

# Tragende Gründe

## 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: Atopische Dermatitis, 6 - 11 Jahre)

Vom 1. Juli 2021

### Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> <b>3</b>	
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dupilumab (Dupixent) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	11
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>12</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>12</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>13</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>15</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>16</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**

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

Am 25. November 2020 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.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 16. Dezember 2020, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Dupilumab mit dem neuen Anwendungsgebiet „Dupixent wird angewendet zur Behandlung von schwerer

atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahre, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. April 2021 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

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

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

Dupixent wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahre, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 01.07.2021):**

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen

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

- topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3
- Tacrolimus (topisch)

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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.

#### 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) und
  - Tacrolimus (moderates bis schweres atopisches Ekzem)
  - systemische Glukokortikoide (schweres Ekzem)
  - Antihistaminika
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen für die Behandlung der atopischen Dermatitis UV-Therapien (UVA/NB-UVB/Balneophototherapie) 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 4. September 2003) und Pimecrolimus (Beschluss vom 4. September 2003)
  - Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Dupilumab vom 17. Mai 2018 und 20. Februar 2020
  - Beschluss über Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): „Balneophototherapie bei atopischem Ekzem“ vom 20. März 2020
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie 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.

Für ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime stehen die topischen Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3 und der Calcineurinhemmer Tacrolimus (0,03 %) als topische Therapieoptionen zur Verfügung. Topische Glucocorticoide der Klasse 4 werden bei Kindern unter 12 Jahren in den Leitlinien nicht empfohlen und sind laut Zulassung nur im Ausnahmefall angezeigt. Daher sind diese nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Als systemische Therapieoption im Rahmen eines optimierten Therapieregimes stehen die systemischen Glukokortikoide zur Verfügung. Eine solche Anwendung erfolgt in der Regel als kurzfristige Schubtherapie. Insbesondere auf Grund der starken Nebenwirkungen wird der längerfristige Einsatz von systemischen Glukokortikoiden bei Kindern nicht empfohlen, so dass diese nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt werden.

Basierend auf der vorliegenden Evidenz werden phototherapeutische Behandlungsformen für Kinder unter 12 Jahren nicht empfohlen und sind demnach nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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 von einer Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen abzugrenzen. 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 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 schweren atopischen Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren als zweckmäßige Vergleichstherapie für Dupilumab ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime unter Berücksichtigung topischer Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3 und topischem Tacrolimus 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 schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für das Nutzenbewertungsdossier die Studien CHRONOS und AD-1652 vor.

Es handelt sich bei der Studie AD-1652 (n=367) um eine randomisierte, kontrollierte doppelblinde Studie zum Vergleich von Dupilumab mit Placebo, die an Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit seit mindestens einem Jahr bestehender chronischer Dermatitis, die innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss unzureichend auf topische Therapien angesprochen haben. Die Behandlungsdauer betrug 16 Wochen.

Die Patientinnen und Patienten erhielten eine standardisierte Hintergrundtherapie mit mittelstark wirksamen topischen Glukokortikoiden (TCS) auf Hautstellen mit aktiven Läsionen, die 14 Tage vor Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation initiiert wurde. Nach Ermessen des Arztes konnten schwach wirksame TCS 1-mal täglich auf Bereichen mit dünner Haut (z. B. Haut, Gesicht, Genitalbereich) oder auf Bereichen, bei denen eine Dauerbehandlung mit mittelstark wirksamen TCS als unsicher erachtet wird, eingesetzt werden. Eine topische Behandlung mit Tacrolimus war während der Behandlung mit der Studienmedikation nicht erlaubt. Bei einem *Investigator's global assessment* (IGA)  $\leq 2$  wurde die Anwendung der mittelstark wirksamen TCS auf 3-mal pro Woche reduziert. Bei läsionsfreiem Hautbild (entsprechend einem IGA = 0) wurden die TCS abgesetzt. Traten erneut Läsionen auf, wurde die Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS reinitiiert. Bei einem IGA = 4 oder nicht tolerierbarer Symptomatik unter 1-mal täglicher Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS konnte die Therapie eskaliert werden. Eine Therapieeskalation mit stark wirksamen TCS (jeweils 1-mal täglich), systemischen Glukokortikoiden sowie systemischen nicht steroidal Immunsuppressiva wurde in der Studie AD-1652 als Rescue-Therapie bezeichnet.

Bei der Studie AD-1652 liegen Einschränkungen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor:

Es war zu Beginn der Studie keine patientenindividuelle Entscheidung vorgesehen, welche Therapie für die Patientinnen und Patienten im Einzelfall zu Studieneintritt optimal gewesen wäre. Weiterhin war eine topische Behandlung mit Tacrolimus als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie während der Behandlung mit der Studienmedikation nicht erlaubt.

Darüber hinaus ist eine Behandlungsdauer von 16 Wochen nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab als Langzeitbehandlung bei der chronisch verlaufenden sowie saisonal fluktuierenden atopischen Dermatitis zu machen.

Die Studie AD-1652 kann daher aus Sicht des G-BA nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Dennoch wird sie ergänzend dargestellt und es zeigen sich im Dupilumab-Arm zu Woche 16 konsistente und große Effekte bezüglich der Morbidität und Lebensqualität.

## Studie CHRONOS:

Für das vorliegende Verfahren werden die Ergebnisse der Patienten im Altersstratum  $\geq 18$  bis  $< 40$  Jahre mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis der Studie CHRONOS bewertet.

Die Studie CHRONOS (n=740) ist eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-3-Studie in welcher Dupilumab in Kombination TCS gegenüber Placebo in Kombination mit TCS bei Erwachsenen 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 ausführliche Beschreibung der Studiencharakteristika der bereits bekannten Studie CHRONOS siehe Tragende Gründe zum Beschluss zu Dupilumab vom 17. Mai 2018.<sup>2</sup>

Eine Übertragbarkeit der Daten von Erwachsenen auf Kinder ist, wie auch das IQWiG in seiner Nutzenbewertung ausführt, im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis möglich, da Pathogenese und Krankheitsbild bei Kindern und Erwachsenen hinreichend ähnlich sind, in der Studie CHRONOS keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter beobachtet wurde und sich in der Studie AD-1652 konsistente und große Effekte über die verschiedenen in beiden Studien erhobenen Endpunkte hinweg zeigten.

Hinsichtlich der Krankheitsschwere unterscheidet sich das zugelassene Anwendungsgebiet von Dupilumab zwischen Erwachsenen (mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis) und Kindern von 6 bis 11 Jahren (schwere atopische Dermatitis). In der vorliegenden Situation wird für die Bewertung das Altersstratum  $\geq 18$  bis  $< 40$  Jahre der Studie CHRONOS berücksichtigt, das sowohl Patientinnen und Patienten mit schwerer als auch mittelschwerer atopischer Dermatitis umfasst. Entsprechend der Einteilung der Schweregrade nach Eczema Area and Severity Index (EASI) bzw. Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) lag in der Gesamtpopulation sowie dem relevanten Altersstratum der Studie CHRONOS nach eigenen Berechnungen basierend auf Mittelwerten und Standardabweichungen unter Annahme einer Normalverteilung überwiegend ( $> 80\%$ ) eine schwere Krankheitsausprägung vor. Da sich in der Studie CHRONOS keine bedeutsamen Effektmodifikationen durch die Krankheitsschwere zeigen, ist die Übertragung der Ergebnisse des Altersstratums  $\geq 18$  bis  $< 40$  Jahre mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis der Studie CHRONOS auf die Zielpopulation der Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis nicht infrage gestellt.

Auf Basis dieser Argumente ist es aus Sicht des G-BA in der vorliegenden Bewertung gerechtfertigt, die Ergebnisse des Altersstratums der  $\geq 18$ - bis  $< 40$ -jährigen der CHRONOS Studie für Kinder von 6 bis 11 Jahren heranzuziehen.

### 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.

---

<sup>2</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_D-328\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_TrG.pdf)

### *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 dem schlimmsten vorstellbaren Juckreiz entsprach.

Es wird die Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte bis Woche 52 betrachtet. Für den Endpunkt Juckreiz zeigte sich im Altersstratum der  $\geq 18$ - bis  $< 40$ -jährigen für die relevante Teilpopulation der CHRONOS Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### *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 Patientinnen und 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 im Altersstratum der  $\geq 18$ - bis  $< 40$ -jährigen für beide Response-Schwellenwerte (EASI 75 und EASI 90) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab.

### *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/ Papelbildung, 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 zeigt sich das Altersstratum der  $\geq 18$ - bis  $< 40$ -jährigen für den Response-Schwellenwert SCORAD 75 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab. Der Response-Schwellenwert SCORAD 90 zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### *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. Dabei handelt es sich um einen klinisch relevanten Effekt.

### *Patientenberichtete Symptomatik (POEM)*

Der POEM ist ein Instrument zur Erfassung der Symptomatik bei Patientinnen und 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 für das Altersstratum der  $\geq 18$ - bis  $< 40$ -jährigen ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter, positiver Effekt zugunsten von Dupilumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS.

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

Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Auf dieser schätzt die Person ihren 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 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### Lebensqualität

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

Beim DLQI handelt es sich um einen validierten Fragebogen zur Ermittlung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Patientinnen und 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 gesundheits- bezogene Lebensqualität.

Für den Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zeigt sich zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab im Vergleich zu Placebo + TCS.

## Nebenwirkungen

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

Für den Endpunkt Augenerkrankungen zeigt sich für das Altersstratum  $\geq 18$  bis  $< 40$  Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

Ergänzend wird Narrow CMQ Konjunktivitis der Gesamtpopulation betrachtet. Dieser Endpunkt umfasst 5 bevorzugte Begriffe (PTs), die das UE „Konjunktivitis“ umfassender abbilden als die SOC Augenerkrankungen. Für den Endpunkt Konjunktivitis (Narrow CMQ) zeigt sich für die ergänzend dargestellten Ergebnisse der Gesamtpopulation zu Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Augenerkrankungen (SOC) ein statistisch signifikanter Nachteil von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

## Anmerkungen zu den Ergebnissen der Studie AD-1652

Darüber hinaus werden die Ergebnisse der CHRONOS-Studie deutlich durch die Ergebnisse der Studie AD-1652 mit Kindern von 6 bis 11 Jahren gestützt. In dieser Studie wird die korrekte und somit vom Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation untersucht, jedoch liegen Einschränkungen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor und die Behandlungsdauer von 16 Wochen ist nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab als Langzeitbehandlung bei der chronisch verlaufenden sowie saisonal fluktuierenden atopischen Dermatitis zu machen. Die Ergebnisse im Verumarm der Studie zeigen jedoch große Effekte wie beispielsweise die Verbesserung des Juckreizes bei 62% der Patienten sowie eine Verbesserung des EASI 75 bei 72% der Patienten. Bei den weiteren Morbiditätsendpunkten wie SCORAD 75, POEM und dem SCORAD VAS Schlafstörungen zeigen sich ebenfalls konsistent positive Effekte. Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit CDLQI erreichen 30% der Patienten den Wert 0 oder 1.

Die europäische Zulassungsbehörde stützt ihre Zulassungserweiterung für Kinder von 6 bis 11 Jahren hauptsächlich auf die Studie AD-1652. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a ist dies aus Sicht des G-BA nicht ausreichend, da die Behandlungsdauer der Studie AD-1652 von 16 Wochen zu kurz ist, um langfristige Effekte von Dupilumab auf den chronisch-entzündlichen Verlauf der atopischen Dermatitis zu beurteilen. Aufgrund der Vergleichbarkeit der Pathogenese und des Krankheitsbilds der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren ist es aus Sicht des G-BA in der vorliegenden Bewertung gerechtfertigt, die Ergebnisse des Altersstratums der  $\geq 18$ - bis  $< 40$ -jährigen der CHRONOS Studie auf Kinder von 6 bis 11 Jahren zu übertragen. Die Ergebnisse des Evidenztransfers werden dennoch durch die konsistenten und großen Effekte im Dupilumab-Arm der Studie AD-1652 gestützt.

## Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Dupilumab zur Behandlung der schweren atopischen Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, liegen aus der CHRONOS Studie für das Altersstratum der  $\geq 18$  bis  $< 40$ -jährigen Ergebnisse im Vergleich zu Placebo + TCS zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. Eine Übertragung der Evidenz auf Kinder ist möglich, da Pathogenese und Krankheitsbild bei Kindern und Erwachsenen hinreichend ähnlich sind, in der Studie CHRONOS keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter beobachtet wurde und sich in der Studie AD-1652 zu Woche 16 konsistente und große Effekte über die verschiedenen Endpunkte hinweg zeigten.

Zusammenfassend zeigen sich anhand der vorgelegten Daten unter der Endpunktkategorie Morbidität für die Symptome Juckreiz und Schlafstörungen, die patientenberichtete Symptomatik und die Verbesserung des EASI Scores um 75 % bzw. 90 % sowie die 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.

Im relevanten Altersstratum zeigt sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ein negativer Effekt, der durch den Endpunkt Augenerkrankungen hervorgerufen wird. Dieser negative Effekt zeigt sich in der ergänzend dargestellten Studie AD-1652 mit Patientinnen und Patienten der Zielpopulation nicht. Insgesamt stellt der negative Effekt im Endpunkt Augenerkrankungen im relevanten Altersstratum der Studie CHRONOS die positiven Effekte von Dupilumab nicht infrage. Somit zeigen sich positive Effekte für Morbidität und Lebensqualität sowie ein nachteiliger Effekt hinsichtlich Nebenwirkungen. Diese negativen Effekte stellen die positiven Effekte von Dupilumab jedoch nicht in Frage.

Darüber hinaus werden diese im Altersstratum der Patienten von  $\geq 18$  bis  $< 40$  Jahren gezeigten Vorteile von Dupilumab in der CHRONOS-Studie deutlich durch die Ergebnisse der Studie AD-1652 gestützt.

Zusammenfassend ergibt sich für Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Für die Bewertung des Zusatznutzens in der Patientengruppe 6 bis 11 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis wurden die Ergebnisse des Altersstratums  $\geq 18$  bis  $< 40$  Jahre der Studie CHRONOS herangezogen. Aufgrund der Limitationen der verfügbaren Evidenz sowie des Evidenztransfers lässt sich hinsichtlich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten.

#### **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:

Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahre, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Auswahl von topischen Glukokortikoiden der Klassen 2 bis 3 und Tacrolimus (topisch) bestimmt. Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Für die Bewertung des Zusatznutzens in der Patientengruppe 6 bis 11 Jahre mit schwerer atopischer Dermatitis wurden die Ergebnisse des Altersstratums  $\geq 18$  bis  $< 40$  Jahre der bereits bekannten Studie CHRONOS herangezogen. Es liegen somit Ergebnisse zu Dupilumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. In den beiden relevanten Studienarmen traten bis zu Woche 52 keine Todesfälle auf.

Zusammenfassend zeigen sich anhand der vorgelegten Daten unter der Endpunktkategorie Morbidität für die Symptome Juckreiz und Schlafstörungen, die patientenberichtete Symptomatik und die Verbesserung des EASI Scores um 75 % bzw. 90 % sowie die 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 des Endpunkts Augenerkrankungen, der sich jedoch in der ergänzend dargestellten Studie AD-1652 mit Patientinnen und Patienten der Zielpopulation nicht zeigt.

Die im Altersstratum der Patienten von  $\geq 18$ - bis  $< 40$  Jahren gezeigten Vorteile von Dupilumab in der CHRONOS-Studie werden weiterhin deutlich durch Ergebnisse der Studie AD-1652 gestützt, welche der pharmazeutische Unternehmer vorgelegt hat.

In der Gesamtschau der Studienergebnisse überwiegen die positiven Effekte von Dupilumab bei der Morbidität und Lebensqualität gegenüber dem Nachteil in den Nebenwirkungen, weshalb für Dupilumab ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt wird.

## **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: 4. Mai 2021):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/dupixent-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.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: 15. Juni 2021).

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.

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

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.

Beispielhaft werden je ein Wirkstoff der Klasse II (Hydrocortisonbutyrat) und der Klasse III (Methylprednisolon)) der topischen Glukokortikoide dargestellt.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab	1 x alle 14 oder alle 28 Tage	13 – 26,1	1	13 – 26,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3				
Hydrocortisonbutyrat	2 x täglich für 2 Wochen	Patientenindividuell unterschiedlich		
Methylprednisolon	1 x täglich für 3 Wochen	Patientenindividuell unterschiedlich		
Tacrolimus (topisch)				
Tacrolimus	2 x täglich – 2 x wöchentlich	Patientenindividuell unterschiedlich		

### Verbrauch:

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht von 6-Jährigen 23,6 kg und von 11-Jährigen 42,1 kg).<sup>3</sup>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dupilumab	300 mg	300 mg	300 mg	13 -	13 x 300 mg -
	200 mg	200 mg	200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3					
Hydrocortisonbutyrat	1 mg	Patientenindividuell unterschiedlich			
Methylprednisolon	1 mg	Patientenindividuell unterschiedlich			
Tacrolimus (topisch)					
Tacrolimus	0,31 mg	Patientenindividuell unterschiedlich			

### 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.

<sup>3</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

## Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dupilumab 200 mg	6 ILO	4.337,01 €	1,77 €	244,41 €	4.090,83 €
Dupilumab 300 mg	6 ILO	4.337,01 €	1,77 €	244,41 €	4.090,83 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Hydrocortison 0,1 % <sup>4</sup> (topisch)	100 g CRE	26,74 €	1,77 €	1,24 €	23,73 €
Methylprednisolon 0,1 % <sup>4</sup> (topisch)	100 g CRE	26,74 €	1,77 €	1,24 €	23,73 €
Tacrolimus 0,03 % (topisch)	60 g SAL	86,13 €	1,77 €	4,16 €	80,20 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; CRE = Creme; SAL = Salbe					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021

### 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.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

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

---

<sup>4</sup> Festbetrag

#### **4.      Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Februar 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 16. Dezember 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dupilumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 16. Dezember 2020 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 30. März 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. April 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. April 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Mai 2021 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 22. Juni 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Juli 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.



## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Februar 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Mai 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Mai 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. Mai 2021 2. Juni 2021 16. Juni 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. Juni 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Juli 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken