

Tezepelumab (Asthma) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

DOSSIERBEWERTUNG



Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Tezepelumab (Asthma) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.11.2022

Interne Projektnummer

A22-122

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- TOF Wagner

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Bent Müller
- Erika Baumbach
- Tobias Effertz
- Moritz Felsch
- Claudia Kapp
- Sabine Ostlender
- Daniela Preukschat
- Kathrin Wohlhöfner

Schlagwörter

Tezepelumab, Asthma, Adoleszent, Nutzenbewertung

Keywords

Tezepelumab, Asthma, Adolescent, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Hintergrund.....	1
1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet.....	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	3
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Tezepelumab ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus eines weiteren Arzneimittels zur Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tezepelumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.11.2022 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltet die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die

entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Wagner, TOF	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer

Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.12
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.15
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.23
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.24
I 6 Literatur.....	I.26
I Anhang A Suchstrategien.....	I.28
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.29

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tezepelumab.....	I.6
Tabelle 3: Tezepelumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.11
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tezepelumab.....	I.13
Tabelle 5: Tezepelumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.24

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICS	inhalative Kortikosteroide
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LABA	lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum
LAMA	lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist
MITT	modifizierte Intention to treat
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tezepelumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.11.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tezepelumab als Add-on-Erhaltungstherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren und Erwachsenen mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tezepelumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie ^b angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist	eine patientenindividuelle Therapieeskalation ^c unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ hochdosiertes ICS und LABA und LAMA oder ▪ hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab^d oder ▪ hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab^e oder Dupilumab^e
2	Erwachsene mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie ^b angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist	eine patientenindividuelle Therapieeskalation ^c unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Pathogenese des Asthmas unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ hochdosiertes ICS und LABA und LAMA oder ▪ hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab^d oder ▪ hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab^d oder Reslizumab^d oder Benralizumab^d oder Dupilumab^d

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b. Vor dem Hintergrund des Wortlautes des Anwendungsgebietes (schweres Asthma) wird davon ausgegangen, dass die Therapie mit Tezepelumab nur zusätzlich zu hochdosierten ICS und mindestens einem weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie bzw. bei Kindern und Jugendlichen auch zusätzlich zu mitteldosiertem ICS und Montelukast und LABA und LAMA indiziert ist.

c. Gemäß G-BA ist das medikamentöse Stufenschema der NVL Asthma, 4. Auflage, 2020 zu berücksichtigen. Dabei wird davon ausgegangen, dass im Anwendungsgebiet von Tezepelumab die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 in den Stufen 5 bis 6 des medikamentösen Stufenschemas für Kinder und Jugendliche und die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 in den Stufen 4 bis 5 des medikamentösen Stufenschemas für Erwachsene abgebildet werden. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des schweren Asthmas, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, entspricht bei schwerem unkontrolliertem Asthma nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Falls vom Anwendungsgebiet auch Patientinnen und Patienten umfasst sind, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden unzureichenden Therapie infrage kommt, ist für diese Patientenpopulation darzustellen, dass eine weitere Therapieeskalation nicht möglich ist.

d. sofern die für die Anwendung notwendigen Kriterien erfüllt sind

e. sofern die für die Anwendung notwendigen Kriterien von Omalizumab nicht erfüllt sind

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Der pU bearbeitet die vom G-BA festgelegten 2 Fragestellungen jedoch nicht separat, sondern betrachtet jugendliche und erwachsene Patientinnen und Patienten gemeinsam.

Die vorliegende Bewertung wird entsprechend der Festlegung des G-BA getrennt für die 2 Fragestellungen gegenüber der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Da für keine der beiden Fragestellungen geeignete Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung nachfolgend in einem gemeinsamen Berichtsteil.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Es wurde keine relevante Studie zum direkten Vergleich von Tezepelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Demgegenüber identifiziert der pU die RCTs NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION, für die er jeweils Teilpopulationen zur Bewertung des Zusatznutzens von Tezepelumab heranzieht. Zusätzlich legt der pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Tezepelumab einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo gegenüber Dupilumab vor. Dieser umfasst aufseiten der Intervention die Studien NAVIGATOR und PATHWAY und auf der Vergleichsseite die Studie QUEST.

Sowohl der direkte Vergleich als auch der adjustierte indirekte Vergleich eignet sich nicht für die Nutzenbewertung von Tezepelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies wird nachfolgend erläutert.

Vom pU vorgelegter direkter Vergleich

Der pU zieht die RCTs NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION für die Bewertung des Zusatznutzens bei seiner gemeinsam betrachteten Patientengruppe der Jugendlichen und Erwachsenen heran.

NAVIGATOR

Die Studie NAVIGATOR ist eine randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Tezepelumab ($N = 529$) mit Placebo ($N = 532$). Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 80 Jahren mit schwerem Asthma, die ≥ 2 Verschlechterungen ihrer Erkrankung innerhalb von 12 Monaten vor Screening aufwiesen. Außerdem mussten alle Patientinnen und Patienten mit mittel oder hoch dosierten ICS und mindestens 1 weiteren Kontrollmedikation in den letzten 3 Monaten vor Screening behandelt worden sein.

PATHWAY

Die Studie PATHWAY ist eine randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Tezepelumab in verschiedenen Dosierungen (280 mg alle 2 Wochen [$N = 137$], 210 mg alle 4 Wochen [$N = 137$], 70 mg alle 4 Wochen [$N = 138$]) mit Placebo ($N = 138$). Eingeschlossen

wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahren mit schwerem Asthma, die ≥ 2 Verschlechterungen ihrer Erkrankung oder 1 schwere Verschlechterung innerhalb von 12 Monaten vor Screening aufwiesen. Außerdem mussten alle Patientinnen und Patienten mit mittel oder hoch dosierten ICS und einem lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetikum (LABA) seit ≥ 6 Monaten vor Screening behandelt worden sein.

DESTINATION

Die Studie DESTINATION ist eine randomisierte, doppelblinde Extensionsstudie zum Vergleich von Tezepelumab mit Placebo. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die die Studie NAVIGATOR (N = 827) oder die Studie SOURCE (N = 124) abgeschlossen haben.

Vom pU betrachtete Teilpopulationen der Studien NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION

Zur Bewertung des Zusatznutzens legt der pU eine Metaanalyse mit der Biomarker_{low}-Population der Studien NAVIGATOR und PATHWAY vor. In diese Teilpopulationen wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die gemäß Fachinformationen aufgrund ihres individuellen Biomarkerstatus für eine Behandlung mit einem Biologikum der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht infrage kommen. Für die separat dargestellte Studie DESTINATION betrachtet der pU ebenfalls die Biomarker_{low}-Population und schränkt diese darüber hinaus auf Patientinnen und Patienten ein, die zuvor die Studie NAVIGATOR abgeschlossen hatten.

Zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt

Die vorgelegten Daten aus den Studien NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Tezepelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da die verschiedenen Möglichkeiten der vom G-BA festgelegten patientenindividuellen Therapieeskalation nicht umgesetzt wurden.

In den Studien NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION wiesen die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten trotz ihrer bestehenden Asthmatherapie eine unzureichende Asthmakontrolle auf. Die vor Studienbeginn angewandte Therapie war somit nicht ausreichend, um das Therapieziel einer Asthmakontrolle zu erreichen. In dieser Situation wird gemäß Leitlinien eine Therapieeskalation empfohlen. In den jeweiligen Kontrollarmen war zu Studienbeginn keine Therapieeskalation geplant, während die Patientinnen und Patienten in den Interventionsarmen Tezepelumab als Zusatztherapie erhielten. Auch im Rahmen der Begleittherapie war in der Studie NAVIGATOR keine Therapieeskalation vorgesehen. In der Studie PATHWAY war eine Anpassung der Kontrollmedikation nach Rücksprache mit dem pU möglich, jedoch legt der pU keine Daten vor, bei wie vielen Patientinnen und Patienten eine Therapie mit lang wirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) im Studienverlauf initiiert wurde. Für die Patientinnen und Patienten der Extensionsstudie DESTINATION, in die Patientinnen und Patienten der Studie NAVIGATOR eingeschlossen wurden, käme eine

Therapieeskalation mit einer 3. Kontrollmedikation entsprechend ebenfalls grundsätzlich infrage.

Eine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Biomarker_{low}-Populationen der Studien NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION ist nicht gegeben.

Vom pU vorgelegter indirekter Vergleich gegenüber Dupilumab

Zusätzlich legt der pU einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Dupilumab über den Brückenkomparator Placebo vor. Dieser Vergleich eignet sich ebenfalls nicht für die Nutzenbewertung von Tezepelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Aufseiten der Intervention schließt der pU die metaanalytisch zusammengefasste modifizierte-Intention-to-treat(mITT)-Population der Studien NAVIGATOR und PATHWAY ein, die alle Patientinnen und Patienten der ITT-Population umfasst, die dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Tezepelumab entsprechen. Auf der Vergleichsseite identifiziert der pU die Studien QUEST und DRI12544. Zur Ableitung eines Zusatznutzens zieht der pU nur den indirekten Vergleich gegenüber der Studie QUEST heran.

QUEST

Bei der Studie QUEST handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich von Dupilumab in 2 verschiedenen Dosierungen (300 mg alle 2 Wochen [N = 633], 200 mg alle 2 Wochen [N = 631]) mit Placebo (Placebo zu 300 mg [N = 321] oder Placebo zu 200 mg [N = 317]). In die Studie wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkontrolliertem, mittelschweren bis schweren Asthma eingeschlossen, die bereits eine bestehende Therapie mit mittel oder hoch dosierten ICS und 1 bis 2 weiteren Kontrollmedikationen (z. B. LABA) in stabiler Dosierung aufwiesen.

Möglichkeiten der Therapieeskalation nicht ausgeschöpft

Laut der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) Asthma besteht erst dann eine Indikation zur Therapie mit monoklonalen Antikörpern, wenn selbst unter 3-monatiger maximaler inhalativer Kombinationstherapie mit einem ICS in Höchstdosis, einem LABA und einem LAMA (Tiotropium) keine Astmakontrolle erreicht wird. Der pU gibt jedoch nicht an, inwiefern er eine Therapieeskalation mit LAMA als umgesetzt ansieht und legt auch keine Daten vor, die eine Nichteignung von LAMA dokumentieren. In der Studie QUEST führten 9 % (Dupilumab-Arm) bzw. 10 % (Vergleichsarm) ihre bestehende Behandlung mit LAMA als 2. oder 3. Kontrollmedikation fort. Insgesamt standen LAMA zur Eskalation der bestehenden Therapie im Rahmen der Studie nicht zur Verfügung. In der Studie QUEST wurden die gemäß Stufenschema vorgegebenen Möglichkeiten der Therapieeskalation für die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten (vor dem Einsatz von Dupilumab) somit nicht ausgeschöpft. Dies bedeutet, dass für diese Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Dupilumab nicht die

adäquate patientenindividuelle Therapieeskalation (unter Berücksichtigung der Vortherapie) darstellt.

