

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dupilumab

Vom 17. Mai 2018

### Inhalt

<b>1. Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dupilumab (Dupixent®) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	5
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	11
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
2.4 Therapiekosten .....	11
<b>3. Bürokratiekosten .....</b>	<b>15</b>
<b>4. Verfahrensablauf .....</b>	<b>15</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln 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 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Dupilumab ist der 1. Dezember 2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 1. Dezember 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2018 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:

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

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

Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dupilumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, ist:

Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien:

- topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 4
- Tacrolimus (topisch)
- UV-Therapie (UVA<sup>2</sup>/NB-UVB<sup>3</sup>)
- systemische Glukokortikoide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie)
- Ciclosporin

Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

#### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 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.

---

<sup>2</sup> UVA1 ist hiervon nicht umfasst, da ausgeschlossen

<sup>3</sup> Schmalband-UVB (311 nm)

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 4, Pimecrolimus (moderates atopisches Ekzem), Tacrolimus (moderates bis schweres atopisches Ekzem), systemische Glukokortikoide (schweres Ekzeme), Ciclosporin (schwere atopische Dermatitis), sowie Antihistaminika.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen für die Behandlung UV-Therapien (UVA/NB-UVB<sup>3</sup>) in Frage, jedoch nicht die UVA1, da sie keine erstattungsfähige Therapie darstellt.

zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

- Therapiehinweise zu Tacrolimus (Beschluss vom 04.09.2003) und Pimecrolimus (Beschluss vom 04.09.2003)

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Gemäß systemischer Übersichtsarbeiten und dem Therapiehinweis von Tacrolimus bestehen Nachteile hinsichtlich der Wirksamkeit von Pimecrolimus gegenüber Tacrolimus. Demnach wird der Einsatz von Tacrolimus aus der Wirkstoffklasse der topischen Calcineurininhibitoren vorzugweise empfohlen.

Der Einsatz von Antihistaminika wird für die Behandlung der atopischen Dermatitis nicht empfohlen.

Die systemischen Glukokortikoide sollen insbesondere aufgrund des Nebenwirkungsprofils nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie eingesetzt werden. Auch kann für Ciclosporin aufgrund des Nebenwirkungsprofils keine Empfehlung für eine längere Gabe abgeleitet werden.

Gemäß Zulassung sind jene Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, die für eine systemische Therapie in Frage kommen; dies schließt den Einsatz von phototherapeutischen Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht aus, auch wenn diese nicht den systemischen Therapien zugeordnet werden. Unter Abwägung des Nutzen-Schaden Verhältnisses in Verbindung mit patientenindividuellen Faktoren sowie Krankheitsverläufen stellen nach ärztlicher Maßgabe phototherapeutische Verfahren in Form der NB-UV-B- Bestrahlung sowie der UVA-Therapie mögliche und geeignete Therapieoptionen dar.

Da das Anwendungsgebiet von Dupilumab die Behandlung der moderaten bis schweren atopischen Dermatitis umfasst, können je nach Ausprägung der Erkrankung und Vorbehandlung der Patienten sowohl topische Therapien als auch systemische Therapien zur Anwendung kommen. Bei der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vorausgesetzt, dass in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime zum Einsatz kommt. Bei einer Unverträglichkeit kommen andere, alternative Wirkstoffe zur Anwendung. Insbesondere da es sich bei der atopischen Dermatitis um eine Erkrankung mit fluktuierender Symptomatik – auch saisonal bedingt – handelt, muss die Behandlung individuell angepasst werden. Eine bestimmte Therapie, die für alle Patienten zweckmäßig ist, kann nicht bestimmt werden.

Eine Therapieanpassung während der Schübe ist abzugrenzen von einer Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen. Eine Therapieanpassung während eines Schubes (z.B. kurzfristige Gabe von systemischen Glukokortikoiden) kann notwendig sein. Dies wäre als ein Bestandteil des patientenindividuell optimierten Therapieregimes im Rahmen des angestrebten Anwendungsgebietes anzusehen. Neben der Behandlung der Schübe sollte ebenso eine Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen möglich sein.

Zusammenfassend wird für die Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis als zweckmäßige Vergleichstherapie für Dupilumab ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime unter Berücksichtigung aller weiteren zugelassenen Therapieoptionen (topische Glukokortikoide Klasse 2-4, Tacrolimus, systemische Glukokortikoide - nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie - und Ciclosporin) sowie erstattungsfähigen nicht-medikamentösen Behandlungen (UVA-Therapie und NB-UVB) bestimmt.

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

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dupilumab wie folgt bewertet:

Zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte CHRONOS Studie.

Im Dossier zieht der pharmazeutische Unternehmer außerdem die Studie CAFE für den Nachweis des Zusatznutzens heran. Die CAFE Studie stellt eine randomisierte, doppelblinde Phase-3-Studie dar, in welcher Dupilumab mit Placebo verglichen wird. Eine standardisierte Hintergrundtherapie steht für alle Pateinten zur Verfügung. Die Behandlungsdauer von 16 Wochen ist jedoch nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab als Langzeitbehandlung bei der chronisch verlaufenden sowie saisonal fluktuierenden atopischen Dermatitis zu machen.

Die vorgelegte Studie CHRONOS (n=740) ist eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-3-Studie in welcher Dupilumab in Kombination mit topischen Glukokortikoiden (TCS) gegenüber Placebo in Kombination mit TCS verglichen wird. In der Studie werden zwei verschiedene Dupilumab Dosierungen (300 mg Dupilumab 1-mal pro Woche (n= 319) oder 300 mg Dupilumab 1-mal alle zwei Wochen (n=106)) gegenüber Placebo+ TCS (n=315) verglichen.

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden ausschließlich jene Patienten herangezogen, welche die in Deutschland zugelassene Dosierung von Dupilumab (1-mal alle 2 Wochen) während der Studie verabreicht bekommen haben.

In diese Studie wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis eingeschlossen. Der Schweregrad der atopischen Dermatitis war in der Studie definiert über einen Investigator's Global Assessment (IGA)  $\geq 3$ , Läsionen  $\geq 10\%$  der Körperoberfläche, Eczema Area and Severity Index (EASI)  $\geq 16$  sowie einen Peak Pruritus NRS  $\geq 3$ . Es wurden Patienten in die Studie eingeschlossen die in den letzten 6 Monaten vor Studieneinschluss auf topische und/oder systemische Therapien versagt haben.

Zu Beginn der Studie erhielten alle Patienten nach einer Auswaschphase eine standardisierte Hintergrundtherapie mit mittelstark wirksamen TCS. Im Verlauf der Studie waren abhängig vom Krankheitsverlauf weitere Anpassungen der Begleitbehandlung

vorgesehen. Stellen mit empfindlicher Haut wurden mit schwach wirksamen TCS oder topischen Calcineurininhibitoren (TCI) behandelt und konnten patientenindividuell angepasst werden. Die Therapie mit mittelstark wirksamen TCS wurde bei läsionsfreiem oder beinahe läsionsfreiem Hautbild auf schwach wirksame TCS reduziert und danach abgesetzt. Bei erneutem Auftreten der Läsionen wurde die Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS reinitiiert. Falls die Läsionen unter mittelstarkwirksamen TCS fortbestanden oder sich verschlechterten war eine Therapieeskalation möglich. Als Rescue-Therapie waren stark oder sehr stark wirksame TCS, systemische Glukokortikoide, systemische nicht steroidale Immunsuppressiva und Phototherapie möglich.

Eine Rescue-Therapie, welche in den ersten zwei Wochen nach Studienbeginn eingesetzt wurden, führte zum Abbruch der Studie für die Patienten. Erfolgte die Rescue-Therapie mit systemischen Therapieoptionen oder Phototherapie nach Woche 2 der Studie so konnte die Behandlung nach einer Auswaschphase weitergeführt werden.

Die als Begleittherapie eingesetzten topischen Glukokortikoide wurden demnach zulassungskonform bei allen Patienten abgesetzt, wenn sie läsionsfrei oder fast läsionsfrei waren (16 % der Patienten im Vergleichsarm). Die Patienten im relevanten Dupilumab Studienarm wurden, entsprechend der Zulassung, kontinuierlich über den gesamten Studienzeitraum mit Dupilumab behandelt. In der CHRONOS Studie standen systemische Therapieoptionen (u.a. Ciclosporin und systemische Glukokortikoide) als Rescue-Therapie für die Behandlung eines Schubes zur Verfügung. Während im Interventionsarm alle Patienten mit der systemischen Therapie Dupilumab behandelt wurden, erhielten im Vergleichsarm 26 % eine systemische Therapie im Rahmen einer Rescue-Therapie.

Die ko-primären Endpunkte der Studie bildeten der EASI 75 sowie der IGA. Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Auswertungen zum finalen Datenschnitt vom Dezember 2016 herangezogen, da zu diesem Zeitpunkt alle randomisierten Patienten Woche 52 erreicht hatten.

Bei den für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkten (Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), Patientenberichtete Symptomatik (POEM), Lebensqualität (DLQI), Schlafstörungen (SCORAD-VAS)) zeigte sich ein relevanter, zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlicher Anteil fehlender Werte von etwa 7 % im Dupilumab-Arm und 16 % im Kontrollarm. Beim Endpunkt Juckreiz (Peak Pruritus NRS) liegt ein Anteil fehlender Werte von insgesamt über 30 % vor. Der pharmazeutische Unternehmer zieht in seinem Dossier keine Auswertungsstrategien heran in welcher die beobachteten Werte nach einer Rescue-Behandlung herangezogen werden und fehlende Werte ersetzt werden. Für stetige Endpunkte wird daher für die Nutzenbewertung von Dupilumab die in der CHRONOS Studie prädefinierte Sensitivitätsanalyse herangezogen, dabei werden fehlende Werte mittels multipler Imputation ersetzt. Für Endpunkte (dichotome Zielgrößen) mit fehlenden Analysen führte das IQWiG eigene Berechnungen durch. Dabei wurden fehlende Werte in beiden Behandlungsarmen gemäß dem Ereignisanteil in der Kontrollgruppe ersetzt.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

In den beiden relevanten Studienarmen traten bis zu Woche 52 keine Todesfälle auf.

### Morbidität

Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von Juckreiz (Peak Pruritus NRS), EASI, SCORAD, Schlafstörungen (SCORAD-VAS), patientenberichteter Symptomatik (POEM) und Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) dargestellt.

### *Juckreiz (Peak Pruritus NRS)*

Der Juckreiz wurde mittels der Peak Pruritus NRS Skala erfasst, wobei ein Wert von 0 kein Juckreiz und ein Wert von 10 den schlimmsten vorstellbaren Juckreiz entsprach.

Es wird die Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte bis Woche 52 betrachtet. Für den Endpunkt Juckreiz zeigte sich für die relevante Teilpopulation der CHRONOS Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Dupilumab-Arm zeigte sich bei 69,7 % der Patienten eine Verbesserung des Juckreizes im Kontrollarm hingegen kam es bei 36,9 % der Patienten zu einer Verbesserung (Relatives Risiko (RR) 1,89; 95 %-Konfidenzintervall (KI) [1,50; 2,39];  $p < 0,0001$ ). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zeigen ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Dupilumab beim Erreichen einer Verbesserung des Juckreizes (RR: 1,64; 95 %-KI [1,27; 2,12]).

### *Eczema Area and Severity Index (EASI 75 und EASI 90 Response)*

Der EASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von Relevanz. Der EASI dient in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Ermittlung des Schweregrades der atopischen Dermatitis. Die Symptome Erythem, Ödem / Papelbildung, Abschürfungen sowie Lichenifikation der Haut werden jeweils für die Körperregionen Kopf und Hals, Rumpf, Arme und Beine vom Arzt mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 3 (sehr schwer) bewertet. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Basierend auf der Bewertung der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtscore gebildet. Der EASI-Score kann zwischen 0 (keine Anzeichen von atopischer Dermatitis) und 72 liegen.

Die Operationalisierung des EASI erfolgte anhand der Anzahl der Patienten, die vom Studienbeginn zu Woche 52 jeweils eine Verbesserung des EASI-Scores um 90 % (EASI 90) und 75 % (EASI 75) erreichten.

Ein EASI 75 – bzw. ein EASI 90 - Response wird als patientenrelevant gewertet. Es zeigen sich für beide Response-Schwellenwerte (EASI 75 und EASI 90) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab (EASI 75: RR 1,52; 95 %-KI [1,28; 1,81];  $p < 0,001$ ; EASI 90: RR 2,03; 95 %-KI [1,56; 2,63];  $p < 0,001$ ).

Unter der Therapie mit Dupilumab erreichten zu Woche 52 73 % der Patienten einen EASI 75-Response, wobei unter der Behandlung mit Placebo+TCS hingegen nur 47,9 % der Patienten einen EASI 75 erzielten. Einen EASI 90 erreichten zu Woche 52 56,6 % der Patienten im relevanten Dupilumab Arm und 27,9 % der Patienten im Placebo+TCS Arm. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zeigen ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied für beide Operationalisierungen.

### *Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD)*

Der SCORAD stellt ein weiteres etabliertes Instrument zur Beurteilung des Schweregrads der atopischen Dermatitis dar. Er setzt sich aus drei Komponenten zusammen:

- Beurteilung des flächenhaften Ausmaßes der Hautveränderungen durch den Arzt.
- Beurteilung der Intensität der Hautveränderungen für 6 Symptome (Erythem, Ödem / Pappelbildung, Nässen / Krustenbildung, Hautabschürfung, Lichenifikation sowie Trockenheit nicht befallener Haut) durch den Arzt
- patientenberichtete Erhebung der Symptome Schlaflosigkeit und Juckreiz der letzten 3 Tage oder Nächte jeweils auf einer VAS von 0 (keine Symptome) bis 10 (schwerste Symptome)

Aus den drei Komponenten des SCORAD wird ein Gesamtscore errechnet. Der SCORAD kann Werte zwischen 0 und 103 annehmen.

Die Operationalisierung des SCORAD erfolgte anhand der Anzahl der Patienten, die vom Studienbeginn zu Woche 52 jeweils eine Verbesserung des SCORAD-Scores um 90 % (SCORAD 90) und 75 % (SCORAD 75) erreichten. Im Gesamtscore sind die Symptome Schlaflosigkeit und Juckreiz enthalten. Für den Endpunkt Schlaflosigkeit können die Auswertungen der SCORAD-VAS Skala verwendet werden. Für den Endpunkt Juckreiz liegen keine separaten Auswertungen vor.

#### *SCORAD 75 und SCORAD 90*

Ein SCORAD 75 – bzw. ein SCORAD 90 - Response wird als patientenrelevant gewertet. Es zeigen sich für beide Response-Schwellenwerte (SCORAD 75 und SCORAD 90) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab (SCORAD 75: RR 2,25; 95 %-KI [1,57; 3,22];  $p < 0,001$ ; SCORAD 90: RR 1,77; 95 %-KI [0,89; 3,54];  $p < 0,119$ ).

Unter der Therapie mit Dupilumab erreichten zu Woche 52 39,4 % der Patienten einen SCORAD 75-Response unter der Behandlung mit Placebo+TCS erzielten hingegen nur 17,5 % der Patienten einen SCORAD 75. Einen SCORAD 90 erreichten zu Woche 52 12,1 % der Patienten im relevanten Dupilumab Arm und 6,8 % der Patienten im Placebo+TCS Arm. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zeigen ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied für beide Operationalisierungen.

#### *Schlafstörungen (SCORAD-VAS)*

Schlafstörungen werden patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst, auf welcher der Patient seine Schlafstörungen zum Zeitpunkt der Messung einschätzt. Für die mittlere Veränderung für den patientenrelevanten Endpunkt Schlafstörungen, zeigt sich ein statistisch signifikanter, positiver Effekt zugunsten von Dupilumab+TCS im Vergleich zu Placebo+TCS (-4,1 vs. -2,9 MD -1,2 [95 %-KI -1,6; -0,7];  $p < 0,001$ ). Dabei handelt es sich um einen klinisch relevanten Effekt.

#### *Patientenberichtete Symptomatik (POEM)*

Der POEM ist ein Instrument zur Erfassung der Symptomatik bei Patienten mit atopischer Dermatitis. In dem Fragebogen wird die Häufigkeit des Auftretens 7 verschiedener Symptome (Juckreiz, Schlafstörungen, Blutungen der Haut, nässende Haut, rissige Haut, schuppige Haut, trockene/raue Haut) innerhalb der vorangegangenen Woche erfasst. Die Häufigkeit wird erfasst und der Gesamtscore gebildet (Werte zwischen 0 und 28). Ein hoher Wert entspricht hierbei einer schweren Symptomatik. Für die Nutzenbewertung wird die mittlere Veränderung des POEM zu Woche 52 im Vergleich zum Studienbeginn herangezogen. Für die mittlere Veränderung für die patientenberichtete Symptomatik zeigt sich ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter, positiver Effekt zugunsten von Dupilumab+ TCS im Vergleich zu Placebo+TCS (-13,8 vs. -6,7 MD -7,0 [95 %-KI -8,5; -5,6];  $p < 0,001$ ).

#### *Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D)*

Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Auf dieser schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) ein. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) zeigt sich für die mittlere Veränderung zu Woche 52 gegenüber Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab. (21,4 vs. 15,2; MD 6,2 [95 %-KI 2,46; 9,85];



$p < 0,001$ ). Die klinische Relevanz dieses Effektes lässt sich aber nicht abschließend beurteilen, da das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges'  $g$ : 0,37 [0,15; 0,59]).

## Lebensqualität

### *Dermatology Life Quality Index (DLQI)-Response*

Beim DLQI handelt es sich um einen validierten Fragebogen zur Ermittlung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit dermatologischen Erkrankungen. Erfasst werden 10 Items zu 6 Domänen: Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung; der Fragebogen wird vom Patienten ausgefüllt. Jedes Item hat 4 Antwortkategorien, die von 0 (gar nicht) bis 3 (sehr stark) gehen. Daraufhin wird ein Gesamtscore gebildet (Werte von 0 bis 30). Je niedriger der Score, desto besser ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Für den Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zeigt sich zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab (45,5 % der Patienten) im Vergleich zu Placebo+TCS (17,8 % der Patienten) (RR 2,55; 95 %-KI [1,82; 3,58]  $p < 0,001$ ).

## Nebenwirkungen

Da unerwünschte Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen nahezu bei jedem Patienten mindestens einmal auftraten, werden die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ nur ergänzend dargestellt.

### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

In den Behandlungsgruppen ergeben sich zwischen Dupilumab+TCS und Placebo+TCS keine statistisch signifikanten Unterschiede für den Endpunkt SUE.

### *Abbruch wegen UE*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein statistisch signifikanter Unterschied vor, allerdings wird von einem nicht mehr als geringfügigen Effekt ausgegangen (RR 0,33; 95 %-KI [0,10; 1,07]  $p < 0,049$ ).

## Spezifische UEs

### *Augenerkrankungen (SOC) und Konjunktivitis (broad CMQ)*

Für den Endpunkt Augenerkrankungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dupilumab (RR 2,05 95 %-KI [1,39; 3,04]  $p < 0,001$ ). Im relevanten Dupilumab-Arm traten bei 30 % der Patienten Augenerkrankungen bis zu Woche 52 auf und lediglich bei 14,6 % der Patienten im Placebo+TCS Arm. Ergänzend wird die CMQ Konjunktivitis betrachtet, da diese die im Studienverlauf häufig beobachteten Konjunktividen umfasst. Es ergeben sich vergleichbare Effekte zuungunsten von Dupilumab (RR 2,21 95 %-KI [1,4; 3,47]  $p < 0,001$ ).

### *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*

In den Behandlungsgruppen ergeben sich zwischen Dupilumab+TCS und Placebo+TCS keine statistisch signifikanten Unterschiede für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen.

*Infektionen, die länger als 2 Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen*

In den Behandlungsgruppen ergeben sich zwischen Dupilumab+TCS und Placebo+TCS keine statistisch signifikanten Unterschiede für den Endpunkt Infektionen, die länger als 2 Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen.

#### *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

Für den Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort liegt zwar ein statistisch signifikanter Unterschied vor, allerdings wird von einem nicht mehr als geringfügigen Effekt ausgegangen. (RR 1,57; 95 %-KI [1,05; 2,33]  $p < 0,033$ ).

#### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Dupilumab zur Behandlung der mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, liegen aus der CHRONOS Studie Ergebnisse im Vergleich zu Placebo+TCS zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Zusammenfassend zeigen sich anhand der vorgelegten Daten unter der Endpunktkategorie Morbidität für die Symptome Juckreiz und Schlafstörungen, die patientenberichtete Symptomatik, den Gesundheitszustand, der Verbesserung des EASI Scores um 75 % bzw. 90 % sowie der Verbesserung des SCORAD Scores um 75 % ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab+TCS gegenüber Placebo+TCS.

Ebenso ergibt sich in der Endpunktkategorie der Lebensqualität beim Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab+ TCS gegenüber Placebo+TCS.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich Nachteile für die Behandlung mit Dupilumab hinsichtlich der Endpunkte Augenerkrankungen und Konjunktivits.

Somit zeigen sich positive Effekte für Morbidität und Lebensqualität sowie ein nachteiliger Effekt hinsichtlich Nebenwirkungen. Diese negativen Effekte stellen die beträchtlichen positiven Effekte von Dupilumab jedoch nicht in Frage.

Im relevanten Dupilumab-Arm werden die Patienten auch bei Läsionsfreiheit kontinuierlich weiterbehandelt. In beiden Armen konnte die topische Begleittherapie bei läsionsfreien sowie fast läsionsfreien Patienten abgesetzt werden. Im Vergleichsarm wurde bei 16 % der Patienten die topische Therapie abgesetzt, was das Gesamtergebnis nicht infrage stellt. Allerdings steht mit Dupilumab erstmalig eine systemische Therapieoption als Langzeitbehandlung für Patienten mit atopischer Dermatitis zur Verfügung. Die systemischen Therapien, welche für ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime gemäß bestimmter zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Verfügung stehen, sind im Gegensatz dazu für eine Langzeitbehandlung über 52 Wochen und länger nicht geeignet. Eine kontinuierliche Gabe der topischen Glukokortikoide wird weder klinisch (aufgrund von Nebenwirkungen) noch gemäß Zulassung empfohlen. Trotz beschriebener Einschränkungen in der CHRONOS Studie kann davon ausgegangen werden, dass die bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie in Form eines patientenindividuell optimierten Therapieregimes weitestgehend adäquat umgesetzt wurde.

In der Gesamtschau werden die positiven Effekte von Dupilumab auf alle untersuchten Morbiditäts-Endpunkte und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich eingestuft.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis von einer randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Phase-III-Studie. Aus der dreiarmligen Studie sind der Vergleichsarm (Placebo+TCS) sowie der Dupilumab - Arm mit zulassungskonformer Dosierung relevant. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft ebenso wie die Endpunkte Gesamtmortalität und alle berücksichtigten Nebenwirkungsendpunkte.

Durch einen relevanten, zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlichen Anteil fehlender Werte wurde das ITT-Prinzip bei den Auswertungen zu den Morbiditätseindpunkten verletzt und somit das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Da für die Symptom-Endpunkte patientenberichtete Symptomatik (POEM) und Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität jeweils valide Sensitivitätsanalysen vorliegen, wird die Ergebnissicherheit dieser Endpunkte trotz hohem Verzerrungspotenzial nicht herabgestuft.

Insgesamt wird daher für die Aussagesicherheit ein Hinweis abgeleitet.

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

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zu Grunde gelegt. Die Anzahl der Patienten in der gesamten GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung.

## **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: 3. April 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004390/WC500236507.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004390/WC500236507.pdf)

Bei Patienten, die nach 16 Behandlungswochen kein Ansprechen aufweisen, ist eine Beendigung der Behandlung in Betracht zu ziehen. Einige Patienten mit einem anfänglich partiellen Ansprechen können von einer über 16 Wochen hinaus fortgeführten Behandlung profitieren.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2018).

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreise als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 (Abs. 1) SGB V erhoben.

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.

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen. Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeiten abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Bei der Kostendarstellung wurden nur verschreibungspflichtige Fertigarzneimittel einbezogen. Bei der topischen Behandlung mit Glukokortikoiden kommen häufig Rezepturen zum Einsatz, die hier nicht berücksichtigt wurden.

Behandlungsdauer:

Die topischen Therapieoptionen werden je nach Ausprägung und Lokalisation der Erkrankung patientenindividuell eingesetzt. Die Therapie wird insbesondere an das patientenindividuelle Auftreten der Schübe angepasst, so dass die Behandlungsdauer patientenindividuell ist.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26	1	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>topische Therapien<sup>4</sup></i>				
Hydrocortisonbutyrat	2 x täglich für 8 Wochen	Patientenindividuell unterschiedlich		
Methylprednisolon	1x täglich für 6 Wochen	Patientenindividuell unterschiedlich		
Clobetasol	1 x täglich für 2 Wochen	Patientenindividuell unterschiedlich		
Tacrolimus	2 x täglich	Patientenindividuell unterschiedlich		
<i>Systemische Therapien</i>				
Prednison	1x täglich	Patientenindividuell unterschiedlich		
Prednisolon	1 x täglich	Patientenindividuell unterschiedlich		
Ciclosporin	2 x täglich	Patientenindividuell unterschiedlich		

<sup>4</sup> Beispielhaft werden je ein Wirkstoff der Klasse II (Hydrocortisonbutyrat), der Klasse III (Methylprednisolon) sowie der Klasse-IV (Clobetasol) der topischen Glukokortikoide dargestellt.

<i>Phototherapien</i>	
UV-A	Patientenindividuell unterschiedlich
NB-UV-B <sup>3</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916).

Bei Prednison und Prednisolon wurden die Wirkstärken von 5 mg, 10 mg und 20 mg dargestellt. Darüber hinaus gibt es noch Packungen mit einer Wirkstärke von 1 mg, 2 mg oder für Prednisolon auch 50 mg.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosierung	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab	300 mg	300 mg/ 2 Wochen	6 Fertigspritzen	26 Fertigspritzen mit 300 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>topische Therapien</i>				
Hydrocortisonbutyrat	0,1 %	patientenindividuell	100 g	patientenindividuell
Methylprednisolon	0,1 %	patientenindividuell	100 g	patientenindividuell
Clobetasol	0,05 %	patientenindividuell	50 g	patientenindividuell
Tacrolimus	0,03 – 0,1 %	patientenindividuell	60 g	patientenindividuell
<i>Systemische Therapien</i>				
Prednison	5-20 mg	patientenindividuell	100 Tabletten	patientenindividuell
Prednisolon	5-20 mg	patientenindividuell	100 Tabletten	patientenindividuell
Ciclosporin	25 -100 mg	2,5 - 5 mg/kg KG	100 Kapseln	patientenindividuell

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apotheken- abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Dupilumab	5.233,55 €	1,77 €	295,62 €	<b>4.936,16 €</b>
<b>Kombinationspartner und Vergleichstherapien</b>				
<i>Topische Therapien</i>				
Hydrocortisonbutyrat 0,1 % <sup>5</sup>	26,68 €	1,77 €	1,24 €	<b>23,67 €</b>
Methylprednisolon 0,1 % <sup>6</sup>	26,68 €	1,77 €	1,24 €	<b>23,67 €</b>
Clobetasol 0,05 % <sup>6</sup>	18,94 €	1,77 €	0,63 €	<b>16,54 €</b>
Tacrolimus 0,03 %	83,44 €	1,77 €	4,01 €	<b>77,66 €</b>
Tacrolimus 0,1 %	92,69 €	1,77 €	4,52 €	<b>86,40 €</b>
<i>Systemische Therapien</i>				
Prednison 5 mg <sup>6</sup>	16,41 €	1,77 €	0,43 €	<b>14,21 €</b>
Prednison 10 mg <sup>7</sup>	20,90 €	1,77 €	0,78 €	<b>18,35 €</b>
Prednison 20 mg <sup>7</sup>	28,95 €	1,77 €	1,42 €	<b>25,76 €</b>
Prednisolon 5 mg <sup>7</sup>	15,10 €	1,77 €	0,33 €	<b>13,00 €</b>
Prednisolon 10 mg <sup>7</sup>	17,48 €	1,77 €	0,51 €	<b>15,20 €</b>
Prednisolon 20 mg <sup>7</sup>	21,29 €	1,77 €	0,82 €	<b>18,70 €</b>
Ciclosporin 25 mg <sup>7</sup>	105,85 €	1,77 €	7,50 €	<b>96,58 €</b>
Ciclosporin 50 mg <sup>7</sup>	202,04 €	1,77 €	15,11 €	<b>185,16 €</b>
Ciclosporin 100 mg <sup>7</sup>	395,71 €	1,77 €	30,43 €	<b>363,51 €</b>

---

<sup>5</sup> Festbetrag (Stufe III)

<sup>6</sup> Festbetrag (Stufe I)

**Kosten der Phototherapie:**

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A				
UV-A/ NB-UV-B <sup>3</sup>	Selektive Phototherapie (GOP 30430)	patienten-individuell	5,86 € <sup>7</sup>	patienten-individuell

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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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 Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

**3. Bürokratiekosten**

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 pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 7. Oktober 2016, eingegangen am 7. Oktober 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der

<sup>7</sup> Betrag nur einmal am Behandlungstag.

zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. November 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 9. Dezember 2016 statt.

Am 1. Dezember 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dupilumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Dezember 2017 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 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 9. April 2018 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 Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Mai 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Mai 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. November 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. April 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. April 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. April 2018 2. Mai 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Mai 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Mai 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL



Berlin, den 17. Mai 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken