

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)  
Dupilumab (Neues Anwendungsgebiet: Eosinophile  
Ösophagitis,  $\geq 1$  Jahr bis  $< 12$  Jahre)

Vom 15. Mai 2025

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>3</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dupilumab (Dupixent) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	8
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung .....	10
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>10</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>11</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten .....</b>	<b>11</b>
<b>2.5</b>	<b>Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können .....</b>	<b>16</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>19</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>19</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Dupilumab (Dupixent) wurde am 1. Dezember 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 4. November 2024 hat Dupilumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 28. November 2024, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Dupilumab mit dem neuen Anwendungsgebiet „Dupixent ist angezeigt zur Behandlung der eosinophilen

Ösophagitis bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. März 2025 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Dupilumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dupilumab (Dupixent) gemäß Fachinformation**

Dupixent ist angezeigt zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.05.2025):**

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dupilumab:**

Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Budesonid und Protonenpumpen-inhibitoren (PPI)

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

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

Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis (EoE) bei Kindern im Alter von 1 bis 11 Jahren sind neben Dupilumab derzeit keine Arzneimittel zugelassen.
- zu 2. Abgesehen von einer endoskopischen Dilatation bei schweren, akuten Krankheitsfällen im Einzelfall, kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine nicht-medikamentöse Therapie regelhaft nicht in Betracht.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Insgesamt ist die belastbare Evidenz zu den medikamentösen Therapieoptionen zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis (EoE) insbesondere bei Kindern limitiert. Auf Basis der vorliegenden Evidenz lassen sich Empfehlungen für eine medikamentöse Therapie mit topischen Kortikosteroiden, die als wirksamste Therapie dargestellt wird, mit Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) als weitere medikamentöse Therapie sowie die Empfehlung zu einer Eliminationsdiät ableiten<sup>2</sup>.

Zur Behandlung der EoE bei Kindern im Alter von 1 bis 11 Jahren sind neben Dupilumab derzeit keine Arzneimittel zugelassen. Auch der bei Erwachsenen zugelassene Wirkstoff Budesonid hat zur Anwendung bei Kindern keine Zulassung.

Die Leitlinien<sup>3, 4, 5</sup> sprechen einheitlich eine starke Empfehlung für eine Behandlung mit topischen Kortikosteroiden aus, sowohl bei Kindern und Jugendlichen, als auch bei Erwachsenen. Unter den topischen Kortikosteroiden liegt besonders für Budesonid die

---

<sup>2</sup> Franciosi JP et al. Medical treatment of eosinophilic esophagitis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2023(7):Cd004065. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004065.pub4>

<sup>3</sup> Lucendo AJ et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United European Gastroenterol J 2017;5(3):335-358

<sup>4</sup> Madisch A, Koop H, Miehke S et al. S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – AWMF-Registernummer: 021–013. Z Gastroenterol 2023; 61(07): 862-933

<sup>5</sup> Dhar A et al. British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. Gut 2022;71(8):1459-1487

belastbarste Evidenz im Anwendungsgebiet, einschließlich zur Behandlung der EoE bei pädiatrischen Populationen, vor<sup>6, 7</sup>.

Neben Budesonid werden in den Leitlinien zur Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten auch PPI empfohlen.<sup>3-5</sup> Demnach kann eine Behandlung mit PPI eine Remission der aktiven EoE herbeiführen. Zur Anwendung von PPI bei EoE liegt Evidenz u. a. aus systematischen Reviews und Metaanalysen<sup>8, 9</sup>, sowie aus einzelnen Studien<sup>10, 11, 12</sup> vor.