Insgesamt ist eine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im indirekten Vergleich von Tezepelumab gegenüber Dupilumab nicht gegeben.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tezepelumab als Add-on-Erhaltungstherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren und Erwachsenen mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für beide Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung (Jugendliche und Erwachsene) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tezepelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Tezepelumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Tezepelumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie ^b angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist	eine patientenindividuelle Therapieeskalation ^c unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ hochdosiertes ICS und LABA und LAMA oder ▪ hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab^d oder ▪ hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab^e oder Dupilumab^e 	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie ^b angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist	eine patientenindividuelle Therapieeskalation ^c unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Pathogenese des Asthmas unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ hochdosiertes ICS und LABA und LAMA oder ▪ hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab^d oder ▪ hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab^d oder Reslizumab^d oder Benralizumab^d oder Dupilumab^d 	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b. Vor dem Hintergrund des Wortlautes des Anwendungsgebietes (schweres Asthma) wird davon ausgegangen, dass die Therapie mit Tezepelumab nur zusätzlich zu hochdosierten ICS und mindestens einem weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie bzw. bei Kindern und Jugendlichen auch zusätzlich zu mitteldosiertem ICS und Montelukast und LABA und LAMA indiziert ist.

c. Gemäß G-BA ist das medikamentöse Stufenschema der NVL Asthma, 4. Auflage, 2020 zu berücksichtigen. Dabei wird davon ausgegangen, dass im Anwendungsgebiet von Tezepelumab die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 in den Stufen 5 bis 6 des medikamentösen Stufenschemas für Kinder und Jugendliche und die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 in den Stufen 4 bis 5 des medikamentösen Stufenschemas für Erwachsene abgebildet werden. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des schweren Asthmas, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, entspricht bei schwerem unkontrolliertem Asthma nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Falls vom Anwendungsgebiet auch Patientinnen und Patienten umfasst sind, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden unzureichenden Therapie infrage kommt, ist für diese Patientenpopulation darzustellen, dass eine weitere Therapieeskalation nicht möglich ist.

d. sofern die für die Anwendung notwendigen Kriterien erfüllt sind

e. sofern die für die Anwendung notwendigen Kriterien von Omalizumab nicht erfüllt sind

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tezepelumab als Add-on-Erhaltungstherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren und Erwachsenen mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tezepelumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie ^b angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist	eine patientenindividuelle Therapieeskalation ^c unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ hochdosiertes ICS und LABA und LAMA oder ▪ hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab^d oder ▪ hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab^e oder Dupilumab^e
2	Erwachsene mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie ^b angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist	eine patientenindividuelle Therapieeskalation ^c unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Pathogenese des Asthmas unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ hochdosiertes ICS und LABA und LAMA oder ▪ hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab^d oder ▪ hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab^d oder Reslizumab^d oder Benralizumab^d oder Dupilumab^d

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b. Vor dem Hintergrund des Wortlautes des Anwendungsgebietes (schweres Asthma) wird davon ausgegangen, dass die Therapie mit Tezepelumab nur zusätzlich zu hochdosierten ICS und mindestens einem weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie bzw. bei Kindern und Jugendlichen auch zusätzlich zu mitteldosiertem ICS und Montelukast und LABA und LAMA indiziert ist.

c. Gemäß G-BA ist das medikamentöse Stufenschema der NVL Asthma, 4. Auflage, 2020 zu berücksichtigen. Dabei wird davon ausgegangen, dass im Anwendungsgebiet von Tezepelumab die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 in den Stufen 5 bis 6 des medikamentösen Stufenschemas für Kinder und Jugendliche und die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 in den Stufen 4 bis 5 des medikamentösen Stufenschemas für Erwachsene abgebildet werden. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des schweren Asthmas, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, entspricht bei schwerem unkontrolliertem Asthma nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Falls vom Anwendungsgebiet auch Patientinnen und Patienten umfasst sind, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden unzureichenden Therapie infrage kommt, ist für diese Patientenpopulation darzustellen, dass eine weitere Therapieeskalation nicht möglich ist.

d. sofern die für die Anwendung notwendigen Kriterien erfüllt sind

e. sofern die für die Anwendung notwendigen Kriterien von Omalizumab nicht erfüllt sind

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Der pU bearbeitet die vom G-BA festgelegten 2 Fragestellungen jedoch nicht separat, sondern betrachtet jugendliche und erwachsene Patientinnen und Patienten gemeinsam.

Die vorliegende Bewertung wird entsprechend der Festlegung des G-BA getrennt für die 2 Fragestellungen gegenüber der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Da für keine der beiden Fragestellungen geeignete Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung nachfolgend in einem gemeinsamen Berichtsteil.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Tezepelumab (Stand zum 02.09.2022)
- bibliografische Recherche zu Tezepelumab (letzte Suche am 02.09.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Tezepelumab (letzte Suche am 02.09.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Tezepelumab (letzte Suche am 02.09.2022)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 02.09.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 02.09.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 05.09.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Tezepelumab (letzte Suche am 24.11.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie zum direkten Vergleich von Tezepelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation identifiziert.

Demgegenüber identifiziert der pU die RCTs NAVIGATOR [3], PATHWAY [4] und DESTINATION [5], für die er jeweils Teilpopulationen zur Bewertung des Zusatznutzens von Tezepelumab heranzieht. Zusätzlich identifiziert der pU die RCTs SOURCE [6] und CASCADE [7], stellt die Ergebnisse dieser Studien jedoch nur ergänzend dar. Als Begründung gibt der pU an, dass in der Studie SOURCE orale Kortikosteroide eingesetzt wurden, die in den Leitlinien als nachrangige Therapieoption eingeordnet werden. Für die Studie CASCADE gibt der pU an, dass diese mit insgesamt 12 Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation sehr klein und das Studienziel zudem anders ausgerichtet sei. Die Begründung des pU ist nicht sachgerecht. In Übereinstimmung mit dem pU werden die Studien SOURCE und CASCADE dennoch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da (wie in den Studien NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION) die zweckmäßige Vergleichstherapie in beiden Studien nicht umgesetzt wurde.

Da der pU in seiner Suche keine aktiv kontrollierten Studien identifiziert, führt der pU zusätzlich eine Informationsbeschaffung nach Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo durch. Er identifiziert dafür aufseiten der Intervention die Studien NAVIGATOR und PATHWAY und auf der Vergleichsseite die Studien QUEST [8] und DRI12544 [9].

Sowohl der direkte Vergleich basierend auf den Teilstudienpopulationen der Studien NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION als auch der adjustierte indirekte Vergleich eignet sich nicht für die Nutzenbewertung von Tezepelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies wird nachfolgend erläutert.

Vom pU vorgelegter direkter Vergleich

Der pU zieht die RCTs NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION für die Bewertung des Zusatznutzens bei seiner gemeinsam betrachteten Patientengruppe der Jugendlichen und Erwachsenen heran. Aus allen 3 Studien bildet der pU Teilstudienpopulationen von Patientinnen und Patienten, für die aufgrund ihres individuellen Biomarkerstatus keine Therapie mit einem Biologikum der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage kommt (Biomarker_{low}-Population, siehe unten). Auf Grundlage dieser Teilstudienpopulationen führt der pU mit den Studien NAVIGATOR und PATHWAY eine Metaanalyse durch, die Ergebnisse der Extensionsstudie DESTINATION stellt der pU separat dar.

NAVIGATOR

Die Studie NAVIGATOR ist eine randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Tezepelumab mit Placebo. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 80 Jahren mit schwerem Asthma, die ≥ 2 Verschlechterungen ihrer Erkrankung innerhalb von 12 Monaten vor Screening aufwiesen, definiert durch eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden oder Hospitalisierung bzw. Besuch einer Notaufnahme. Außerdem mussten alle Patientinnen und Patienten mit mittel oder hoch dosierten ICS und mindestens 1 weiteren Kontrollmedikation in den letzten 3 Monaten vor Screening behandelt worden sein.

Insgesamt wurden 1061 Patientinnen randomisiert einer Behandlung mit Tezepelumab (N = 529) bzw. Placebo (N = 532) zugeordnet. Stratifizierungsfaktoren waren Alter (Erwachsene vs. Jugendliche) und Region.

Die Behandlung mit Tezepelumab erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation [10]. Alle Patientinnen und Patienten mussten ihre initiale Asthmamedikation über den gesamten Studienverlauf unverändert fortführen. Eine Anpassung der Medikation war nicht erlaubt. Ebenso durften keine Biologika zur Behandlung eingesetzt werden.

Die Studie NAVIGATOR umfasste ein Screening von 5 bis 6 Wochen gefolgt von einer 52-wöchigen Behandlungsphase. Im Anschluss an die Behandlungsphase wurden die Patientinnen und Patienten 12 Wochen nachbeobachtet oder konnten in die Extensionsstudie DESTINATION eingeschlossen werden.

Der primäre Endpunkt der Studie NAVIGATOR war die jährliche Exazerbationsrate.

PATHWAY

Die Studie PATHWAY ist eine randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Tezepelumab in verschiedenen Dosierungen mit Placebo. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahren mit schwerem Asthma, die ≥ 2 Verschlechterungen ihrer Erkrankung oder 1 schwere Verschlechterung innerhalb von 12 Monaten vor Screening aufwiesen. Eine Verschlechterung war definiert als Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden über ≥ 3 Tagen oder Besuch einer Notaufnahme oder Hospitalisierung. Eine schwere Verschlechterung war definiert als Hospitalisierung für ≥ 24 Stunden innerhalb von 12 Monaten vor Screening. Außerdem mussten alle Patientinnen und Patienten mit mittel oder hoch dosierten ICS und einem lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetikum (LABA) seit ≥ 6 Monaten vor Screening behandelt worden sein.

Insgesamt wurden 584 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1:1 einer Behandlung mit Tezepelumab in den Dosierungen 280 mg alle 2 Wochen ($N = 137$), 210 mg alle 4 Wochen ($N = 137$), 70 mg alle 4 Wochen ($N = 138$) bzw. Placebo ($N = 138$) randomisiert zugeordnet, wobei 34 Patientinnen und Patienten eines nicht GCP-konformen (Good clinical Practice) Studienzentrums von den Auswertungen ausgeschlossen wurden. Stratifizierungsfaktoren waren Region (Japan vs. Rest der Welt), Eosinophilenzahl im Blut (≥ 250 vs. < 250 Zellen/ μL) und ICS-Dosierung (mittel vs. hoch).

Die Behandlung mit Tezepelumab mit einer Dosierung von 210 mg alle 4 Wochen entspricht den Vorgaben der Fachinformation [10]. Alle Patientinnen und Patienten sollten ihre initiale Asthmamedikation über den gesamten Studienverlauf unverändert fortführen. Änderungen der Asthmamedikation waren jedoch nach ärztlichem Ermessen und nach Rücksprache mit dem Sponsor möglich. Der Einsatz von Biologika war während der Studie nicht erlaubt.

Die Studie PATHWAY umfasste ein Screening von 5 Wochen gefolgt von einer 52-wöchigen Behandlungsphase und einer Nachbeobachtung von 12 Wochen.

Der primäre Endpunkt der Studie war die jährliche Exazerbationsrate.

DESTINATION

Die Studie DESTINATION ist eine randomisierte, doppelblinde Extensionsstudie zum Vergleich von Tezepelumab mit Placebo. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die die Studie NAVIGATOR oder die Studie SOURCE abgeschlossen haben.

Insgesamt 827 Patientinnen und Patienten aus der NAVIGATOR-Studie und 124 Patientinnen und Patienten aus der SOURCE-Studie wurden in die Studie DESTINATION eingeschlossen. Patientinnen und Patienten, die zuvor Tezepelumab erhielten, wurden in den Tezepelumab-Arm unter Beibehaltung der Verblindung eingeschlossen. Patientinnen und Patienten, die zuvor Placebo erhielten, wurden im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit Tezepelumab oder Placebo randomisiert.

Die Behandlung mit Tezepelumab erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation [10]. Die bestehende Kontrollmedikation konnte während der Studie bei stabiler Symptomatik nach ärztlichem Ermessen reduziert werden. Zudem sollten Exazerbationen, die während der Studie auftraten, angemessen behandelt werden. Der Einsatz von Biologika war nicht erlaubt.

Die Studie DESTINATION umfasste für Patientinnen und Patienten aus der Studie NAVIGATOR eine 52-wöchigen Behandlungsphase. Diese wurden im Anschluss an die Behandlungsphase 12 Wochen nachbeobachtet.

Primärer Endpunkt der Studie war die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

Vom pU betrachtete Teilpopulationen der Studien NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION

Zur Bewertung des Zusatznutzens legt der pU eine Metaanalyse mit der Biomarker_{low}-Population der Studien NAVIGATOR und PATHWAY vor. In diese Teilpopulationen wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die gemäß Fachinformationen aufgrund ihres individuellen Biomarkerstatus (Gesamtwert Immunglobulin E, Eosinophilenzahl und Stickstoffmonoxid-Fraktion) für eine Behandlung mit einem Biologikum (Omalizumab, Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab, Dupilumab) der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht infrage kommen. Die vom pU betrachteten Teilpopulationen umfassen in der Studie NAVIGATOR 95 Patientinnen und Patienten (Tezepelumab: n = 55; Placebo: n = 40) und in der Studie PATHWAY 21 Patientinnen und Patienten (Tezepelumab: n = 12; Placebo: n = 9).

Für die Studie DESTINATION zieht der pU ebenfalls die Ergebnisse der Biomarker_{low}-Population heran. Zusätzlich schränkt der pU die Population auf Patientinnen und Patienten ein, die zuvor im Rahmen der Studie NAVIGATOR behandelt wurden. Diese Teilpopulation umfasst 64 Patientinnen und Patienten (Tezepelumab: n = 45; Placebo: n = 19).

Zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt

Die vorgelegten Daten aus den Studien NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Tezepelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da die verschiedenen Möglichkeiten der vom G-BA festgelegten patientenindividuellen Therapieeskalation nicht umgesetzt wurden. Der pU führt aus, dass bezogen auf die Biomarker_{low}-Population, die fortgeführte bisherige Behandlung mit hochdosierter ICS + LABA und ggf. lang wirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) eine ausgeschöpfte inhalative Erhaltungstherapie darstellen würde. Daher würde für Patientinnen und Patienten dieser Teilpopulationen keine weitere Therapieeskalation infrage kommen und die Fortführung der bestehenden Therapie der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entsprechen. Diese Argumentation des pU ist nicht sachgerecht.

Therapieeskalation mittels LAMA

Die zusätzliche Gabe von LAMA wie Tiotropium stellt für Patientinnen und Patienten, die eine Erhaltungstherapie mit 2 Kontrollmedikationen (z. B. ICS und LABA) erhalten und für die kein Biologikum geeignet ist, eine Möglichkeit der Therapieeskalation innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA dar.

In der Biomarker_{low}-Population der Studie NAVIGATOR erhielten 73 % (Interventionsarm) und 60 % (Placeboarm) und in der entsprechenden Population der Studie PATHWAY 100 % (Interventionsarm) und 89 % (Placeboarm) zu Studienbeginn kein LAMA. Unter Beachtung der aktuellen Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) Asthma [2] kommt eine Therapieeskalation mit einer 3. Kontrollmedikation mit LAMA (z. B. Tiotropium) für diese Patientinnen und Patienten in beiden Studien grundsätzlich infrage. Jedoch war die Initiierung einer Kontrollmedikation mit LAMA während der Behandlungsphase in der Studie NAVIGATOR nicht erlaubt. In der Studie PATHWAY war eine Anpassung der Kontrollmedikation nach Rücksprache mit dem pU möglich, jedoch legt der pU keine Daten vor, bei wie vielen Patientinnen und Patienten eine Therapie mit LAMA im Studienverlauf initiiert wurde. Für die Patientinnen und Patienten der Extensionsstudie DESTINATION, in die Patientinnen und Patienten der Studie NAVIGATOR eingeschlossen wurden, käme eine Therapieeskalation mit einer 3. Kontrollmedikation entsprechend ebenfalls grundsätzlich infrage. Aus den Studienunterlagen geht jedoch ebenfalls nicht hervor, bei wie vielen Patientinnen und Patienten eine Therapie mit einem LAMA im Studienverlauf initiiert wurde. Den Angaben im Studienbericht ist lediglich zu entnehmen, dass weniger als ein Viertel der Patientinnen und Patienten Tiotropium erhielt. Dabei ist unklar, bei wie vielen davon es sich um eine Fortführung der zuvor bestandenen Therapie handelt.

Der pU führt nicht aus, inwiefern er eine Therapieeskalation mit LAMA als umgesetzt ansieht. Eine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Biomarker_{low}-Populationen der Studien NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION ist nicht gegeben.

Vom pU vorgelegter indirekter Vergleich gegenüber Dupilumab

Zusätzlich legt der pU einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Dupilumab über den Brückenkomparator Placebo vor. Dieser Vergleich eignet sich ebenfalls nicht für die Nutzenbewertung von Tezepelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Eingeschlossene Studien

Aufseiten der Intervention schließt der pU die metaanalytisch zusammengefasste modifizierte-Intention-to-treat(mITT)-Population der Studien NAVIGATOR und PATHWAY ein. Die mITT-Population umfasst gemäß Angabe des pU alle Patientinnen und Patienten der ITT-Population, die dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Tezepelumab entsprechen (Tezepelumab: n = 446; Placebo: n = 436). In dieser Teilpopulation sind keine Jugendlichen enthalten. Eine Beschreibung der Studien findet sich weiter oben.

Auf der Vergleichsseite identifiziert der pU die Studien QUEST und DRI12544. Zur Ableitung eines Zusatznutzens zieht der pU nur den indirekten Vergleich gegenüber der Studie QUEST heran. Aufgrund unterschiedlicher Studiendauern stellt er den indirekten Vergleich gegenüber der Studie DRI12544 ergänzend dar.

Studien auf Seite der Vergleichstherapie

Bei der Studie QUEST handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich von Dupilumab in 2 verschiedenen Dosierungen mit Placebo. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkontrolliertem, mittelschweren bis schweren Asthma eingeschlossen, die bereits eine bestehende Therapie mit mittel oder hoch dosierten ICS und 1 bis 2 weiteren Kontrollmedikationen (z. B. LABA) in stabiler Dosierung aufwiesen. Insgesamt wurden 1902 Patientinnen und Patienten randomisiert (2:2:1:1) den Studienarmen Dupilumab 300 mg alle 2 Wochen (N = 633), Dupilumab 200 mg alle 2 Wochen (N = 631), Placebo zu 300 mg Dupilumab (N = 321) oder Placebo zu 200 mg Dupilumab (N = 317) zugeteilt. Die Behandlungsdauer betrug 52 Wochen.

Die Studie DRI12544 ist eine randomisierte, doppelblinde Phase-IIb-Studie zum Vergleich von Dupilumab in 4 verschiedenen Dosierungen mit Placebo. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit unkontrolliertem mittelschweren bis schweren Asthma, die bereits eine Therapie mit mittel oder hoch dosierten ICS und LABA in einer stabilen Dosierung erhielten. Insgesamt wurde 776 Patientinnen und Patienten randomisiert (1:1:1:1:1) einer Behandlung mit Dupilumab 300 mg alle 2 Wochen (N = 157), Dupilumab 200 mg alle 2 Wochen (N = 150), Dupilumab 300 mg alle 4 Wochen (N = 157), Dupilumab 200 mg alle 4 Wochen (N = 154) oder Placebo (N = 158) zugeteilt. Die Behandlungsdauer betrug 24 Wochen.

Weitere Angaben zum Studiendesign der Studien QUEST und DRI12544 können der Nutzenbewertung A19-74 [11] entnommen werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie in den Studien zur Vergleichstherapie nicht umgesetzt

Der G-BA hat für beide Fragestellungen der Nutzenbewertung eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung verschiedener Kombinationstherapien festgelegt. Der pU legt einen adjustierten indirekten Vergleich von Tezepelumab mit Dupilumab vor, legt jedoch nicht dar, dass Dupilumab die individuell am besten geeignete Eskalationstherapie für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der Studien QUEST und DRI12544 darstellt.

Möglichkeiten der Therapieeskalation nicht ausgeschöpft

Laut der NVL Asthma [2] besteht erst dann eine Indikation zur Therapie mit monoklonalen Antikörpern, wenn selbst unter 3-monatiger maximaler inhalativer Kombinationstherapie mit einem ICS in Höchstdosis, einem LABA und einem LAMA (Tiotropium) keine Asthmakontrolle erreicht wird. Wie in der Nutzenbewertung A19-74 beschrieben kam eine Therapieeskalation mit einer 3. Kontrollmedikation mit LAMA für die Patientinnen und Patienten der Studien QUEST und DRI12544 grundsätzlich infrage. Der pU gibt jedoch nicht an, inwiefern er eine Therapieeskalation mit LAMA als umgesetzt ansieht und legt auch keine Daten vor, die eine Nichteignung von LAMA dokumentieren. In der Studie QUEST führten nur 9 % (Dupilumab-Arm) bzw. 10 % (Vergleichsarm) ihre bestehende Behandlung mit LAMA als 2. oder 3. Kontrollmedikation fort. In der Studie DRI12544 erhielten nur 2,6 % der Patientinnen und Patienten Tiotropium (LAMA) als Begleittherapie. Insgesamt standen LAMA zur Eskalation der bestehenden Therapie im Rahmen der beiden Studien nicht zur Verfügung. In den Studien QUEST und DRI12544 wurden die gemäß Stufenschema vorgegebenen Möglichkeiten der Therapieeskalation für die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten (vor dem Einsatz von Dupilumab) somit nicht ausgeschöpft. Dies bedeutet, dass für diese Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Dupilumab nicht die adäquate patientenindividuelle Therapieeskalation (unter Berücksichtigung der Vortherapie) darstellt.

Insgesamt ist somit eine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vom pU vorgelegten indirekten Vergleich von Tezepelumab gegenüber Dupilumab grundsätzlich nicht gegeben. Die Ähnlichkeit der Studien auf Vergleichs- und Interventionsseite wurde deshalb nicht weiter geprüft.

Fazit

Die vom pU vorgelegten Vergleiche von Tezepelumab mit Placebo für die Biomarker_{low}-Populationen der Studien NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da für diese Populationen die Möglichkeiten der Therapieeskalation nicht ausgeschöpft wurden und eine Fortführung einer bestehenden Kontrollmedikation in den Placeboarmen der Studien keine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt. Der vorgelegte indirekte Vergleich von Tezepelumab mit Dupilumab für die mITT-Population der Studien NAVIGATOR und PATHWAY und der Vergleichsstudie QUEST (sowie der ergänzend dargestellte Vergleich mit der Studie

DRI12544) entspricht ebenfalls nicht einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da in der Studie QUEST (und der Studie DRI12544) die zweckmäßige Vergleichstherapie patientenindividuelle Therapieeskalation gemäß den Vorgaben des Stufenschema der NVL Asthma nicht adäquat umgesetzt wurde. Zusammengefasst liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzen von Tezepelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tezepelumab als Add-on-Erhaltungstherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren und Erwachsenen mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für beide Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung (Jugendliche und Erwachsene) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tezepelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Tezepelumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Tezepelumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie ^b angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist	eine patientenindividuelle Therapieeskalation ^c unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ hochdosiertes ICS und LABA und LAMA oder ▪ hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab^d oder ▪ hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab^e oder Dupilumab^e 	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie ^b angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist	eine patientenindividuelle Therapieeskalation ^c unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Pathogenese des Asthmas unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ hochdosiertes ICS und LABA und LAMA oder ▪ hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab^d oder ▪ hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab^d oder Reslizumab^d oder Benralizumab^d oder Dupilumab^d 	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b. Vor dem Hintergrund des Wortlautes des Anwendungsgebietes (schweres Asthma) wird davon ausgegangen, dass die Therapie mit Tezepelumab nur zusätzlich zu hochdosierten ICS und mindestens einem weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie bzw. bei Kindern und Jugendlichen auch zusätzlich zu mitteldosiertem ICS und Montelukast und LABA und LAMA indiziert ist.
 c. Gemäß G-BA ist das medikamentöse Stufenschema der NVL Asthma, 4. Auflage, 2020 zu berücksichtigen. Dabei wird davon ausgegangen, dass im Anwendungsgebiet von Tezepelumab die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 in den Stufen 5 bis 6 des medikamentösen Stufenschemas für Kinder und Jugendliche und die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 in den Stufen 4 bis 5 des medikamentösen Stufenschemas für Erwachsene abgebildet werden. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des schweren Asthmas, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, entspricht bei schwerem unkontrolliertem Asthma nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Falls vom Anwendungsgebiet auch Patientinnen und Patienten umfasst sind, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden unzureichenden Therapie infrage kommt, ist für diese Patientenpopulation darzustellen, dass eine weitere Therapieeskalation nicht möglich ist.
 d. sofern die für die Anwendung notwendigen Kriterien erfüllt sind
 e. sofern die für die Anwendung notwendigen Kriterien von Omalizumab nicht erfüllt sind

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der zusammengefasst für beide Fragestellungen auf Basis der Ergebnisse der direkt vergleichenden Studien gegenüber Placebo und des adjustierten indirekten Vergleichs gegenüber Dupilumab einen Anhaltspunkt für einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 2022 [Zugriff: 24.01.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung, 4. Auflage. Version 1 [online]. 2020. URL: <http://www.asthma.versorgungsleitlinien.de>.
3. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. N Engl J Med 2021; 384(19): 1800-1809. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2034975>.
4. Corren J, Parnes JR, Wang L et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. N Engl J Med 2017; 377(10): 936-946. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1704064>.
5. Menzies-Gow A, Ponnarambil S, Downie J et al. DESTINATION: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the long-term safety and tolerability of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. Respir Res 2020; 21(1): 279. <https://dx.doi.org/10.1186/s12931-020-01541-7>.
6. Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Respir Med 2022; 10(7): 650-660. [https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00537-3](https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00537-3).
7. Diver S, Khalfaoui L, Emson C et al. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Respir Med 2021. [https://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00226-5](https://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00226-5).
8. Castro M, Corren J, Pavord ID et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. N Engl J Med 2018; 378(26): 2486-2496. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1804092>.
9. Wenzel S, Castro M, Corren J et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting beta₂ agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. Lancet 2016; 388(10039): 31-44. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30307-5](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30307-5).

10. AstraZeneca A. B. Fachinformation Tezspire 210 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: September 2022]. 2022.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dupilumab (Asthma); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 24.01.2023]. URL: https://www.igwig.de/download/A19-74_Dupilumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Tezepelumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
tezepelumab OR AMG-157 OR MEDI-19929 OR MEDI-9929

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
tezepelumab* OR (AMG 157) OR AMG-157 OR AMG157 OR (MEDI 9929) OR MEDI-9929 OR MEDI9929 OR (MEDI 19929) OR MEDI-19929 OR MEDI19929

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
tezepelumab OR AMG 157 OR AMG-157 OR AMG157 OR MEDI 9929 OR MEDI-9929 OR MEDI9929 OR MEDI 19929 OR MEDI-19929 OR MEDI19929

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Ausführliche Informationen bezüglich der Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind der Fachinformation und Gebrauchsinformation von Tezspire zu entnehmen.“

Die Behandlung mit Tezspire sollte von Ärzten initiiert werden, die Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von schwerem Asthma haben.

Die empfohlene Dosis bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) beträgt 210 mg Tezepelumab als subkutane Injektion alle 4 Wochen.

Tezspire ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Basierend auf dem Grad der Asthma-kontrolle beim jeweiligen Patienten sollte mindestens einmal jährlich über die Fortführung der Therapie entschieden werden.

Wenn eine Injektion versäumt wird, sollte diese schnellstmöglich nachgeholt werden. Danach kann der Patient die Anwendung gemäß Dosierungsschema fortsetzen. Wenn bereits die nächste Injektion ansteht, soll Tezspire wie geplant angewendet werden. Es darf keine doppelte Dosis angewendet werden.

Bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Tezspire wird als subkutane Injektion verabreicht.

Nach Schulung in der subkutanen Injektionstechnik können sich Patienten dieses Arzneimittel selbst injizieren oder sich von ihren Betreuungspersonen injizieren lassen.

Tezspire sollte in den Oberschenkel oder in den Bauch injiziert werden, jedoch nicht in den 5-cm-Bereich um den Nabel herum. Wenn medizinisches Fachpersonal oder eine Betreuungs-person die Injektion vornimmt, kann auch in den Oberarm injiziert werden. Ein Patient sollte sich nicht selbst in den Oberarm injizieren. Es sollte nicht in Körperfeste injiziert werden, wo die Haut dünn, geprellt, gerötet oder verhärtet ist.

Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Tezspire sollte nicht zur Behandlung von akuten Asthma-Exazerbationen angewendet werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn ihr Asthma nach Behandlungsbeginn unkontrolliert bleibt oder sich verschlimmert.

Ein abruptes Absetzen von Kortikosteroiden wird nach Beginn der Therapie nicht empfohlen. Eine Reduktion der Kortikosteroid-Dosen sollte, sofern angemessen, stufenweise und unter ärztlicher Überwachung erfolgen.

Nach der Anwendung von Tezepelumab können Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie, Hautausschlag) auftreten. Diese Reaktionen können innerhalb von Stunden nach der Anwendung auftreten, können in einigen Fällen jedoch verzögert einsetzen (z. B. nach Tagen).

Anaphylaxien in der Anamnese, unabhängig von Tezepelumab, können ein Risikofaktor für eine Anaphylaxie nach der Anwendung von Tezspire sein. Entsprechend der klinischen Praxis sollten Patienten über einen angemessenen Zeitraum nach der Anwendung von Tezspire überwacht werden.

Im Falle einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion (z. B. Anaphylaxie) sollte Tezepelumab umgehend abgesetzt und eine entsprechende Therapie, so wie klinisch indiziert, initiiert werden.

Schwerwiegende Infektionen

Theoretisch kann das Blockieren von thymischem stromalem Lymphopoietin (TSLP) das Risiko für schwerwiegende Infektionen erhöhen. In placebokontrollierten Studien wurde kein Anstieg von schwerwiegenden Infektionen unter Tezepelumab beobachtet.

Patienten mit bestehenden schwerwiegenden Infektionen sollten vor Beginn der Therapie mit Tezepelumab diesbezüglich behandelt werden. Wenn Patienten während der Tezepelumab-Therapie eine schwerwiegende Infektion entwickeln, sollte die Therapie mit Tezepelumab unterbrochen werden, bis die schwerwiegende Infektion abgeklungen ist.

Schwerwiegende kardiale Ereignisse

In einer klinischen Langzeitstudie wurde bei Patienten, die mit Tezepelumab behandelt wurden, ein numerisches Ungleichgewicht an schwerwiegenden kardialen unerwünschten Ereignissen im Vergleich zu Placebo beobachtet. Es wurde weder ein kausaler Zusammenhang zwischen Tezepelumab und diesen Ereignissen festgestellt, noch wurde eine Patientenpopulation mit einem erhöhten Risiko für diese Ereignisse identifiziert.

Patienten sollten auf Anzeichen oder Symptome hingewiesen werden, die auf ein kardiales Ereignis hindeuten (wie z. B. Brustschmerzen, Dyspnoe, Unwohlsein, Benommenheit oder Ohnmacht) und angewiesen werden, bei Auftreten solcher Symptome sofort einen Arzt aufzusuchen. Wenn Patienten während der Tezepelumab-Therapie ein schwerwiegendes kardiales Ereignis entwickeln, sollte die Therapie mit Tezepelumab unterbrochen werden, bis sich das akute Ereignis stabilisiert.

Patienten mit einer bestehenden Helminthen-Infektion sollten vor Beginn der Therapie mit Tezepelumab diesbezüglich behandelt werden. Wenn sich Patienten während der Therapie infizieren und nicht auf eine antihelminthische Behandlung ansprechen, sollte die Therapie mit Tezepelumab unterbrochen werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Tezspire während der Schwangerschaft vermieden werden, es sei denn, der zu erwartende Nutzen für die schwangere Mutter überwiegt jedes potenzielle Risiko für das ungeborene Kind.

Es ist nicht bekannt, ob Tezepelumab beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass humane IgG-Antikörper innerhalb der ersten Tage nach der Geburt in die Muttermilch übergehen, wobei sich deren Konzentrationen kurz danach auf niedrige Werte verringern. Daher kann ein Risiko für den gestillten Säugling während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden.

Für diesen bestimmten Zeitraum sollte eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob die Behandlung mit Tezepelumab unterbrochen/auf die Behandlung verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Danach kann Tezepelumab während der Stillzeit angewendet werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist.

Die Maßnahmen zur Risikominimierung sind im EU-RMP beschrieben. Im Rahmen des EU-Zulassungsprozesses kam das CHMP zu dem Schluss, dass für Tezspire keine Maßnahmen zur Risikominimierung notwendig sind, die über die Hinweise in der Fach- und Gebrauchs-information hinausgehen.

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen vor.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.7
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.11
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.13
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.13
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.14
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.15
II 2.1 Behandlungsdauer	II.16
II 2.2 Verbrauch.....	II.16
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.17
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.17
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.17
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.18
II 2.7 Versorgungsanteile	II.23
II 3 Literatur.....	II.24

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.14
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.18

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.8

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
FEV ₁	forciertes exspiratorisches Volumen in 1 Sekunde
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GINA	Global Initiative for Asthma
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
ICS	inhalative Kortikosteroide
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
LABA	lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum
LAMA	lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist
LTRA	Leukotrienrezeptorantagonist
NAKO	Nationale Kohorte
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
pU	pharmazeutischer Unternehmer

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Asthma bronchiale stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach wird Tezepelumab als Add-on-Erhaltungstherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hoch dosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in folgende Patientengruppen:

- Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hoch dosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist (Fragestellung 1)
- Erwachsene mit schwerem Asthma, das trotz hoch dosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist (Fragestellung 2).

In der Bewertung wird auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass die Therapie mit Tezepelumab nur zusätzlich zu hoch dosierten ICS und mindestens 1 weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie bzw. bei Kindern und Jugendlichen auch zusätzlich zu mitteldosiertem ICS und Montelukast und lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA) und lang wirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) indiziert ist. Darüber hinaus ist gemäß G-BA das medikamentöse Stufenschema der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) Asthma, 4. Auflage, 2020 [2] zu berücksichtigen. Dabei wird davon ausgegangen, dass im Anwendungsgebiet die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 in den Stufen 5 bis 6 des medikamentösen Stufenschemas für Kinder und Jugendliche abgebildet werden und Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 in den Stufen 4 bis 5 des medikamentösen Stufenschemas für Erwachsene. Montelukast ist nur zugelassen als Zusatzbehandlung bei Patientinnen und Patienten, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden. Dennoch können Patientinnen und Patienten mit schwerem Asthma, die im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß der Empfehlung der NVL Asthma 2020 Montelukast erhalten, in die für die Nutzenbewertung relevante Population miteinbezogen werden.

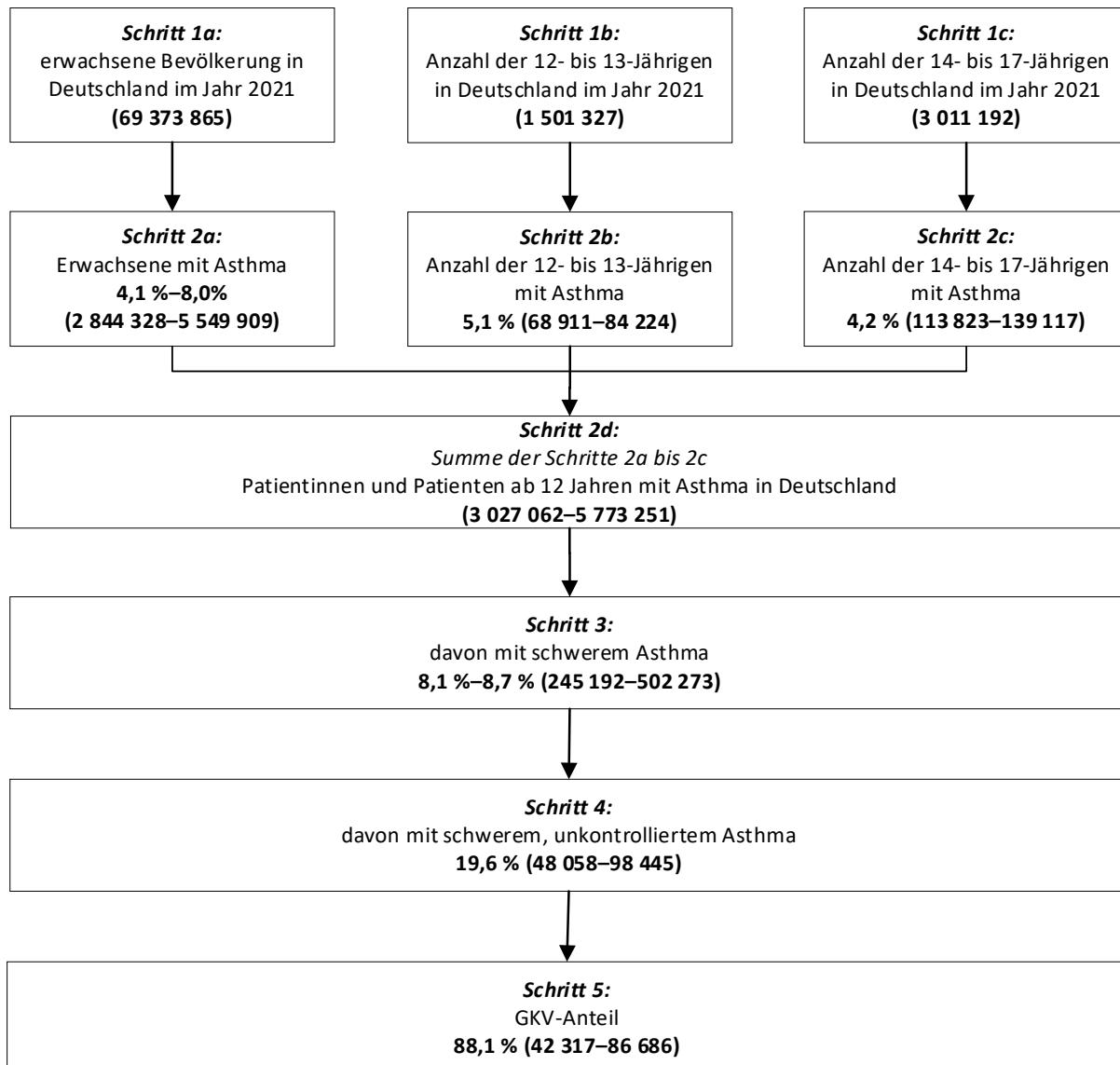
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Da laut pU ein Teil der Patientinnen und Patienten mit schwerem, unzureichend kontrolliertem Asthma nur unvollständig auf die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen mit Biologika ansprechen, bestehe für diese Patientengruppe weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf. Mit Tezepelumab werde nach Aussagen des pU das therapeutische Spektrum für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren um ein weiteres Biologikum erweitert, das eingesetzt werden könne, wenn andere Biologika nicht zugelassen sind bzw. eine geringe Wirkung zeigen. Tezepelumab soll gemäß den Angaben des pU u. a. zu einer Verbesserung der Symptomkontrolle, zur Reduktion von Exazerbationen sowie zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führen.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Bevölkerungsstand der Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahre

Auf Basis der Angaben zum Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation wurden zunächst alle Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren [1] in die Berechnungen des pU mit einbezogen. Für die auf diesen Altersgrenzen basierende Bevölkerungszahl stützt sich der pU auf die Angaben der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes nach Geschlecht und Altersjahren (Variante 10. Bevölkerungsminimum – G1-L1-W1) für den Stichtag 31.12.2021 [3]. Davon ausgehend bestimmt er 69 373 865 erwachsene Personen sowie insgesamt 1 501 327 Jugendliche im Alter von 12 bis 13 Jahren und 3 011 192 in der Altersgruppe 14 bis 17 Jahre im Jahr 2021.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Asthma in Deutschland

Zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Asthma in Deutschland zieht der pU zunächst 3 verschiedene Literaturangaben [4-6] zur 12-Monats-Prävalenz des Asthmas für die Altersgruppen der Erwachsenen (Schritt 2a), 12- bis 13-Jährigen (Schritt 2b) sowie 14- bis 17-Jährigen (Schritt 2c) heran.

Schritt 2a: Erwachsene

Die untere Grenze des Anteils der Erwachsenen mit Asthma entnimmt der pU der Publikation von Langer et al. (2020) [5] zu Zwischenergebnissen der Nationalen Kohorte (NAKO) Gesundheitsstudie, einer in Deutschland durchgeführten Kohortenstudie, welche die Häufigkeit von Asthma bei Erwachsenen im Alter von 20 bis 75 Jahren bei Erstdiagnose mittels persönlicher Interviews untersucht. Zum Zeitpunkt der ersten Zwischenabschätzung im Jahr 2020 mit vorliegenden Daten der Jahre 2014 bis 2017 waren von insgesamt 101 284 Erwachsenen mit auswertbaren Angaben 4107 Erwachsene in den letzten 12 Monaten wegen Asthma in ärztlicher Behandlung. Dies entspricht einem Anteil von 4,1 %.

Die obere Grenze entnimmt der pU der Publikation von Heidemann et al. (2021) [4], welche als Datengrundlage Ergebnisse der im Zeitraum April 2019 bis September 2020 vom Robert Koch-Institut durchgeführten 5. Folgeerhebung der Befragungsstudie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA) nutzt. Von 22 621 Erwachsenen, die zu ihrer Gesundheit und u. a. zu ihrem Asthmastatus telefonisch befragt wurden, lag die 12-Monats-Prävalenz des Asthma bronchiale bei 8,0 % (95 %-Konfidenzintervall: [7,5 %; 8,6 %]).

Zur Validierung der unteren und oberen Grenze verweist der pU zudem auf 4 weitere Publikationen [7-10]. Die darin ermittelten Anteilswerte der Erwachsenen mit Asthma (4,2 %; 5,0 %; 5,85 %; 7,3 %) liegen im Rahmen der vom pU angesetzten Anteilsspanne von 4,1 % bis 8,0 %.

Der pU überträgt die Spanne (4,1 % bis 8,0 %) auf die Anzahl der Erwachsenen in Deutschland aus Schritt 1 und berechnet auf diese Weise eine Anzahl von 2 844 328 bis 5 549 909 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Asthma in Deutschland.

Schritte 2b und 2c: Jugendliche ab 12 Jahren

Den Anteil der Jugendlichen mit Asthma im Alter von 12 bis 13 Jahren (Schritt 2b) sowie 14 bis 17 Jahren (Schritt 2c) entnimmt der pU der Publikation von Thamm et al. (2018) [6] zu Ergebnissen der 2. Welle der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) aus den Jahren 2014 bis 2017. In der 2. Nacherhebung (Welle 2) von 2014 bis 2017 wurden 15 023 Kinder und Jugendliche der ursprünglichen KiGGS-Kohorte durch Interviews befragt und teilweise ärztlich nachuntersucht. Insgesamt ergab sich in der Altersgruppe der 11- bis 13-Jährigen eine Prävalenz von 5,1 % sowie in der Altersgruppe der 14- bis 17-Jährigen eine Prävalenz von 4,2 %. Übertragen auf die Anzahl der Jugendlichen in

Deutschland aus Schritt 1 berechnet der pU 76 568 Jugendliche mit Asthma in der Altersgruppe von 12 bis 13 Jahren und 126 470 in der Altersgruppe von 14 bis 17 Jahren. Um der durch die begrenzte Datengrundlage aufkommenden Unsicherheit in diesem Rechenschritt Rechnung zu tragen, nimmt der pU mit Verweis auf die Nutzenbewertung zu Dupilumab aus dem Jahr 2019 [11] zusätzlich eine Unsicherheitsspanne von $\pm 10\%$ um beide Referenzwerte an und weist so eine Spanne von 68 911 bis 84 224 Jugendliche im Alter von 12 bis 13 Jahren und 113 823 bis 139 117 Jugendliche im Alter von 14 bis 17 Jahren mit Asthma in Deutschland aus.

Schritt 2d: Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Asthma in Deutschland

Abschließend bildet der pU die Summe aus den Schritten 2a bis 2c und setzt somit eine Spanne von 3 027 062 bis 5 773 251 Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit Asthma in Deutschland an.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit schwerem Asthma

Für die Berechnung der Anteilsspanne der Patientinnen und Patienten mit schwerem Asthma verweist der pU zum einen auf die Publikation von von Bülow et al. (2014) [12] und zum anderen auf die Studie von Taube et al. (2019) [9].

In der für die untere Grenze herangezogenen Studie [12] handelt es sich um eine Routinedatenanalyse von landesweiten Verordnungsdaten aus Dänemark zu verschriebenen Asthmamedikamenten von 18- bis 44-jährigen Patientinnen und Patienten in den Jahren 2010 bis 2011. Das Asthma wurde als schwer eingestuft, wenn eine Therapie mit hoch dosiertem ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel (LABA, Xanthine oder Leukotrienrezeptorantagonist [LTRA]) und / oder Omalizumab erfolgte. Demzufolge lag von den 61 583 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit Asthma bei 5001 eine schwere Krankheitsform im Jahr 2010 vor. Dies entspricht einem Anteil von 8,1 %.

Zur Bestimmung der oberen Grenze zieht der pU die Studie von Taube et al. (2019) [9] heran. Die Datengrundlage hierfür liefern GKV-Routinedaten der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH (InGef). Die Forschungsdatenbank setzt sich aus anonymisierten Daten zum Ressourcenverbrauch von über 75 Krankenkassen und ca. 4 Millionen Patientinnen und Patienten zusammen. In der Routinedatenanalyse wurden nur erwachsene Versicherte mit diagnostiziertem Asthma der Diagnoseschlüssel J45 (Asthma bronchiale) und J46 (Status asthmaticus) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) berücksichtigt, die im Jahr 2015 kontinuierlich beobachtet wurden bzw. im Jahr 2015 verstorben sind und deren Daten bis zum Todeszeitpunkt im Jahr 2015 vollständig waren, was insgesamt zu einer Stichprobengröße von 3 961 429 gesetzlich Versicherten führte. Die Operationalisierung eines schweren Asthmas erfolgte den Studienautoren zufolge

entsprechend den Stufen 4 bis 5 der Global Initiative for Asthma (GINA)-Leitlinie 2018 als Patientinnen und Patienten, die eine Behandlung mit hoch dosierten ICS in Kombination mit einem LABA erhalten haben. Gemäß dieser Definition lag von den 290 937 Patientinnen und Patienten mit diagnostiziertem Asthma bei 25 393 eine schwere Krankheitsform vor. Dies entspricht einem Anteil von 8,7 %.

Der pU wendet die hier ermittelte untere und obere Grenze auf die Anteilsspanne der Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 an und weist somit eine Anzahl von 245 192 bis 502 273 Patientinnen und Patienten mit schwerem Asthma aus.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma

Der pU schränkt die Patientenpopulation weiter auf Patientinnen und Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma ein. Hierfür zieht er mit Verweis auf die Nutzenbewertungen zu Reslizumab aus dem Jahr 2017 und Dupilumab aus dem Jahr 2019 [11,13] erneut die Studie von Bülow et al. [12] heran. Der pU operationalisiert den Anteil der Patientinnen mit unkontrolliertem Asthma über den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Exazerbationen. Als Kriterium für eine Exazerbation wird in der Publikation angegeben, dass in der Beobachtungsperiode von 1 Jahr mindestens 1 Verordnung von Prednisolon und / oder der Besuch einer Notfallaufnahme und / oder ein Krankenhausaufenthalt erfolgt sein muss. Hierfür gibt die Studie einen Anteil von 19,6 % der Patientinnen und Patienten an und der pU berechnet entsprechend 48 058 bis 98 445 Patientinnen und Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen der deutschen Gesamtbevölkerung von 88,1 % [14,15] ermittelt der pU eine Anzahl von 42 317 bis 86 686 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch und methodisch überwiegend nachvollziehbar. Es bestehen Unsicherheiten in folgenden Punkten:

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Asthma in Deutschland

Die berechneten Anzahlen der Erwachsenen sowie der Jugendlichen ab 12 Jahren mit Asthma liegen im Vergleich zu vorherigen Verfahren [11,13,16,17] zwar überwiegend in einer plausiblen Größenordnung. Folgende Unsicherheiten sind jedoch zu beachten:

So entstammen die Angaben der für die untere und obere Grenze der Anzahl der Erwachsenen mit Asthma herangezogenen Studien [4,5] der Selbstauskunft befragter Personen und wurden

nicht zusätzlich ärztlich abgesichert bzw. extern validiert (beispielsweise durch das Vorliegen entsprechender ambulanter oder stationärer Diagnosen oder ärztlicher Untersuchungen).

Bei der Bestimmung der Anzahl der Jugendlichen ab 12 Jahren verwendet der pU Angaben der KiGGS-Welle-2-Studie [6], einer schriftlichen Befragung der Eltern bzw. der Kinder und Jugendlichen. Die ärztliche Absicherung bzw. Validierung erfolgte hier ebenfalls nur zum Teil. Da vom pU keine weitere Studie identifiziert werden konnte, die zur Absicherung der Angaben der KiGGS-Studie herangezogen werden kann, ergibt sich hier Unsicherheit, die der pU durch eine Unsicherheitsspanne von $\pm 10\%$ um die Referenzwerte berücksichtigt. Dieses Vorgehen ist nicht basierend auf Quellenangaben hergeleitet.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit schwerem Asthma

Der vom pU ermittelte Anteil der Patientinnen und Patienten mit schwerem Asthma ist durch die zugrunde gelegte Operationalisierung des Anwendungsgebietes mit Unsicherheit versehen.

So weichen die in den Studien gewählten Operationalisierungskriterien der Studienmedikation für Patientinnen und Patienten mit schwerem Asthma voneinander ab [9,12].

Darüber hinaus umfasst die Studienpopulation in der Publikation von von Bülow et al. (2014) [12] nur Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 44 Jahren. Eine Übertragung des Anteilswertes aus dieser Studie auf die Patientinnen und Patienten des Anwendungsgebiets von Tezepelumab (Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren [1]) führt zu Unsicherheit.

Die wohl größte Unsicherheit in diesem Berechnungsschritt ergibt sich dadurch, dass der pU in seiner Operationalisierung eines schweren Asthmas lediglich Kriterien für Erwachsene berücksichtigt und keinen Anteilswert für die Jugendlichen ab 12 Jahren ausweist. Gemäß den Vorgaben des G-BA und der NVL Asthma 2020 [2] liegen für die Definition des schweren Asthmas bei Erwachsenen und Jugendlichen aber abweichende Kriterien vor.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma

Auch in diesem Schritt hängt der ermittelte Anteilswert von der zugrunde gelegten Operationalisierung des pU ab. Für die Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma verwendet der pU erneut die Studie von von Bülow et al. (2014) [12]. Darin wurde der Anteil der Patientinnen und Patienten, die innerhalb eines Jahres mindestens 1 Exazerbation hatten, operationalisiert durch die (einmalige) Verschreibung von Prednisolon oder der Besuch einer Notaufnahme bzw. einen Krankenhausaufenthalt im Laufe eines Jahres. Der anhand dieser Studie ermittelte Anteilswert ist zum einen aufgrund der in Schritt 3 beschriebenen Aspekte (Altersspanne von 18 bis 44 Jahren; kein ausgewiesener Anteilswert für die Jugendlichen ab 12 Jahren) mit Unsicherheit behaftet. Zum anderen können sich auch hier bei einer anderen Operationalisierung abweichende

Anteilswerte ergeben. So beschreibt der pU in Modul 3 A die in der S2k-Leitlinie [18] festgelegten Kriterien zur Prüfung der Asthmasymptomkontrolle, welche u. a. als weitere Indikatoren die Einschränkung bei Alltagsaktivitäten und das verminderte forcierte exspiratorische Volumen in 1 Sekunde (FEV₁) aufführen.

Gesamtbewertung

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt liegen die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in einer weitgehend plausiblen Größenordnung.

Der pU folgt bei seiner Herleitung der Zielpopulation nur bedingt der Unterteilung in die 2 Fragestellungen, die sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben. Für die Schritte 1 und 2 liefert er zwar altersgruppenspezifische Patientenzahlen. Zur Aufteilung der Zielpopulation in die beiden Fragestellungen gemäß den oben genannten Vorgaben liegen allerdings keine Angaben vor.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Basierend auf einer linearen Regression auf Grundlage der in den GEDA-Studien berichteten 12-Monats-Prävalenzen des Asthmas für die Jahre 2009 [19], 2010 [20], 2012 [21] und 2014/2015 [22] sowie den Angaben zu den Anzahlen der Erwachsenen in der Bevölkerung in Deutschland [3] für die Jahre 2021 bis 2027 geht der pU von einem moderaten Anstieg der 12-Monats-Prävalenz aus und gibt für das Jahr 2027 eine Anzahl von 6 557 454 Erwachsene mit Asthma an.

Der pU schreibt die 12-Monats-Prävalenz von 5,1 % für die 12- bis 13-Jährigen und 4,2 % für die 14- bis 17-Jährigen (siehe Schritte 2b und 2c) mit Asthma für die Jahre 2023 bis 2027 fort. Durch die vom pU veranschlagten Anzahlen der Jugendlichen ab 12 Jahren in der Bevölkerung in Deutschland für die Jahre 2021 bis 2027 [3] ergibt sich im Jahr 2027 eine Anzahl von 76 584 Jugendlichen im Alter von 12 bis 13 Jahren und 126 497 Jugendlichen im Alter von 14 bis 17 Jahren mit Asthma.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Tezepelumab	Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren und Erwachsene mit schwerem Asthma ^b , das trotz hoch dosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist, davon	42 317–86 686	Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt liegen die Angaben in einer weitgehend plausiblen Größenordnung.
	Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma ^b , das trotz hoch dosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist (Fragestellung 1)	k. A.	Zur Aufteilung der Zielpopulation in die vom G-BA benannten Fragestellungen macht der pU keine Angaben.
	Erwachsene mit schwerem Asthma ^b , das trotz hoch dosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist (Fragestellung 2)	k. A.	

a. Angaben des pU
b. Vor dem Hintergrund des Wortlautes des Anwendungsgebietes (schweres Asthma) wird davon ausgegangen, dass die Therapie mit Tezepelumab nur zusätzlich zu hoch dosierten ICS und mindestens 1 weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie bzw. bei Kindern und Jugendlichen auch zusätzlich zu mitteldosiertem ICS und Montelukast und LABA und LAMA indiziert ist.
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICS: Inhalative Kortikosteroide; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; pU: pharmazeutischer Unternehmer

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hoch dosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist (Fragestellung 1):
 - eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von:
 - hoch dosiertes ICS und LABA und LAMA oder
 - hoch dosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind oder
 - hoch dosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab oder Dupilumab, sofern die notwendigen Kriterien für die Anwendung von Omalizumab nicht erfüllt sind.
- Erwachsene mit schwerem Asthma, das trotz hoch dosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist (Fragestellung 2):
 - eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Pathogenese des Asthmas unter Auswahl von:
 - hoch dosiertes ICS und LABA und LAMA oder
 - hoch dosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind oder
 - hoch dosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab oder Reslizumab oder Benralizumab oder Dupilumab, sofern die für die Anwendung der jeweiligen Antikörper notwendigen Kriterien erfüllt sind.

Der pU stellt neben den Jahrestherapiekosten für Tezepelumab die Jahrestherapiekosten für folgende Wirkstoffe dar:

- ICS: Beclometason, Budesonid, Ciclesonid, Fluticason, Mometason
- LABA: Bambuterol, Clenbuterol, Formoterol, Salmeterol

- Fixkombinationen aus ICS plus LABA: Beclometason/Formoterol, Budesonid/Formoterol, Fluticason/Formoterol, Fluticason/Salmeterol, Fluticason/Vilanterol, Indacaterol/Mometason
- LAMA: Tiotropium
- Fixkombinationen aus ICS plus LABA plus LAMA: Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium, Indacaterol/Glycopyrronium/Mometason
- weitere Biologika: Omalizumab, Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab, Dupilumab

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Tezepelumab sowie den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [1,23-49].

Die Behandlung mit Tezepelumab erfolgt in Form einer subkutanen Injektion alle 4 Wochen. Die Behandlungen mit ICS, LAMA, LABA und den Fixkombination ICS/LABA sowie ICS/LABA/LAMA erfolgen in Form täglicher Gaben mittels Inhalation oder anderer oraler Gabe. Die Verabreichung der Biologika erfolgt in 2- bis 8-wöchigen Behandlungszyklen mittels subkutaner Injektion bis auf das Präparat Reslizumab, das als Infusionslösung alle 4 Wochen verabreicht werden soll.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Tezepelumab entsprechen der Fachinformation [1].

Die Angaben des pU zum Verbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen weitgehend den Fachinformationen [1,23-49].

Der Verbrauch von Omalizumab richtet sich nach dem Körpergewicht sowie dem IgE-Basiswert [44]. Bei Reslizumab und Dupilumab richtet sich der Verbrauch ebenfalls nach dem Körpergewicht [46,48,49]. Bei den ICS Beclometason, Budesonid, und Mometason [23,24,28] geht der pU entsprechend der Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie von einer hoch dosierten Behandlung aus. Dabei berücksichtigt der pU außer den Fachinformationen zusätzlich die Empfehlungen der NVL Asthma 2020 [2]. Für Ciclesonid [25] legt der pU als Untergrenze eine mittlere Dosis von 160 µg für Erwachsene entgegen in der NVL Asthma 2020 festgelegten hohen Dosis von ≥ 320 µg fest. Die jeweilige Dosis der Fixkombinationen ICS/LABA legt der pU anhand der Fachinformationen [33-39] und unter Berücksichtigung der Hinweise in der NVL Asthma 2020 fest. Für die Wirkstoffkombination ICS/LABA/LAMA gibt der pU an, die Dosierung gemäß Fachinformation [41-43] und NVL Asthma 2020 festgelegt zu haben. Diese Dosierungen sind nur gemäß Fachinformation nachvollziehbar. Für die übrigen Wirkstoffe setzt der pU Dosierungen gemäß den Fachinformationen fest.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU gibt das Datum der Abfrage in der Lauer-Taxe für Tezepelumab nicht an. Zum Datum der erstmaligen Listung von Tezepelumab, dem 15.11.2022, entsprechen die Angaben des pUs nicht den Angaben der Lauer-Taxe: Sowohl der Apothekenverkaufspreis als auch der Herstellerrabatt nach §130a SGB V stimmen nicht mit den Angaben im Dossier des pUs überein. Somit können die Kosten von Tezepelumab nicht nachvollzogen werden. Der pU unterschätzt mit seinen Angaben die Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2022 wieder.

Es sei darauf hingewiesen, dass mit dem 01.01.2023 aufgrund von Gesetzesänderungen Rabatte teilweise angestiegen sind, sodass die Kosten im Hinblick auf den aktuellen Stand der Lauer-Taxe zu hoch ausgewiesen sind.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass gemäß der Fachinformationen bei keinem der dargestellten Wirkstoffe zusätzliche GKV-Leistungen notwendig sind [1,23-49]. Für Reslizumab setzt der pU korrekt die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe an.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6. Der pU veranschlagt für Tezepelumab Jahrestherapiekosten pro Patientin und Patient in Höhe von 19 794,97 €. Diese beinhalten nur die Arzneimittelkosten und sind unterschätzt, da der pU einen zu niedrigen Apothekenverkaufspreis sowie einen falschen Herstellerrabatt ansetzt. Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten für die zweckmäßigen Vergleichstherapien beinhalten bis auf Reslizumab nur die Arzneimittelkosten. Für Reslizumab setzt der pU Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern an. Für Ciclesonid ist die Untergrenze der Jahrestherapiekosten aufgrund des Ansatzes eines mittleren statt hohen Verbrauchs bei Erwachsenen unterschätzt. Die Jahrestherapiekosten für die übrigen zu bewertenden Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind plausibel. Aktuelle Rabattänderungen in der Lauer-Taxe ab 01.01.2023 sind in den Kostenfestsetzungen nicht berücksichtigt.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Tezepelumab ^b ,	Kinder und Jugendliche von 12 bis 17 Jahren und Erwachsene mit schwerem Asthma, das trotz hoch dosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist	19 794,97	0	0	19 794,97	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten lassen sich anhand der Lauer-Taxe nicht nachvollziehen. Die Jahrestherapiekosten sind unterschätzt.
patientenindividuelle Therapieeskalation ^c unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von:	Kinder und Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hoch dosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist (Fragestellung 1)					
ICS						Die Angaben des pU sind nachvollziehbar und plausibel.
Beclometason		247,25	0	0	247,25	
Budesonid		140,89	0	0	140,89	
Ciclesonid		96,36	0	0	96,36	
Fluticason		121,73	0	0	121,73	
Mometason		301,25	0	0	301,25	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfsteaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
LABA						Die Angaben des pU sind nachvollziehbar und plausibel.
Bambuterol		214,51–429,02	0	0	214,51–429,02	
Clenbuterol		123,77–247,54	0	0	123,77–247,54	
Formoterol		310,05	0	0	310,05	
Salmeterol		344,32	0	0	344,32	
Fixkombinationen ICS/LABA						Die Angaben des pU sind nachvollziehbar und plausibel.
Budesonid/Formoterol		595,56	0	0	595,56	
Fluticason/Formoterol		426,40	0	0	426,40	
Fluticason/Salmeterol		496,48	0	0	496,48	
Fluticason/Vilanterol		509,58	0	0	509,58	
Indacaterol/Mometason		599,70	0	0	599,70	
LAMA						Die Angaben des pU sind nachvollziehbar und plausibel.
Tiotropium		753,24	0	0	753,24	
hoch dosiertes ICS in fixer Kombination mit LABA und LAMA						Die Angaben des pU sind nachvollziehbar und plausibel.
Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium		1023,95	0	0	1023,95	
Indacaterol/Glycopyrronium/Mometason		1083,36	0	0	1083,36	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfsteaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
weitere Biologika	Erwachsene mit schwerem Asthma, das trotz hoch dosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist (Fragestellung 2)					Die Angaben des pU sind nachvollziehbar und plausibel.
Omalizumab ^d		6 342,88			6 342,88	
Mepolizumab ^e		16 163,85	0	0	16 163,85	
Dupilumab ^e		17 796,15	0	0	17 796,15	
patientenindividuelle Therapieeskalation ^c unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Pathogenese des Asthmas unter Auswahl von						
ICS	Erwachsene mit schwerem Asthma, das trotz hoch dosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist (Fragestellung 2)					Die Untergrenzen der Arzneimittelkosten und Jahrestherapiekosten für Ciclesonid sind unterschätzt Die übrigen Angaben des pU sind nachvollziehbar und plausibel.
Beclometason		247,25	0	0	247,25	
Budesonid		140,89	0	0	140,89	
Ciclesonid		96,36–192,72	0	0	96,36–192,72	
Fluticason		142,93–249,66	0	0	142,93–249,66	
Mometason	Erwachsene mit schwerem Asthma, das trotz hoch dosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist (Fragestellung 2)	301,25	0	0	301,25	Die Angaben des pU sind nachvollziehbar und plausibel.
LABA		214,51–429,02	0	0	214,51–429,02	
Bambuterol		123,77–247,54	0	0	123,77–247,54	
Clenbuterol		310,05–620,10	0	0	310,05–620,10	
Formoterol		344,32–688,63	0	0	344,32–688,63	
Salmeterol						

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Fixkombinationen ICS/LABA						Die Angaben des pU sind nachvollziehbar und plausibel.
Beclometason/Formoterol		1265,64	0	0	1265,64	
Budesonid/Formoterol		595,56–1191,12	0	0	595,56–1191,12	
Fluticason/Formoterol		426,40–737,46	0	0	426,40–737,46	
Fluticason/Salmeterol		496,48	0	0	496,48	
Fluticason/Vilanterol		509,58	0	0	509,58	
Indacaterol/Mometason		599,70	0	0	599,70	
LAMA						Die Angaben des pU sind nachvollziehbar und plausibel.
Tiotropium		753,24	0	0	753,24	
hoch dosiertes ICS in fixer Kombination mit LABA und LAMA						Die Angaben des pU sind nachvollziehbar und plausibel.
Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium		1023,95	0	0	1023,95	
Indacaterol/Glycopyrronium/Mometason		1083,36	0	0	1083,36	
weitere Biologika						
Omalizumab ^d		6363,31–50 938,22	0	0	6342,88–50 938,22	Die Angaben des pU sind nachvollziehbar und plausibel.
Mepolizumab ^d		16 163,85	0	0	16 163,85	
Rezlizumab ^d		16 345,42	0	923	17 268,42	
Benralizumab ^d		15 982,85			15 982,85	
Dupolizumab ^d		17 796,15	0	0	17 796,15	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfsteaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Vor dem Hintergrund des Wortlautes des Anwendungsgebietes (schweres Asthma) wird davon ausgegangen, dass die Therapie mit Tezepelumab nur zusätzlich zu hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und mindestens 1 weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie bzw. bei Kindern und Jugendlichen auch zusätzlich zu mitteldosiertem ICS und Montelukast und LABA und LAMA indiziert ist.</p> <p>c. Gemäß G-BA ist das medikamentöse Stufenschema der NVL Asthma, 4. Auflage, 2020 [2] zu berücksichtigen. Dabei wird davon ausgegangen, dass im Anwendungsgebiet von Tezepelumab die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 in den Stufen 5 bis 6 des medikamentösen Stufenschemas für Kinder und Jugendliche und die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 in den Stufen 4 bis 5 des medikamentösen Stufenschemas für Erwachsene abgebildet werden.</p> <p>d. sofern die für die Anwendung notwendigen Kriterien erfüllt sind</p> <p>e. sofern die für die Anwendung notwendigen Kriterien von Omalizumab nicht erfüllt sind</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU verweist auf mögliche Überempfindlichkeiten gegen Tezepelumab bei der gemäß Fachinformation [1] eine Behandlung kontraindiziert wäre. Ebenso verweist er auf mögliche alternative Behandlungsoptionen, weshalb nach Ansicht des pU die Kosten auch geringer als in den Jahrestherapienkosten angezeigt ausfallen könnten. Der führt weiterhin aus, dass die Anwendung von Tezepelumab ambulant erfolgt. Insgesamt macht der pU aber keine quantitativen Angaben zu Versorgungsanteilen.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. AstraZeneca A. B. Fachinformation Tezspire 210 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: September 2022]. 2022.
2. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung, 4. Auflage. Version 1 [online]. 2020. URL: <http://www.asthma.versorgungsleitlinien.de>.
3. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre - Destatis (2021). 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2018). 2022.
4. Heidemann C, Scheidt-Nave C, Beyer AK et al. Gesundheitliche Lage von Erwachsenen in Deutschland – Ergebnisse zu ausgewählten Indikatoren der Studie GEDA 2019/2020-EHIS. Journal of Health Monitoring 2021; 6(3): 3–27. <https://dx.doi.org/10.25646/8456>.
5. Langer S, Horn J, Kluttig A et al. Häufigkeit von Asthma bronchiale und Alter bei der Erstdiagnose – erste Ergebnisse der NAKO Gesundheitsstudie. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 2020; 63(4): 397-403. <https://dx.doi.org/10.1007/s00103-020-03105-y>.
6. Thamm R, Poethko-Müller C, Hüther A et al. Allergische Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. Journal of Health Monitoring 2018; 3(3): 03–18. <https://dx.doi.org/10.17886/RKI-GBE-2018-075>.
7. Akmatov MK, Holstiege J, Steffen A et al. Diagnoseprävalenz und -inzidenz von Asthma bronchiale – Ergebnisse einer Studie mit Versorgungsdaten aller gesetzlich Versicherten in Deutschland (2009 – 2016). 2018. <https://dx.doi.org/10.20364/VA-18.08>.
8. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2013; 56(5): 698-706. <https://dx.doi.org/10.1007/s00103-012-1652-7>.
9. Taube C, Bramlage P, Hofer A et al. Prevalence of oral corticosteroid use in the German severe asthma population. ERJ Open Res 2019; 5(4). <https://dx.doi.org/10.1183/23120541.00092-2019>.
10. Wissenschaftlichen Instituts der A. O. K. Gesundheitsatlas Deutschland: Asthma bronchiale – Verbreitung in der Bevölkerung Deutschlands und seinen Regionen Ursachen, Folgen und Präventionsmöglichkeiten. 2020.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dupilumab (Asthma); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 23.01.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-74_Dupilumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
12. von Bülow A, Kriegbaum M, Backer V et al. The prevalence of severe asthma and low asthma control among Danish adults. J Allergy Clin Immunol Pract 2014; 2(6): 759-767. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2014.05.005>.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Reslizumab (Asthma); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2017 [Zugriff: 12.05.2017]. URL: https://www.iqwig.de/download/A17-02_Reslizumab_Nutzenbewertung-35aSGB-V_V1-0.pdf.
14. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2021 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 31. März 2022. 2022.
15. Statistisches Bundesamt. Ab 2011: Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes. Stichtag 31.12.2021 [online]. 2022 [Zugriff: 02.09.2022]. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2022>.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mepolizumab; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 23.01.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/A16-03_Mepolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Beclometason/Formoterol/ Glycopyrronium (Asthma) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 17.05.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-18_beclometason-formoterol-glycopyrronium_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
18. Buhl R, Bals R, Baur X et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma: herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. und der Deutschen Atemwegsliga e.V., unter Beteiligung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. und der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie. Pneumologie 2017; 71: 849-919.
19. Robert Koch-Institut. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2009". 2011.
20. Robert Koch-Institut. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2010". 2012.

21. Robert Koch-Institut. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2012". 2014.
22. Steppuhn H, Kuhnert R, Scheidt-Nave C. 12-Monats-Prävalenz von Asthma bronchiale bei Erwachsenen in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2017; 2(3): 36-45.
23. Teva GmbH. Fachinformation Ventolair 250 µg Dosieraerosol Druckgasinhalation, Lösung [Stand: September 2021]. 2021.
24. Meda Pharma GmbH Co K. G. Fachinformation Novopulmon 200 Mikrogramm Novolizer; Novopulmon 400 Mikrogramm Novolizer [Stand: November 2017]. 2017.
25. Covis Pharma Europe B. V. Fachinformation Alvesco 80 Mikrogramm Alvesco 160 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung [Stand: Juli 2020]. 2020.
26. GlaxoSmithKline GmbH Co K. G. Fachinformation Flutide Diskus [Stand: August 2020]. 2020.
27. Hexal A. G. Fachinformation FlutiHEXAL 125 Mikrogramm/Sprühstoß FlutiHEXAL 250 Mikrogramm/Sprühstoß [Stand: Mai 2021]. 2021.
28. Organon Healthcare GmbH. Fachinformation ASMANEX Twisthaler [Stand: Februar 2021]. 2021.
29. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Bambec [Stand: März 2022]. 2022.
30. Hikma Farmacêutica S. A. Fachinformation Spiropent 0,02 mg Tabletten [Stand: Juni 2018]. 2018.
31. Meda Pharma GmbH Co K. G. Fachinformation Formatris 6/12 Mikrogramm Novolizer [Stand: Juli 2017]. 2017.
32. GlaxoSmithKline GmbH Co K. G. Fachinformation Serevent Dosier-Aerosol Serevent Diskus [Stand: Mai 2021]. 2021.
33. Chiesi GmbH. Fachinformation KANTOS 200 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Inhalation Druckgasinhalation, Lösung [Stand: September 2015]. 2015.
34. Orion Corporation. Fachinformation Bufori Easyhaler 320 Mikrogramm/9 Mikrogramm pro Inhalation Pulver zur Inhalation [Stand: Mai 2020]. 2020.
35. Mundipharma GmbH. Fachinformation flutiform 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension [Stand: Mai 2021]. 2021.
36. Mundipharma GmbH. Fachinformation flutiform 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension [Stand: Mai 2021]. 2021.
37. GlaxoSmithKline GmbH Co K. G. Fachinformation Viani Diskus [Stand: August 2020]. 2020.

38. GlaxoSmithKline Limited. Fachinformation Relvar Ellipta 184 Mikrogramm/22 Mikrogramm Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation [Stand: Oktober 2021]. 2021.
39. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Aetectura Breezhaler [Stand: Januar 2022]. 2022.
40. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Spiriva Respimat [Stand: März 2020]. 2020.
41. Chiesi Farmaceutici S. p A. Fachinformation Trimbow 172 Mikrogramm/5 Mikrogramm/9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung [Stand: März 2022]. 2022.
42. Chiesi Farmaceutici S. p A. Fachinformation Trimbow 87 Mikrogramm/5 Mikrogramm/9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung [Stand: März 2022]. 2022.
43. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Enerzair Breezhaler [Stand: November 2021]. 2021.
44. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Xolair 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: Oktober 2021]. 2021.
45. GlaxoSmithKline Trading Services Limited. Fachinformation Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen/in einer Fertigspritze; Nucala 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: April 2022]. 2022.
46. Teva B. V. Fachinformation CINQAERO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Oktober 2021]. 2021.
47. AstraZeneca A. B. Fachinformation Fasenra 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fasenra 30 mg Injektionslösung in einem Fertigpen [Stand: Mai 2022]. 2022.
48. Sanofi-aventis groupe. Fachinformation Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen [Stand: April 2022]. 2022.
49. Sanofi-aventis groupe. Fachinformation Dupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Dupixent 200 mg Injektionslösung im Fertigpen [Stand: April 2022]. 2022.