen der Infektion zu verschieben.

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 3-12 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.

Tabelle 3-12: 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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen***Systemische Reaktionen (allergisch)***

Überempfindlichkeitsreaktionen wie Anaphylaxie und Angioödem wurden bei anderen monoklonalen Antikörpern berichtet, die gegen IL-5 oder seinen Rezeptor gerichtet sind. Diese Reaktionen können aufgrund der Erfahrungen mit dieser Wirkstoffklasse auftreten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Systemische Reaktionen (nicht-allergisch)

Im Rahmen des gesamten klinischen Entwicklungsprogramms wurden bei 1 % der mit Depemokimab behandelten Patienten nicht-allergische verabreichungsbedingte Reaktionen (z. B. Kopfschmerzen, Ermüdung (Fatigue), Ausschlag) berichtet. In den 52-wöchigen placebokontrollierten Studien bei Asthma wurden systemische nicht-allergische Reaktionen bei < 1 % der Patienten berichtet, die Depemokimab erhielten.

Systemische Reaktionen (nicht-allergisch), die im Zusammenhang mit Depemokimab berichtet wurden, waren nicht schwerwiegend und von leichter oder mäßiger Intensität. Die Mehrzahl der Ereignisse war vorübergehend: 88 % der Ereignisse klangen innerhalb von ≤ 7 Tagen nach ihrem Auftreten ab, während 67 % der Ereignisse innerhalb von ≤ 2 Tagen abklangen.

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Schmerz, Erythem, Schwellung, Jucken) wurden bei 2 % der Patienten berichtet, die im Rahmen des gesamten klinischen Entwicklungsprogramms Depemokimab erhielten. Die unter Depemokimab berichteten Reaktionen waren nicht schwerwiegend, von leichter Intensität und vorübergehend (79 % klangen innerhalb von ≤ 7 Tagen ab, wobei die meisten Ereignisse (56 %) innerhalb von ≤ 2 Tagen nach ihrem Auftreten abklangen).

In den placebokontrollierten Studien bei Asthma wurden lokale Reaktionen an der Injektionsstelle bei 1 % der mit Depemokimab behandelten Patienten berichtet, im Vergleich zu < 1 % der Patienten, die Placebo erhielten.

Kinder und Jugendliche

Fünfzehn Jugendliche (im Alter von 12 bis 17 Jahren) erhielten Depemokimab in zwei placebokontrollierten Studien zur Behandlung von Asthma (SWIFT-1 und SWIFT-2) mit einer Dauer von 52 Wochen. Das Sicherheitsprofil entsprach im Allgemeinen dem bei Erwachsenen. Es wurden keine weiteren Nebenwirkungen festgestellt.

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.

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

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Anhang II B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH der Produktinformation des zu bewertenden Arzneimittels ist beschrieben, dass Depemokimab der eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt [1].

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

Nicht zutreffend.

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

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

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

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

Die in 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 [1].

In der folgenden Tabelle werden die einzelnen Sicherheitsbedenken aufgeführt und angegeben, wie sie in der Fachinformation (bzw. der EU SmPC) für Depemokimab (EXDENSUR) umgesetzt sind [1].

Tabelle 3-13: Zusammenfassung - Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Fehlende Informationen: Anwendung bei schwangeren Patientinnen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Abschnitt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ der SmPC informiert verschreibende Ärzte über die verfügbaren nichtklinischen Daten zur Reproduktionstoxizität von EXDENSUR, wonach keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Depemokimab bei Schwangeren vorliegen. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten zusätzlich zum Berichten von Nebenwirkungen und Signaldetektion: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine

Bei der Tabelle handelt es sich um die deutsche Übersetzung der Tabelle unter „Part V: Risk minimisation measures (including evaluation of the effectiveness of risk minimisation activities) – V 3. Summary of risk minimisation measures“ des „Module 1.8.2 European Union Risk Management Plan“.)

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 0 bis 3.4.5 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es wurden die Fachinformation, sowie Anhang I und Anhang II B-D der Produktinformationstexte von Depemokimab für die Informationsbeschaffung herangezogen [1; 2]. Darüber hinaus wurde der finale RMP bei der Informationsbeschaffung verwendet [3].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 0 bis 3.4.5 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. European Medicines Agency (EMA) 2026. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS- EXDENSUR 100 mg Injektionslösung im Fertigpen/Fertigspritze.
2. GlaxoSmithKline (GSK) 2026. Fachinformation EXDENSUR 100 mg Injektionslösung im Fertigpen/Fertigspritze: Februar 2026.
3. GlaxoSmithKline (GSK) 2026. European Union Risk Management Plan (EU-RMP) for EXDENSUR (depemokimab).

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-14 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-14: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Laut der aktuellen Fachinformation von Depemokimab (Stand: Februar 2026) werden keine ärztlichen Leistungen zur Anwendung von Depemokimab angeführt [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-14, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-14 bei.

Laut der aktuellen Fachinformation von Depemokimab bestehen keine derartigen zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen [1].

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

Es wurde die EBM-Version des 1. Quartals 2026 verwendet [2].

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

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

Laut der aktuellen Fachinformation von Depemokimab bestehen keine derartigen zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen [1].

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. GlaxoSmithKline (GSK) 2026. Fachinformation EXDENSUR 100 mg Injektionslösung im Fertigpen/Fertigspritze: Februar 2026.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2026. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 1. Quartal 2026.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 3-15: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
1	SWIFT-1	CT: NCT04719832 [1]	abgeschlossen		ja	[2]	395	38
2	SWIFT-2	CT: NCT04718103 [3]	abgeschlossen		ja	[4]	397	0
3	NIMBLE	CT: NCT04718389 [5]	abgeschlossen		ja	[6]	1717	203
4	ANCHOR-1	CT: NCT05274750 [7]	abgeschlossen		ja	[8]	276	29
5	ANCHOR-2	CT: NCT05281523 [9]	abgeschlossen		ja	[10]	264	0
6	FTIH Asthma	CT: NCT03287310 [11]	abgeschlossen		ja	[12]	50	19
7	PK comparability study	CT: NCT05602025 [13]	abgeschlossen		ja	[14]	140	0
8	China PK study	CT: NCT05140200 [15]	abgeschlossen		ja	[16]	20	0
9	OCEAN	CT: NCT05263934 [17]	aktiv	15.09.2025	ja	[18]	163	4
Gesamt							3422	293
In Prozent (%)								8,56 %
10	DESTINY ^b	CT: NCT05334368 [19]	Aktiv, Rekrutierung laufend	-	ja	[19]	100	1
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) ^b nicht berücksichtigt da die Rekrutierung noch laufend ist, Stand 18.02.2026								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

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

1. ClinicalTrials.gov (CT) 2024. Placebo-controlled Efficacy and Safety Study of GSK3511294 (Depemokimab) in Participants With Severe Asthma With an Eosinophilic Phenotype (SWIFT-1).
2. GlaxoSmithKline (GSK) 2024. Anzahl der Prüfungsteilnehmer der Studie SWIFT-1 (206713) nach Region, Land und Zentrum.
3. ClinicalTrials.gov (CT) 2024. A Study of GSK3511294 (Depemokimab) in Participants With Severe Asthma With an Eosinophilic Phenotype (SWIFT-2).
4. GlaxoSmithKline (GSK) 2024. Anzahl der Prüfungsteilnehmer der Studie SWIFT-2 (213744) nach Region, Land und Zentrum.
5. Cinicaltrials.gov (CT) 2025. A Study of GSK3511294 (Depemokimab) Compared With Mepolizumab or Benralizumab in Participants With Severe Asthma With an Eosinophilic Phenotype (NIMBLE).
6. GlaxoSmithKline (GSK) 2025. Anzahl der Prüfungsteilnehmer der Studie NIMBLE (206785) nach Region, Land und Zentrum.
7. ClinicalTrials.gov (CT) 2025. Efficacy and Safety of Depemokimab (GSK3511294) in Participants With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (ANCHOR-1).
8. GlaxoSmithKline (GSK) 2024. Anzahl der Prüfungsteilnehmer der Studie ANCHOR-1 (217095) nach Region, Land und Zentrum.
9. ClinicalTrials.gov (CT) 2025. Efficacy and Safety of Depemokimab (GSK3511294) in Participants With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (ANCHOR-2).
10. GlaxoSmithKline (GSK) 2024. Anzahl der Prüfungsteilnehmer der Studie ANCHOR-2 (218079) nach Region, Land und Zentrum.
11. ClinicalTrials.gov (CT) 2021. 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.

12. GlaxoSmithKline (GSK) 2019. Anzahl der Prüfungsteilnehmer der Studie FTIH Asthma (205722) nach Region, Land und Zentrum.
13. ClinicalTrials.gov (CT) 2024. A Study to Compare the Pharmacokinetics (PK) of Depemokimab When Delivered With a Safety Syringe Device (SSD) or an Autoinjector in Healthy Adult Participants.
14. GlaxoSmithKline (GSK) 2024. Anzahl der Prüfungsteilnehmer der PK Comparability Study (214099) nach Region, Land und Zentrum.
15. ClinicalTrials.gov (CT) 2025. Study of GSK3511294 in Healthy Chinese Participants.
16. GlaxoSmithKline (GSK) 2025. Anzahl der Prüfungsteilnehmer der China PK Study (208021) nach Region, Land und Zentrum.
17. ClinicalTrials.gov (CT) 2026. Efficacy and Safety of Depemokimab Compared With Mepolizumab in Adults With Relapsing or Refractory Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (EGPA) (OCEAN).
18. GlaxoSmithKline (GSK) 2026. Anzahl der Prüfungsteilnehmer der Studie OCEAN (217102) nach Region, Land und Zentrum.
19. ClinicalTrials.gov (CT) 2026. Depemokimab in Participants With Hypereosinophilic Syndrome, Efficacy, and Safety Trial (DESTINY).