Grundsätzlich gilt die Empfehlung, dass beim Nachweis einer aktiven EoE zunächst eine Induktionstherapie als Hochdosis-Therapie mit Budesonid bzw. PPI eingeleitet wird. Die Wirksamkeit jedweder Induktionstherapie sollte nach einem Zeitraum von 8 bis 12 Wochen klinisch und endoskopisch-histologisch engmaschig evaluiert werden. Bei Erreichen einer klinisch-histologischen Remission sollte die medikamentöse Therapie in geringerer Dosierung als die Induktionstherapie im Rahmen einer langfristigen Erhaltungstherapie fortgesetzt werden. Im Falle eines Rezidivs wird empfohlen, eine Induktionstherapie wieder einzuleiten. Bei Nicht-Ansprechen, sofern keine klinisch-histologische Remission erreicht wird, sollte die Therapie umgestellt werden. In Einzelfällen bei Nicht-Ansprechen und persistierender histologischer Aktivität kann eine Kombinationstherapie von Budesonid und PPI, ggf. unter Einhaltung einer Diät, angezeigt sein.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird daher eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Budesonid und PPI als sachgerecht erachtet. Im Rahmen der individualisierten Therapie wird vorausgesetzt, dass die Kinder eine adäquate Behandlung der eosinophilen Ösophagitis gemäß Leitlinienempfehlungen erhalten. So kann sowohl bei Kindern, die bisher noch keine Therapie mit Budesonid erhalten haben, als auch bei Kindern, die auf eine Therapie mit Budesonid ansprechen, eine Behandlung mit Budesonid entsprechend den Leitlinienempfehlungen angezeigt sein. Weiterhin sollten in beiden Armen einer klinischen Studie Anpassungen der Therapien möglich sein, sofern die untersuchten Kinder eine Anpassung der Therapie zur Behandlung der EoE benötigen.

Bei Kindern im Alter von 1 bis 11 Jahren stellen die zulassungsüberschreitende Anwendung von Budesonid und von PPI zwei bereits in der Versorgung etablierte Therapieoptionen dar, die sich auf Grundlage von evidenzbasierten Leitlinienempfehlungen<sup>2-12</sup> sowie aus der Erfahrung in der klinischen Praxis zur Behandlung der EoE als wirksam und gut verträglich erwiesen haben. Für Kinder im Alter von 1 bis 11

---

<sup>6</sup> Rawla P et al. Efficacy and safety of budesonide in the treatment of eosinophilic esophagitis: updated systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *Drugs R D* 2018;18(4):259-269.

<sup>7</sup> Munoz-Osores E et al. Corticosteroids for eosinophilic esophagitis in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2020;146(5)

<sup>8</sup> Lucendo AJ, et al. Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2016; 14: 13–22

<sup>9</sup> Tomizawa Y et al. Efficacy of Pharmacologic Therapy for Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol* 2018;52(7):596-606

<sup>10</sup> Gutiérrez-Junquera C, et al. High revalence of response to proton-pump inhibitor treatment in children with esophageal eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62:704–710

<sup>11</sup> Laserna-Mendieta EJ, et al. Efficacy of proton pump inhibitor therapy for eosinophilic oesophagitis in 630 patients: results from the EoE connect registry. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 798–807

<sup>12</sup> Gutiérrez-Junquera C et al. The Role of Proton Pump Inhibitors in the Management of Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *Frontiers in Pediatrics* 2018; 62: 704–710

Jahren stehen keine zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung. Daher ist der Einsatz von nicht zugelassenen Therapieoptionen für das zu bewertende Patientenkollektiv medizinisch notwendig. Die zulassungsüberschreitende Anwendung gilt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard. Mit dem zu bewerteten Arzneimittel steht erstmals ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 1 AM-NutzenV ist es daher sachgerecht für Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren mit EoE den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

Die Bestimmung der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 3 SGB V lässt das Verfahren nach § 35c SGB V unberührt.

Es wird davon ausgegangen, dass eine endoskopische Dilatationsbehandlung vereinzelt bei refraktären Fällen und Vorhandensein von Strikturen eingesetzt wird. Eine endoskopische Dilatation wird daher nicht als regelhaften Komparator angesehen, sollte jedoch beispielsweise bei Komplikationen in beiden Armen angeboten werden.

Sofern Eliminationsdiäten bzw. Vermeidungsdiäten z.B. im Rahmen von allergischen Reaktionen gegenüber bestimmten Lebensmitteln eine Symptomreduktion erzielen, wird davon ausgegangen, dass diese fortgeführt werden. Vor dem Hintergrund, dass dauerhafte Eliminationsdiäten mit Einschränkungen in einer bedarfsdeckenden ausgewogenen Ernährung einhergehen, kommen Eliminationsdiäten als alleinige Therapie nicht infrage.

Zusammenfassend wird für das vorliegende Anwendungsgebiet von Dupilumab zur Behandlung von Kindern im Alter von 1 bis 11 Jahren eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Budesonid und PPI als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Bei einer individualisierten Therapie wird davon ausgegangen, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte ärztliche Therapieentscheidung ermöglicht.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

Redaktioneller Hinweis: Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dupilumab wie folgt bewertet:

Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

#### Vorgelegte Studie EE-1877

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis (EoE) bei Kindern im Alter von 1 bis 11 Jahren wurde die Studie EE-1877 vorgelegt. Die Studie besteht aus drei Teilen. Im Studienteil A wurde ein randomisierter, doppelblinder Vergleich von Dupilumab gegenüber Placebo durchgeführt. Die Behandlungsdauer im Studienteil A betrug 16 Wochen. In den Studienteilen B und C erfolgte jeweils eine Verlängerungsphase, in der alle Kinder mit Dupilumab behandelt wurden. Es wurden Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen untersucht.

#### Studienpopulation und Studienmedikation

Für den Studieneinschluss mussten die Kinder eine aktive EoE aufweisen, die endoskopisch mittels Biopsie mit einem Spitzenwert an intraepithelialen Eosinophilen von  $\geq 15$  eos/hpf<sup>13</sup> in mindestens einer Ösophagusregion bestätigt wurde. Weiteres Einschlusskriterium war ein unzureichendes Ansprechen auf eine vorherige Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) für mindestens 8 Wochen, die vor der Ösophagusbiopsie erfolgt sein musste. Zudem mussten die Kinder EoE-Symptome aufweisen. Gemäß Ausschlusskriterien durften u. a. keine Kinder teilnehmen, die in den letzten 8 Wochen vor Radomisierung mit topischen Kortikosteroiden (TCS) behandelt wurden. Ebenso waren Kinder ausgeschlossen, bei denen in diesem Zeitraum eine Therapie mit PPI, Leukotrienantagonisten, nasalen und/oder inhalativen Kortikosteroiden begonnen, abgebrochen oder das Dosierungsregime dieser Therapie angepasst werden sollte. Auch diejenigen Kinder, die 6 Wochen vor dem Screening eine Eliminationsdiät begonnen oder angepasst hatten, waren ausgeschlossen.

Vor Randomisierung war eine endoskopische Biopsie zu Baseline vorgesehen. Zudem bestand für die Kinder die Wahl, die Therapie mit PPI aus der Screeningphase unverändert im weiteren Studienverlauf fortzuführen oder diese einzustellen. Sofern eine Eliminationsdiät durchgeführt wurde, musste diese auch ohne Veränderungen fortgeführt werden. Die Einnahme von TCS zum Schlucken und von systemischen Kortikosteroiden war nicht erlaubt. Lediglich als Notfallmedikation, z. B. zur Behandlung unerträglicher EoE-Symptome konnten systemische Kortikosteroide und/oder TCS eingenommen werden. Für den Notfall konnte auch eine Ösophagusdilatation durchgeführt werden.

Teil A der Studie umfasste drei Arme: zwei Dupilumab-Arme je in niedriger bzw. höher Dosierung und ein Placebo-Arm. Insgesamt wurden 102 Kinder im Verhältnis 1:1:1 dem niedriger dosierten Dupilumab-Arm (31 Kinder), dem höher dosierten Dupilumab-Arm

---

<sup>13</sup>eos/hpf: Eosinophile pro hochauflösendes Gesichtsfeld

(37 Kinder) bzw. dem Placebo-Arm (34 Kinder) randomisiert zugeteilt. Nur das Dosierungsregime für die Gewichtsklasse  $\geq 15$  kg bis  $< 30$  kg im höher dosierten Dupilumab-Arm entspricht der Dosierung gemäß Fachinformation. Alle anderen Dosierungsregime weichen von den Angaben der Fachinformation von Dupilumab ab.

### Vergleichstherapie und Eignung für die frühe Nutzenbewertung

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Indikation wurde eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Budesonid und PPI bestimmt.

Im Teil A der Studie EE-1877 wurden die eingeschlossenen Kinder entweder mit Dupilumab oder mit Placebo behandelt. Eine medikamentöse Therapie zur Behandlung der EoE war nur mit Einschränkungen möglich. TCS und damit auch Budesonid, das als Therapieoption der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt ist, waren in den letzten 8 Wochen vor Studienbeginn und während der gesamten Studiendauer nicht erlaubt. Lediglich in Ausnahmefällen im Rahmen einer Notfalltherapie konnte eine Therapie mit TCS eingeleitet werden. Zwar hatten in der Vergangenheit 62 % der Kinder im Vergleichsarm Budesonid erhalten, jedoch betrug der Anteil an Kindern, die gegenüber TCS inadäquat angesprochen hatten bzw. eine Intoleranz oder Kontraindikation hatten, nur 44 %. Damit waren für mehr als die Hälfte der Studienpopulation diese Kriterien nicht erfüllt, so dass für einen beträchtlichen Anteil der Kinder im Placebo-Arm die Anwendung von Budesonid zumindest infrage gekommen wäre.

Auch die Therapie mit PPI, die ebenfalls als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt wurde, war eingeschränkt. Denn nur wenige Kinder konnten in der Studie mit PPI behandelt werden, sofern sie sich für eine Weiterbehandlung mit PPI entschieden hatten und ihre aus der Screeningphase vorbestehende PPI-Therapie weiterhin unverändert fortführten. Laut Studienprotokoll war nicht erlaubt, dass die Dosis der PPI-Therapie während der Studie angepasst oder eine PPI-Therapie neu begonnen bzw. beendet wurde. Demzufolge führten nur 32 % der Kinder im Vergleichsarm unter Placebo ihre PPI-Therapie ohne weitere Anpassung fort; die übrigen 68 % erhielten nur Placebo und damit keine weitere medikamentöse Therapie zur Behandlung der EoE.

In der Gesamtschau wird festgestellt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie EE-1877 nicht umgesetzt ist. Eine Therapie mit Budesonid wurde bei keinem der Kinder im Vergleichsarm durchgeführt. Die Behandlung mit PPI war nur eingeschränkt möglich. Laut Leitlinien werden neben Budesonid auch PPI als Hochdosistherapie empfohlen. Nach 8 bis 12 Wochen sollte die Wirksamkeit wieder evaluiert werden und bei Nicht-Ansprechen die Therapie gewechselt werden. Demnach sollte bei Kindern, die als Primärtherapie PPI erhalten und damit keine ausreichende klinisch-histologische Remission erreicht haben, auf eine Therapie mit Budesonid umgestellt werden. In bestimmten Fällen kann ggf. eine Kombinationstherapie angezeigt sein. Folglich ist eine Fortsetzung einer unzureichenden Therapie nicht im Einklang mit den Leitlinienempfehlungen. Insgesamt wird das Vorgehen in der Studie, dass Budesonid nicht regelhaft für alle Kinder zur Verfügung stand und die Tatsache, dass eine Therapie mit PPI nur eingeschränkt möglich war und keine Anpassungen erlaubt waren, als nicht sachgerecht erachtet. Somit erhielten die Kinder im Vergleichsarm keine adäquate Behandlung der eosinophilen Ösophagitis gemäß Leitlinienempfehlungen.

Darüber hinaus ist eine vergleichende Behandlungsdauer von 16 Wochen allein nicht ausreichend, um langfristige Effekte von Dupilumab auf die Behandlung der EoE bei Kindern beurteilen zu können. Aufgrund des chronischen-entzündlichen Verlaufs der Erkrankung sind Kinder mit EoE auf eine Dauertherapie angewiesen. Somit lassen sich auf Basis der vorgelegten Studie keine Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Des Weiteren ist anzumerken, dass hinsichtlich der Anwendung von Dupilumab die Behandlung in der für die Nutzenbewertung relevanten Population im höher dosierten Dupilumab-Arm teilweise nicht adäquat war, da ein potenziell relevanter Anteil an Kindern nicht gemäß den Angaben der Fachinformation und damit nicht zulassungskonform behandelt wurde.

#### Fazit Studie EE-1774

Zusammenfassend ist die Studie EE-1877 für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Budesonid und PPI, nicht geeignet. Es wird festgestellt, dass die Therapie im Vergleichsarm unzureichend war. Zum einen war die regelhafte Anwendung von Budesonid nicht möglich. Zum anderen war die Therapie mit PPI nur mit Einschränkungen erlaubt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde somit nicht umgesetzt. Ein Zusatznutzen ist entsprechend nicht belegt.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Dupixent mit dem Wirkstoff Dupilumab in einem neuen Anwendungsgebiet „Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt“.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Budesonid und Protonenpumpeninhibitoren (PPI) bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Studie EE-1774 vor. Im Teil A der Studie wurde Dupilumab gegenüber Placebo über einen Zeitraum von 16 Wochen bei Kindern verglichen, die zuvor unzureichend auf PPI angesprochen hatten. In der Gesamtschau wird festgestellt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie EE-1877 nicht umgesetzt wurde. Eine Therapie mit Budesonid wurde bei keinem der Kinder im Vergleichsarm durchgeführt. Die Behandlung mit PPI war nur eingeschränkt möglich. Das Vorgehen in der Studie entspricht somit nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Darüber hinaus ist die vergleichende Behandlungsdauer von 16 Wochen allein nicht ausreichend, um langfristige Effekte von Dupilumab auf die Behandlung der EoE bei Kindern beurteilen zu können. Des Weiteren wurde ein potenziell relevanter Anteil an Kindern nicht gemäß den Angaben der Fachinformation und damit nicht zulassungskonform behandelt.

Zusammenfassend lassen sich auf Basis der vorgelegten Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde gelegt. Aufgrund verschiedener Unsicherheitsfaktoren<sup>14</sup> bei der Bestimmung der Patientenzahlen ist die Angabe zur GKV-Zielpopulation insgesamt mit Unsicherheiten behaftet. Es ist davon auszugehen, dass der Anteil der Kinder mit unzureichendem Ansprechen auf eine konventionelle medikamentöse Therapie trotz der bestehenden Unsicherheiten deutlich höher liegt, als vom pharmazeutischen Unternehmer veranschlagt. Da jedoch die Prävalenzrate in Deutschland in der hier relevanten Altersgruppe auch niedriger liegen kann, ist die untere Grenze trotz der Unterschätzung des Anteilswertes mit Unsicherheit versehen. Bei der oberen Grenze ist von einer Unterschätzung der GKV-Zielpopulation auszugehen.

### **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Dupixent (Wirkstoff: Dupilumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. April 2025):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/dupixent-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Dupilumab sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit EoE erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

### **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2025).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

---

<sup>14</sup>Dossierbewertung des IQWiG Dupilumab, eosinophile Ösophagitis, 1 bis 11 Jahre vom 26.02.2025

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

Dupilumab ist in der Indikation eosinophilen Ösophagitis bei Kindern ab einem Jahr mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg zugelassen. Bei Wirkstoffen, welche in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert werden, werden für die Kostenberechnung die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“<sup>15</sup> zugrunde gelegt.

Das durchschnittliche Körpergewicht von 1-jährigen Kindern beträgt 11,6 kg. Das Mindestgewicht von 15 kg gemäß Zulassung von Dupilumab findet sich im Mikrozensus 2017 in der Altersgruppe der 2- bis unter 3-jährigen Kindern. Das durchschnittliche Körpergewicht von Kindern im Alter von 5 bis unter 6 Jahren beträgt 20,8 kg. Für 6-Jährige beträgt das durchschnittliche Körpergewicht 23,6 kg und für 11-Jährige beträgt es 42,1 kg.

Bei dem hier vorliegenden, besonderen Patientenkollektiv obliegt die Entscheidung dem Arzt, welche die in Abhängigkeit von Körpergewicht und Dosis am besten geeignete Darreichungsform für das jeweilige Kind von 2 bis < 6 Jahren darstellt. Aus diesem Grund werden, sofern verfügbar, pro Wirkstoff jeweils die Dosierungen sowohl einer festen (Tablette) als auch einer flüssigen Formulierung (Lösung bzw. Suspension) abgebildet.

### Budesonid

Budesonid ist nur für Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren zugelassen. Für die Berechnung der Therapiekosten bei Jugendlichen unter 12 Jahren werden die empfohlenen Dosierungen gemäß europäischer Leitlinie<sup>16</sup> berücksichtigt. Demnach beträgt die empfohlene tägliche Dosis für die Erhaltungstherapie bei Patientinnen und Patienten unter 12 Jahren 1 mg Budesonid.

### Protonenpumpeninhibitoren (PPI)

Für PPI besteht keine Zulassung zur Anwendung bei Patientinnen und Patienten mit EoE. Für die Kostenberechnung im Rahmen der zulassungsüberschreitenden Anwendung von PPI zur Behandlung der EoE legt der G-BA die evidenzbasierten Empfehlungen der europäischen<sup>3</sup> sowie der deutschen Leitlinie<sup>4</sup> zugrunde, aus denen sich Dosierungsangaben für den Einsatz von Omeprazol und Esomeprazol ableiten lassen<sup>8, 9, 10, 11, 12</sup>.

Omeprazol und Esomeprazol sind die beiden Protonenpumpeninhibitoren, die in einer entsprechend altersgerechten Darreichungsform zur Verfügung stehen.

Grundsätzlich werden für die Kostendarstellung als Dauertherapie die Empfehlungen bezüglich einer remissionserhaltenden Therapie zugrunde gelegt, die sich auf die einmal tägliche Gabe von PPI als Standarddosierungen beziehen und i.d.R. unter der Dosierung einer Induktionstherapie liegen.

---

<sup>15</sup>Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter, ab 1 Jahr), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

<sup>16</sup> Lucendo AJ et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United European Gastroenterol J 2017;5(3):335-358; Supplementary Material: table 6; <https://onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1177%2F2050640616689525&file=ueg2bf00698-sup-0001.pdf> [Zugriff am 04.04.2025]

Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen, oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommen

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Kind/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Kind/Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Dupilumab	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage bis 1 x alle 14 Tage	26,1 – 52,1	1,0	26,1 – 52,1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Individualisierte Therapie unter Auswahl von Budesonid und Protonenpumpen-inhibitoren (PPI)				
Budesonid	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1,0	365,0
Esomeprazol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1,0	365,0
Omeprazol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1,0	365,0

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Kind/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Kind/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Dupilumab	<b>Kinder ab 15 kg bis unter 30 kg Körpergewicht</b>				
	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
	<b>Kinder ab 40 kg bis unter 30 kg Körpergewicht</b>				
	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	52,1	52,1 x 300 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Individualisierte Therapie unter Auswahl von Budesonid und Protonenpumpen-inhibitoren (PPI)					
Budesonid	0,5 mg	1 mg	2 x 0,5 mg	365,0	730 x 0,5 mg
Esomeprazol (GMR 10 mg)	Kinder ab 1 Jahr (15 kg Körpergewicht) bis unter 6 Jahren				
	1 mg/kg 15 mg – 20,8 mg	15 mg = 22,5 ml 20,0 mg = 30 ml	2 x 10 mg	365,0	730 x 10 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Kind/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Kind/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Esomeprazol (TMR 20 mg)	Kinder ab 1 Jahr (15 kg Körpergewicht) bis unter 6 Jahren				
	1 mg/kg 20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365,0	365 x 20 mg
Esomeprazol (TMR 40 mg)	Kinder bis 11 Jahren				
	1 mg/kg 40 mg	40 mg	1 x 40 mg	365,0	365 x 40 mg
Omeprazol (PSE Suspension 2 mg/ml)	Kinder ab 1 Jahr (15 kg Körpergewicht) bis unter 6 Jahren				
	1 mg/kg 15 mg	15 mg	1 x 7,5 ml = 15 mg	365,0	2737,5 ml = 365 x 7,5 ml
	– 20,8 mg	– 20,8 mg	– 1 x 10,4 ml = 20,8 mg		– 3796 ml = 365 x 10,4 ml
Omeprazol (TMR 20 mg)	Kinder ab 1 Jahr (15 kg Körpergewicht) bis unter 6 Jahren				
	1 mg/kg 20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365,0	365 x 20 mg
Omeprazol (TMR 40 mg)	Kinder bis 11 Jahren				
	1 mg/kg 40 mg	40 mg	1 x 40 mg	365,0	365 x 40 mg

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dupilumab 200 mg	6 ILO	3 908,39 €	1,77 €	219,92 €	3 686,70 €
Dupilumab 300 mg	6 ILO	3 908,39 €	1,77 €	219,92 €	3 686,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Budesonid 0,5 mg	100 SMT	406,90 €	1,77 €	21,90 €	383,23 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Esomeprazol 10 mg	28 GMR	53,45 €	1,77 €	2,33 €	49,35 €
Esomeprazol 20 mg <sup>17</sup>	90 TMR	19,67 €	1,77 €	0,66 €	17,24 €
Esomeprazol 40 mg <sup>17</sup>	90 TMR	23,81 €	1,77 €	0,99 €	21,05 €
Omeprazol 2 mg	75 PSE	119,99 €	1,77 €	5,16 €	113,06 €
Omeprazol 20 mg <sup>17</sup>	100 TMR	22,22 €	1,77 €	0,86 €	19,59 €
Omeprazol 40 mg <sup>17</sup>	100 TMR	26,47 €	1,77 €	1,20 €	23,50 €
Abkürzungen: GMR = magensaftresistentes Granulat; ILO = Injektionslösung; PSE = Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; SMT = Schmelztablette; TMR = magensaftresistente Tabletten					

Stand Lauer-Tabax: 15. April 2025

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

---

<sup>17</sup> Festbetrag

## **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

## Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

## Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

## Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Dupilumab (Dupixent); Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Stand: November 2024.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Oktober 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 28. November 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dupilumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. November 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Dupilumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Februar 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. März 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. März 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 7. April 2025 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Mai 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Mai 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. Oktober 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. April 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. April 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. April 2025 30. April 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Mai 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Mai 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 15. Mai 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken