

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

Vom 20. Februar 2020

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
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	6
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	11
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	12
2.4 Therapiekosten	12
3. Bürokratiekosten	21
4. Verfahrensablauf	21

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

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

Am 6. Mai 2019 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) Nr. 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, S. 7) eingestuft wird.

Am 20. Dezember 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Zusammenlegung der Bewertungsverfahren von Dupilumab nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt. In seiner Sitzung am 7. Februar 2019 hat der G-BA dem Antrag auf Zusammenlegung zugestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 29. August 2019 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Dupilumab eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Dezember 2019 auf den Internetseiten des G-BA (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 vorgetragene(n) 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 Methoden¹ 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 als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO (siehe Abschnitt 5.1), das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a) Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von:

- hochdosiertes ICS und LABA und LAMA
oder
- hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind

b) Erwachsene mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Pathogenese des Asthmas unter Auswahl von:

- hochdosiertes ICS und LABA und LAMA
oder
- hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind
oder
- hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab oder Reslizumab oder Benralizumab, sofern die für die Anwendung der jeweiligen Antikörper notwendigen Kriterien erfüllt sind

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.

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

zu 1. Für die Behandlung von Patienten mit schwerem Asthma grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:

- Selektive Beta-2-Sympathomimetika: Fenoterol, Reproterol, Salmeterol, Formoterol, Terbutalin, Salbutamol, Bambuterol und Clenbuterol
- Inhalative Anticholinergika: Ipratropiumbromid und Tiotropiumbromid
- Inhalative Corticosteroide: Beclometason, Budesonid, Ciclesonid, Fluticason und Mometason
- Orale Corticosteroide: z. B. Prednisolon und Prednison
- Kombinationspräparate: Beclometason / Formoterol, Budesonid / Formoterol, Salmeterol / Fluticason, Formoterol / Fluticason, Vilanterol / Fluticason und Ipratropiumbromid / Fenoterol
- Weitere: Theophyllin, Omalizumab, Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab

zu 2. Für die Behandlung des schweren Asthmas kommen keine nicht-medikamentösen Maßnahmen als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) vor:

- Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Mepolizumab (Beschluss vom 22. März 2019)
- Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Benralizumab (Beschluss vom 02. August 2018)
- Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Reslizumab – Aufhebung der Befristung der Geltungsdauer (Beschluss vom 06. Dezember 2018)
- Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Mepolizumab – Aufhebung der Befristung der Geltungsdauer (Beschluss vom 06. Dezember 2018)
- Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Reslizumab (Beschluss vom 06. Juli 2017)
- Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Mepolizumab (Beschluss vom 21. Juli 2016)
- Anlage IV: Therapiehinweis zu Omalizumab (Beschluss vom 17. Dezember 2015).
- Anlage XII / Anlage IX: Festbetragsgruppenbildung Fluticasonfuroat/Vilanterol (Beschluss vom 30. März 2014)

zu 4. Das medikamentöse Stufenschema für Kinder und Jugendliche sowie für Erwachsene der Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma (NVL Asthma 2018, 3. Auflage, Version 1) ist zu berücksichtigen. Auf dieser Basis erfolgt eine Aufteilung der Patienten in jugendliche (Patientengruppe a) und erwachsene Patienten (Patientengruppe b).

Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten der Patientengruppe a) in den Stufen 5 bis 6 des medikamentösen Stufenschemas für Kinder und Jugendliche der NVL Asthma 2018 und die Patienten der Patientengruppe b) in den Stufen 4 bis 5 des medikamentösen Stufenschemas für Erwachsene der NVL Asthma 2018 abgebildet werden.

In den Leitlinien wird sowohl in der Stufe 5 für Kinder und Jugendliche als auch in der Stufe 4 für Erwachsene zusätzlich zu hochdosiertem ICS und LABA die Therapie mit dem langwirkenden inhalativen Anticholinergikum (LAMA) Tiotropium empfohlen. Die zusätzliche Gabe von Tiotropium zu ICS und LABA zeigte im Bereich der Morbidität Vorteile. Eine weitere Eskalationsmöglichkeit für Kinder und Jugendliche (Stufe 6) und für Erwachsene (Stufe 5) stellt Omalizumab zusätzlich zu hochdosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA dar. Omalizumab kann als eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie nur bei Patienten herangezogen werden, die die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zu Omalizumab vollständig erfüllen. Laut Fachinformation sollte die Behandlung mit Omalizumab "nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-(Immunglobulin E-) vermittelten Asthma ausgegangen werden kann (siehe Abschnitt 4.2)." Omalizumab wird bei Jugendlichen (ab 12 Jahren) und Erwachsenen "als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma angewendet, die einen positiven Hauttest oder *in vitro* Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und sowohl eine reduzierte Lungenfunktion (FEV1 < 80%) haben als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta₂-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen hatten" (Fachinformation Xolair®, Juni 2019). Laut Therapiehinweis gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln sollte eine Verordnung von Omalizumab als Zusatztherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren und erwachsenen Patienten darüber hinaus nur erfolgen, sofern das Körpergewicht des Patienten innerhalb der Grenzen der Dosierungstabelle (≥ 20 kg und ≤ 150 kg) liegt und es sich um Nichtraucher handelt.

Unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse sowie der aktuellen Auflage der NVL Asthma vom September 2018 ist die

Gabe von OCS als Erhaltungstherapie nicht mehr als regelhaft zweckmäßige Eskalationsoption für Jugendliche und Erwachsene mit schwerem Asthma anzusehen, sondern als nachrangige Alternative in begründeten Fällen. Die Gabe von OCS wurde daher im Rahmen der Aktualisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr als eine zweckmäßige Eskalationsoption benannt. Auch vor der Aktualisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellte die Eskalationsoption mit OCS als Erhaltungstherapie bereits eine nicht zu präferierende Option dar.

In begründeten Fällen ist die Gabe von OCS zur Behandlung von schwerem Asthma zusätzlich möglich. Dabei sollten diese nur kurzzeitig und in der niedrigst-wirksamen Dosis eingesetzt werden. Bei der Behandlung des Asthmas mit OCS ist darauf zu achten, dass die Dosierung von OCS die Cushing-Schwelle möglichst nicht dauerhaft überschreitet. Eine Behandlung von Exazerbationen ist davon abzugrenzen.

Für Patientengruppe a (Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma) werden zusammenfassend langwirkende inhalative Anticholinergika (LAMA) und, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind, Omalizumab ggf. in Kombination mit LAMA als Wirkstoffe für eine patientenindividuelle Therapieeskalation bestimmt.

Die NVL Asthma empfiehlt bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma in Stufe 5 einen Therapieversuch mit Mepolizumab, Reslizumab oder Benralizumab. Gleichfalls konnte für die Wirkstoffe Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V jeweils in einer Teilpopulation ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt werden.

Für Patientengruppe b (erwachsene Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma) werden im vorliegenden Anwendungsgebiet neben langwirkenden inhalativen Anticholinergika (LAMA) und Omalizumab auch Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab als Wirkstoffe für eine patientenindividuelle Therapieeskalation bestimmt, sofern die für die Anwendung der jeweiligen Antikörper notwendigen Kriterien erfüllt sind. Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab stellen dabei gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar.

Theophyllin ist aufgrund seiner geringen therapeutischen Breite nicht Mittel der ersten Wahl in der Asthmatherapie und wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die patientenindividuelle Therapie bezieht sich auf die Auswahl der Wirkstoffklassen, nicht auf die Auswahl der einzelnen Wirkstoffe innerhalb einer Wirkstoffklasse

Die Zulassungen und Fachinformationen der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.

Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des schweren Asthmas, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, entspricht bei schwerem unkontrolliertem Asthma nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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:

- a) Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Entzündung, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes

FeNO, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer zieht zum Nachweis des Zusatznutzens von Dupilumab im gesamten Anwendungsgebiet die Ergebnisse der Studien DRI12544, QUEST und VENTURE heran. Eine getrennte Betrachtung der Patientenpopulationen a) und b) ist nicht erfolgt.

Bei der Studie DRI12544 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-IIb-Studie, in die 776 erwachsene Patienten mit unkontrolliertem mittelschweren bis schweren Asthma, die bereits eine Therapie mit mittel- oder hochdosiertem ICS und LABA in einer stabilen Dosierung erhielten, eingeschlossen wurden. Ein Einschluss von Patienten mit einer oralen Kortikosteroid (OCS)-Erhaltungstherapie war nicht erlaubt. Die Patienten mussten innerhalb des letzten Jahres vor Studienbeginn eine Verschlechterung ihrer Asthmaerkrankung, definiert als ≥ 1 Behandlung mit systemischen Steroiden oder Hospitalisierung bzw. Notaufnahme aufgrund der Symptomverschlechterung aufweisen. Die Studie untersuchte die Gabe von 4 unterschiedlichen Dosierungen von Dupilumab (300 mg alle 2 Wochen, 200 mg alle 2 Wochen, 300 mg alle 4 Wochen und 200 mg alle 4 Wochen im Verhältnis 1:1:1:1, insgesamt 618 Patienten) gegenüber einer Behandlung mit Placebo (158 Patienten). Als primärer Endpunkt wurde die Veränderung der Einsekundenkapazität (FEV1) zu Woche 12 erhoben. Die Behandlungsdauer betrug 24 Wochen, die Nachbeobachtungsphase 16 Wochen. Die Studie wurde an 174 Zentren weltweit im Zeitraum Juni 2013 bis April 2015 durchgeführt.

Für die Nutzenbewertung wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers nur die Teilpopulation an Patienten herangezogen, die die zulassungskonforme Dosierung von Dupilumab (Erhaltungstherapie von 200mg alle 2 Wochen) und zu Studienbeginn eine hohe Dosis ICS erhielten (entsprechend 75 Patienten im Interventionsarm und 77 Patienten im Kontrollarm).

In die randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie QUEST wurden insgesamt 1902 Patienten ab 12 Jahren mit unkontrolliertem mittelschweren bis schweren Asthma untersucht, die bereits eine bestehende Therapie mit mittel- oder hochdosierten ICS und 1 bis 2 weiteren Kontrollmedikationen in stabiler Dosierung erhielten. Ein Einschluss von Patienten mit einer OCS-Erhaltungstherapie war nicht erlaubt. Die Patienten mussten innerhalb des letzten Jahres vor Studienbeginn eine Verschlechterung ihrer Asthmaerkrankung, definiert als ≥ 1 Behandlung mit systemischen Steroiden oder Hospitalisierung bzw. Notaufnahme aufgrund der Symptomverschlechterung aufweisen. Die Studie untersuchte die Gabe von 2 unterschiedlichen Dosierungen von Dupilumab (300 mg alle 2 Wochen und 200 mg alle 2 Wochen) gegenüber 2 Kontrollarmen mit Placebo im Verhältnis 2:2:1:1. Die primären Endpunkte der Studie waren die jährliche Rate schwerer Exazerbationen sowie eine

Veränderung des FEV1 zu Woche 12. Die Behandlungsdauer betrug 52 Wochen. Die Studie wurde an 331 Zentren weltweit im Zeitraum April 2015 und November 2017 durchgeführt.

Für die Nutzenbewertung wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers nur die Teilpopulation an Patienten herangezogen, die die zulassungskonforme Dosierung von Dupilumab (Erhaltungstherapie von 200mg alle 2 Wochen) und zu Studienbeginn eine hohe Dosis ICS erhielten. Dies entspricht einer Anzahl von 317 Patienten (davon 6 Jugendliche im Alter von ≥ 12 und < 18 Jahre) im Interventionsarm und 172 Patienten (davon 6 Jugendliche im Alter von ≥ 12 und < 18 Jahre) im Kontrollarm.

Die Studie VENTURE ist eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich von Dupilumab gegenüber Placebo bei 210 Patienten ab 12 Jahren mit unkontrolliertem schwerem Asthma, die eine bestehende Asthmatherapie mit hochdosierten ICS und 1 bis 2 weiteren Kontrollmedikationen in stabiler Dosis aufwiesen sowie regelmäßig mit OCS behandelt wurden. Die Studie untersuchte die Gabe von 300mg Dupilumab alle 2 Wochen gegenüber einer Behandlung mit Placebo. Als primärer Endpunkt wurde die Dosisreduktion der regelmäßig angewendeten OCS untersucht. Vor der Randomisierung wurde die OCS-Dosis in einer 3- bis 8-wöchigen Optimierungsphase anhand eines präspezifizierten Titrationsschemas wöchentlich bis auf die niedrigste effektive Dosis verringert. Auf eine Dosisreduktion wurde bei Verschlechterung der Symptomatik verzichtet. Randomisiert wurden nur Patienten, die ihre niedrigste effektive OCS-Dosis für 2 Wochen aufrechterhalten konnten. Innerhalb der 24-wöchigen Behandlungsphase wurde die niedrigste effektive OCS-Dosis nach 4 Wochen alle 4 Wochen bis Woche 20 nach einem vorgegebenen Titrationsschema reduziert, unter der Bedingung, dass die Asthmakontrolle aufrechterhalten wurde. Nach der Behandlungsphase wurden die Patienten für 12 Wochen nachbeobachtet. Die Studie wurde an 68 Zentren weltweit im Zeitraum Oktober 2015 und November 2017 durchgeführt.

Bei Patienten mit schwerem Asthma, die auf orale Kortikosteroide eingestellt sind, entspricht eine Erhaltungstherapie von 300 mg alle zwei Wochen der zugelassenen, empfohlenen Dosierung. Da auch alle Patienten der Studie VENTURE bereits zu Studienbeginn eine hohe Dosis ICS erhielten, wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers alle Patienten für die Nutzenbewertung herangezogen, d.h. insgesamt 103 Patienten (davon 1 Jugendlicher im Alter von ≥ 12 und < 18 Jahre) im Interventionsarm und 107 Patienten (davon 2 Jugendliche im Alter von ≥ 12 und < 18 Jahre) im Kontrollarm.

Eignung der Studien für die Nutzenbewertung

- a) Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz hoch-dosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

Insgesamt wurden für die Nutzenbewertung nur sehr wenige Daten von jugendlichen Patienten mit unzureichend kontrolliertem schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation vorgelegt. In die Studie DRI12544 wurden gemäß Einschlusskriterien keine Jugendlichen eingeschlossen. In der vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung herangezogenen Teilpopulation der Studien QUEST und VENTURE wurden insgesamt 12 Jugendliche (2,5 %) bzw. 3 Jugendliche (ca. 1 %) untersucht. Für die Nutzenbewertung liegen daher keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab als Add-on-Erhaltungstherapie bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem schwerem Asthma mit Typ-2-Entzündung, die bereits hochdosierte ICS und mindestens ein weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Darüber hinaus bestehen große Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe a. Bei den jugendlichen Patienten der relevanten Teilpopulation in den Studien QUEST und VENTURE handelt es sich per Einschlusskriterium um Patienten mit schwerem Asthma, die trotz einer Therapie mit hochdosiertem ICS und mindestens einem weiteren Controller unzureichend kontrolliert sind. Die unveränderte Fortführung der Therapie, wenn noch die Option einer Therapieeskalation gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA besteht, entspricht daher nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientengruppe a wurde eine patientenindividuelle Therapieeskalation mit einem LAMA und/oder Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind, als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Separate Auswertungen für Jugendliche von 12 bis 17 Jahren liegen im Dossier ausschließlich als Subgruppenanalysen aus der Studie QUEST vor. Diese Analysen zieht der pharmazeutische Unternehmer nicht für die Untersuchung eines Zusatznutzens in dieser Patientengruppe heran. Die Unsicherheiten bezüglich der Ausschöpfung der bestimmten Eskalationsmöglichkeiten werden nachfolgend unter den Ausführungen zu erwachsenen Patienten (Patientengruppe b) diskutiert.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist, nicht belegt, da keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab als Add-on-Erhaltungstherapie vorliegen.

b) Erwachsene mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung berücksichtigten Patienten der Studien DRI12544, QUEST und VENTURE bestand bei ca. 2 Exazerbationen im Vorjahr und einem ACQ-5-Wert von 2 bis 3 (jeweils im Durchschnitt) trotz bestehender Erhaltungstherapie aus hochdosierten ICS und mindestens einem weiteren Controller eine unzureichende Asthmakontrolle. Entsprechend sollten die Optionen für eine patientenindividuelle Therapieeskalation gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA innerhalb der Kontrollarme der Studien ausgeschöpft worden sein, um einerseits die Symptome der Patienten adäquat zu behandeln und um andererseits einen geeigneten Vergleich zwischen Dupilumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorzulegen. In den jeweiligen Kontrollarmen der Studien war jedoch zu Studienbeginn keine Therapieeskalation geplant, während die Patienten in den Interventionsarmen Dupilumab als Zusatztherapie erhielten. Die Begleittherapie sollte während des Studienverlaufs in allen Studienarmen in der vor Studienbeginn bestehenden stabilen Dosierung fortgeführt werden (mit Ausnahme der OCS-Reduktion in der Studie VENTURE).

Die Eskalationsoption mit einem LAMA ist Teil der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie und stellt sowohl für die Patienten der Studie VENTURE, als auch für die Patienten der berücksichtigten Teilpopulationen der Studien DRI12544 und QUEST, die zu Studienbeginn kein Tiotropium als Erhaltungstherapie erhielten, eine mögliche Therapieeskalation dar. Tiotropium wurde im September 2014 für die Indikation „Asthma“ zugelassen. Gemäß den Studienunterlagen war jedoch der Beginn einer Kontrollmedikation mit LAMA während der Behandlungsphase in keiner der Studien möglich. In der Studie DRI12544 erhielten 2.6 % der Patienten Tiotropium als Begleitmedikation. In den Studien QUEST und VENTURE führten ca. 10 % bzw. ca. 20 % der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Patienten in den Kontrollarmen ihre bestehende Therapie mit LAMA als

zweite oder dritte Kontrollmedikation fort. Es bleibt jedoch unklar, für wie viele Patienten ohne bestehende oder vorangegangene LAMA-Therapie ein Therapieversuch mit LAMA geeignet gewesen wäre.

Omalizumab war in den Studien DRI12544, QUEST und VENTURE weder als Begleitmedikation noch als mögliche Therapieeskalation erlaubt. Für die Studien DRI12544 und QUEST liegen keine Angaben dazu vor, bei wie vielen Patienten Omalizumab als Vortherapie bereits angewendet wurde und somit als Therapieeskalation nicht mehr infrage kommt. In die Studie VENTURE wurden keine Patienten eingeschlossen, die zuvor mit einem Anti-IgE-Antikörper behandelt wurden. Auch unter Berücksichtigung der einschränkenden Kriterien entsprechend der Zulassung und dem Therapiehinweis des G-BA bleibt unklar, für wie viele Patienten in den Kontrollarmen der Studien DRI12544, QUEST und VENTURE Omalizumab eine adäquate Eskalationsoption gewesen wäre.

Weitere, für die betrachtete erwachsene Patientenpopulation der Studien DRI12544, QUEST und VENTURE infrage kommende Eskalationsoptionen der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie sind die Anti-IL-5-(R)-Antikörper Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab. In den Studien DRI12544, QUEST und VENTURE waren Biologika weder als Begleitmedikation noch als mögliche Therapieeskalation erlaubt. Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab waren zwar zu Studienbeginn bzw. zum Zeitpunkt der Studiendurchführung von DRI12544, QUEST und VENTURE noch nicht zugelassen und nicht auf dem Markt verfügbar, stellen jedoch zum jetzigen Zeitpunkt empfohlene und zweckmäßige Optionen der Therapieeskalation für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patienten mit schwerem, unkontrolliertem eosinophilem Asthma dar. In den relevanten Teilpopulationen der Studien DRI12544 und QUEST wiesen 87 % bzw. 73%, in der Studie VENTURE 65 % der Patienten in den Kontrollarmen ein eosinophiles Asthma im Sinne eines Bluteosinophilen-Wertes von > 150 Eosinophile/ μ l auf. Unter Berücksichtigung des aktuell anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse verbleibt daher eine große Unsicherheit bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da davon auszugehen ist, dass ein hoher Anteil von Patienten in den Kontrollarmen der Studien grundsätzlich für einen Therapieversuch mit Mepolizumab, Reslizumab oder Benralizumab infrage gekommen wäre.

Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt mögliche indirekte Vergleiche für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber den Eskalationsoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab, führt diese jedoch aufgrund fehlender Ähnlichkeit der Studien nicht durch.

Es ist unklar, ob vom vorliegenden Anwendungsgebiet auch Patienten umfasst sind, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden Therapie infrage kommt. Der pharmazeutische Unternehmer weist im Stellungnahmeverfahren daraufhin, dass eine Therapie mit einem Anti-IL-5-(R)-Antikörper für Patienten im Anwendungsgebiet, die hohe FeNO-Werte, jedoch keine hohen Eosinophilenwerte aufweisen, laut Zulassung nicht infrage kommt. Laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers trifft dies in der VENTURE-Studie auf 14 Patienten im Kontrollarm (13%) und 8 Patienten im Interventionsarm (8%) zu. Für diese Patienten wurden jedoch keine getrennten Auswertungen für die in der Studie erhobenen Endpunkte vorgelegt. Auch bleibt unklar, ob für die entsprechenden Patienten eine Eskalation ihrer bestehenden unzureichenden Asthmatherapie mit einem LAMA oder mit Omalizumab geeignet gewesen wäre und in welchem Ausmaß diese Patienten im Versorgungsalltag ein relevantes Patientenkollektiv darstellen.

Die Ergebnisse der Studie VENTURE, sowie die Ergebnisse der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation der Studien DRI12544 und QUEST können zusammenfassend aufgrund der hohen Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Ein Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher für Erwachsene mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz hochdosierter inhalativer

Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist, nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Dupilumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Dupixent ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO (siehe Abschnitt 5.1), das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

a) Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

und

b) Erwachsene mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

Zu Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von hochdosiertem ICS und LABA und LAMA oder hochdosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind, bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Nachweis des Zusatznutzens von Dupilumab im gesamten Anwendungsgebiet die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien DRI12544, QUEST und VENTURE vor. Eine getrennte Betrachtung der Patientenpopulationen a) und b) ist nicht erfolgt. Insgesamt wurden für die Nutzenbewertung nur sehr wenige Daten von jugendlichen Patienten mit unzureichend kontrolliertem schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation vorgelegt. Wie für die Patientengruppe b näher erläutert, bestehen darüber hinaus große Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in allen drei Studien. Für die Patientengruppe a liegen daher keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Zu Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Pathogenese des Asthmas unter Auswahl von hochdosiertem ICS und LABA und LAMA oder hochdosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind oder hochdosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab oder Reslizumab oder Benralizumab, sofern die für die Anwendung der jeweiligen Antikörper notwendigen Kriterien erfüllt sind, bestimmt.

Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung berücksichtigten Patienten der Studien DRI12544, QUEST und VENTURE bestand trotz bestehender Erhaltungstherapie aus hochdosiertem ICS und mindestens einem weiteren Controller eine unzureichende Asthmakontrolle. Entsprechend sollten die Optionen für eine

patientenindividuelle Therapieeskalation gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA innerhalb der Kontrollarme der Studien ausgeschöpft worden sein, um einen geeigneten Vergleich zwischen Dupilumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorzulegen. In den jeweiligen Kontrollarmen der Studien war jedoch zu Studienbeginn keine Therapieeskalation geplant, während die Patienten in den Interventionsarmen Dupilumab als Zusatztherapie erhielten. Mit Ausnahme der OCS-Dosierung in der Studie VENTURE war auch im Verlauf der Studien keine Änderung oder Dosisanpassung der Erhaltungstherapie vorgesehen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass ein hoher Anteil von Patienten der drei Studien grundsätzlich für einen Therapieversuch mit einer der vom G-BA bestimmten Eskalationsoptionen infrage gekommen wäre. Da bei allen drei Studien große Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen, können die Studien nicht für die Nutzenbewertung für Patientengruppe b herangezogen werden. In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen daher nicht belegt.

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). Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zur Patientenzahl zugrunde. Die angegebenen Patientenzahlen sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet, welche sich bei beiden Patientenpopulationen aus den vom pharmazeutischen Unternehmer zugrunde gelegten Operationalisierungen des schweren Asthmas, einer Typ-2-Inflammation und des unkontrollierten Asthmas ergeben. Bei der Bestimmung der Anzahl der Jugendlichen mit Asthma ergibt sich eine weitere Unsicherheit, da eine ärztliche Absicherung bzw. Validierung der vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen KiGGS-Studie (2. Welle) mangels weiterer Studien nur zum Teil erfolgen konnte.

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: 18. November 2019):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2020).

Bei der Herleitung der Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde bei den inhalativen Corticosteroiden (ICS), langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA) sowie ICS + LABA Fixkombinationen der jeweilig kostengünstigste Vertreter dargestellt.

Behandlungsdauer:

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.

Patientenpopulation a

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)				
Fluticason	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)				
Clenbuterol	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)				
Fluticason Formoterol	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)				
Tiotropium	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)				
Fluticason	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)				
Clenbuterol	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)				
Fluticason Formoterol	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Tiotropium	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Monoklonare Antikörper				
Omalizumab	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13 oder	1	13 oder
	oder alle 14 Tage	26,1		26,1

Patientenpopulation b

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)				
Budesonid	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)				
Clenbuterol	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)				
Fluticason Salmeterol	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)				
Tiotropium	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Budesonid	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)				
Clenbuterol	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)				
Fluticason Salmeterol	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)				
Tiotropium	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Monoklonare Antikörper				
Mepolizumab	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13	1	13
Omalizumab	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage oder alle 14 Tage	13 oder 26,1	1	13 oder 26,1
Reslizumab	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13	1	13
Benralizumab	kontinuierlich, 1 x alle 56 Tage	6,5	1	6,5

Verbrauch:

Patientenpopulation a

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Dupilumab	200 mg - 300 mg	200 - 300 mg	1 x 200 mg - 1 x 300mg	26,1	26,1 x 200 mg - 26,1 x 300 mg
Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)					
Fluticason ²	500 µg	1000 µg	4 x 250 µg	365	1460 x 250 µg
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)					
Clenbuterol	10- 20 µg	20 µg - 40 µg	1 x 20 µg - 2 x 20 µg	365	365 x 20 µg - 730 x 20 µg
ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)					
Fluticason Formoterol	250 µg/ 10 µg	500 µg/ 20 µg	4 x 125 µg/ 5 µg	365	1460 x 125 µg/5 µg
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)					
Tiotropium	5 µg	5 µg	2 x 2,5 µg	365	730 x 2,5 µg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)					
Fluticason ²	500 µg	1000 µg	4 x 250 µg	365	1460 x 250 µg
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)					
Clenbuterol	10- 20 µg	20 µg - 40 µg	1 x 20 µg - 2 x 20 µg	365	365 x 20 µg - 730 x 20 µg
ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)					
Fluticason Formoterol	250 µg/ 10 µg	500 µg/ 20 µg	4 x 125 µg/ 5 µg	365	1460 x 125 µg/5 µg
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)					
Tiotropium	5 µg	5 µg	2 x 2,5 µg	365	730 x 2,5 µg
Monoklonare Antikörper					
Omalizumab	150 mg - 600 mg	150 mg - 600 mg	1 x 150 mg - 4 x 150 mg	13 - 26,1	13 x 150 mg - 104,4 x 150 mg

² Die Angaben beziehen sich beispielhaft auf die Dosierungsempfehlung für Jugendliche von 16 bis 17 Jahren

Patientenpopulation b

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage / Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dupilumab	200 mg - 300 mg	200 - 300 mg	1 x 200 mg - 1 x 300mg	26,1	26,1 x 200 mg - 26,1 x 300 mg
Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)					
Budesonid	400 µg	800 µg	2 x 400 µg	365	730 x 400 µg
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)					
Clenbuterol	10 -20 µg	20 µg - 40 µg	1 x 20 µg - 2 x 20 µg	365	365 x 20 µg - 730 x 20 µg
ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)					
Fluticason Salmeterol	500 µg /50 µg	1.000 µg/ 100 µg	2 x 500 µg /50 µg	365	730 x 500 µg /50 µg
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)					
Tiotropium	5 µg	5 µg	2 x 2,5 µg	365	730 x 2,5 µg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)					
Budesonid	400 µg	800 µg	2 x 400 µg	365	730 x 400 µg
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)					
Clenbuterol	10 -20 µg	20 µg - 40 µg	1 x 20 µg - 2 x 20 µg	365	365 x 20 µg - 730 x 20 µg
ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)					
Fluticason Salmeterol	500 µg /50 µg	1.000 µg/ 100 µg	2 x 500 µg /50 µg	365	730 x 500 µg /50 µg
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)					
Tiotropium	5 µg	5 µg	2 x 2,5 µg	365	730 x 2,5 µg
Monoklonare Antikörper					
Mepolizumab	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	13	13 x 100 mg
Omalizumab	150 mg -	150 mg -	1 x 150 mg -	13 -	13 x 150 mg -

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage / Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	600 mg	600 mg	4 x 150 mg	26,1	104,4 x 150 mg
Reslizumab	225 mg	225 mg	2 x 100 mg + 1 x 25 mg	13	26 x 100 mg + 13 x 25 mg
Benralizumab	30 mg	30 mg	1 x 30 mg	6,5	6,5 x 30 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 § 130 a 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. Für die langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA), inhalativen Corticosteroide (ICS), und ICS + LABA Fixkombinationen wurde der jeweilige Festbetrag zugrunde gelegt.

Kosten der Arzneimittel:

Patientenpopulation a

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dupilumab 200 mg	6 ILO	4.645,00 €	1,77 €	262,00 €	4.381,23 €
Dupilumab 300 mg	6 ILO	4.645,00 €	1,77 €	262,00 €	4.381,23 €
Clenbuterol 20 µg ³	100 ED	35,44 €	1,77 €	0,00 €	33,67 €
Fluticason 500 µg ³	240 ED	51,74 €	1,77 €	3,22 €	46,75 €
Fluticason / Formoterol 125 µg/ 5 µg ³	360 ED	106,67 €	1,77 €	0,00 €	104,90 €
Tiotropium 5 µg	180 ED	191,27 €	1,77 €	9,98 €	179,52 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					

³ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Clenbuterol 20 µg ³	100 ED	35,44 €	1,77 €	0,00 €	33,67 €
Fluticason 500 µg ³	240 ED	51,74 €	1,77 €	3,22 €	46,75 €
Fluticason / Formoterol 125 µg/ 5 µg ³	360 ED	106,67 €	1,77 €	0,00 €	104,90 €
Omalizumab 150 mg	10 ILO	4.926,15 €	1,77 €	278,06 €	4.646,32 €
Tiotropium 5 µg	180 ED	191,27 €	1,77 €	9,98 €	179,52 €
Abkürzungen: ED = Einzeldosen; ILO = Injektionslösung; IFK = Konzentrat zur Herstellung eine Injektionslösung					

Patientenpopulation b

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dupilumab 200 mg	6 ILO	4.645,00 €	1,77 €	262,00 €	4.381,23 €
Dupilumab 300 mg	6 ILO	4.645,00 €	1,77 €	262,00 €	4.381,23 €
Budesonid 400 µg ³	300 ED	63,59 €	1,77 €	4,16 €	57,66 €
Clenbuterol 20 µg ³	100 ED	35,44 €	1,77 €	0,00 €	33,67 €
Fluticason Salmeterol 500 µg/50 µg ³	180 ED	133,65 €	1,77 €	9,70 €	122,18 €
Tiotropium 5 µg	180 ED	191,27 €	1,77 €	9,98 €	179,52 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Benralizumab 30 mg	1 ILO	2.605,98 €	1,77 €	145,55 €	2.458,66 €
Budesonid 400 µg ³	300 ED	63,59 €	1,77 €	4,16 €	57,66 €
Clenbuterol 20 µg ³	100 ED	35,44 €	1,77 €	0,00 €	33,67 €
Fluticason Salmeterol 500 µg/50 µg ³	180 ED	133,65 €	1,77 €	9,70 €	122,18 €
Mepolizumab 100 mg	3 ILO	3.747,35 €	1,77 €	0,00 €	3.745,58 €
Omalizumab 150 mg	10 ILO	4.926,15 €	1,77 €	278,06 €	4.646,32 €
Reslizumab 100 mg	2 IFK	1.180,75 €	1,77 €	64,76 €	1.114,22 €
Reslizumab 25 mg	2 IFK	303,49 €	1,77 €	16,19 €	285,53 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Tiotropium 5 µg	180 ED	191,27 €	1,77 €	9,98 €	179,52 €
Abkürzungen: ED = Einzeldosen; ILO = Injektionslösung; IFK = Konzentrat zur Herstellung eine Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2020

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, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Mai 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. April 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 29. August 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dupilumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. August 2019 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 28. November 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Dezember 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Dezember 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Januar 2020 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 11. Februar 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Mai 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	24. April 2019	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	6. Januar 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung,
AG § 35a	14. Januar 2020 04. Februar 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Februar 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken