

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Dupilumab (Neues Anwendungsgebiet: Asthma bronchiale, 6
bis 11 Jahre)

Vom 6. Oktober 2022

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.....	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	10
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	12
2.4	Therapiekosten	12
3.	Bürokratiekostenermittlung	18
4.	Verfahrensablauf	18

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 die folgenden Angaben enthalten müssen:

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

Am 4. April 2022 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 14. April 2022, 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 (Asthma bronchiale, ≥ 6 bis ≤ 11 Jahre) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juli 2022 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 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 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

Erwachsene und Jugendliche

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 eine erhöhte exhalierte Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), siehe Abschnitt 5.1, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.

Kinder von 6 bis 11 Jahre

Dupixent ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierte Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), siehe Abschnitt 5.1, das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 06.10.2022):

Kinder von 6 bis 11 Jahre

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Dupixent ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), siehe Abschnitt 5.1, das trotz mittel- bis 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:

Kinder von 6 bis 11 Jahre mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dupilumab:

eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von:

- hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA

oder

- hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab 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 Kinder zwischen 6 und 11 Jahren mit schwerem Asthma sind folgende Wirkstoffklassen und Wirkstoffe zugelassen:

- Inhalative Corticosteroide: Beclometason, Budesonid, Fluticason
- Systemische Corticosteroide: Prednisolon, Prednison
- Beta-2-Sympathomimetika (kurz-, langwirkend): Salbutamol, Fenoterol, Reproterol, Salmeterol, Formoterol, Terbutalin, Bambuterol, Clenbuterol/ Ambroxol
- Anticholinergika: Tiotropiumbromid
- weitere Wirkstoffe: Theophyllin, Omalizumab, Mepolizumab

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung zu Lasten der GKV ist nicht angezeigt.

zu 3. Für das Anwendungsgebiet Asthma bronchiale liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

- Mepolizumab (Anlage XII – Nutzenbewertung nach §35a SGB V, Beschluss vom 21. Juli 2016) (*Erwachsene Patienten mit Asthma*)
- Reslizumab (Anlage XII – Nutzenbewertung nach §35a SGB V, Beschluss vom 6. Juli 2017) (*Erwachsene Patienten mit Asthma*)
- Benralizumab (Anlage XII – Nutzenbewertung nach §35a SGB V, Beschluss vom 2. August 2018) (*Erwachsene Patienten mit Asthma*)
- Mepolizumab (Anlage XII- Nutzenbewertung nach §35a SGB V, Beschluss vom 22. März 2019)
- Dupilumab (Anlage XII – Nutzenbewertung nach §35a SGB V, Beschluss vom 20. Februar 2020) (*Asthma-Patienten ≥ 12 Jahre*)
- Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) - Anlage IV: Therapiehinweis zu Omalizumab (Beschluss vom 17. Dezember 2015)
- DMP-Richtlinie (DMP-RL): Asthma

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Eine Stellungnahme wurde von der AkdÄ übermittelt.

Das medikamentöse Stufenschema für Kinder und Jugendliche der Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma (NVL Asthma, 4. Auflage, 2020. Version 1) ist zu berücksichtigen. Dabei wird davon ausgegangen, dass im Anwendungsgebiet von Dupilumab die Patienten in den Stufen 5 bis 6 des medikamentösen Stufenschemas für Kinder und Jugendliche der NVL Asthma 2020 abgebildet werden.

Vor dem Hintergrund des Wortlautes des Anwendungsgebietes (schweres Asthma) wird davon ausgegangen, dass die Therapie mit Dupilumab für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren nur zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Corticosteroiden und mindestens einem weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie oder zusätzlich zu mitteldosiertem ICS und Montelukast und LABA und LAMA indiziert ist.

In der Stufe 5 der NVL Asthma wird neben einer Behandlung mit hochdosiertem ICS und einem weiteren Controller auch eine Kombination aus hochdosiertem ICS, LABA und LAMA empfohlen. In Stufe 6 der NVL Asthma wird zusätzlich zur medikamentösen Behandlung der Stufe 5 die Gabe eines Anti-IgE-Antikörpers (Omalizumab) oder, nachrangig zur Therapie mit Omalizumab, die Gabe eines Anti-IL-5-Antikörpers empfohlen. Die AkdÄ bezieht sich in Ihrer Stellungnahme ebenfalls auf die Vorgaben der NVL Asthma, welche die Ausschöpfung aller in Therapiestufe IV und V vorgesehenen Möglichkeiten, einschließlich einer Kombination dieser Wirkstoffe, vorsehe. Bei der Erwägung des Einsatzes eines Biologikums (Stufe 6) bestehe die meiste Erfahrung in der vorliegenden Altersgruppe mit dem monoklonalen Anti-IgE-Antikörper Omalizumab, die Datengrundlage für den Anti-IL-5 Antikörper Mepolizumab sei im Kindes- und Jugendalter bislang noch beschränkt.

Auf Basis der verfügbaren Evidenz hat der G-BA für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist, eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von hochdosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA oder hochdosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind, als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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 Kindern zwischen 6 bis < 12 Jahren "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 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®, Juli 2020).

Montelukast ist nur zugelassen als Zusatzbehandlung bei Patienten, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden. Dennoch können Patienten mit schwerem Asthma, die im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß der Empfehlung der NVL Asthma 2020 Montelukast erhalten, in die für die Nutzenbewertung relevante Population mit einbezogen werden.

Theophyllin ist aufgrund seiner geringen therapeutischen Breite nicht Mittel der ersten Wahl in der Asthmatherapie und wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Dennoch können Patienten, die im vorliegenden Anwendungsgebiet als Begleitmedikation Theophyllin erhalten, in die für die Nutzenbewertung relevante Population mit einbezogen werden.

Die Langzeittherapie mit oralen Corticosteroiden (OCS) stellt für die Behandlung des schweren Asthmas bei Kindern und Jugendlichen und Erwachsenen eine nachrangige Therapiealternative 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.

Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des schweren Asthmas, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, entspricht bei schwerem unkontrolliertem Asthma nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Falls vom Anwendungsgebiet auch Patienten umfasst sind, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden unzureichenden Therapie infrage kommt, ist für diese Patientenpopulation im Dossier darzustellen, dass eine weitere Therapieeskalation nicht möglich ist. Es sollte begründet werden, warum Patienten für die als zweckmäßig bestimmten Therapieeskalationen (z.B. Omalizumab, Tiotropium) nicht in Frage kommen.

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

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

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:

Für die Behandlung von Kindern von 6 bis 11 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, doppelblinde Studie VOYAGE vor, in der 408 Kinder zwischen 6 und 11

Jahren mit unkontrolliertem moderaten bis schweren Asthma im Verhältnis 2:1 entweder mit Dupilumab (N = 273) oder Placebo (N = 135) behandelt wurden. Die Studie umfasst eine Screeningphase von 4 Wochen, eine Behandlungsphase von 52 Wochen und eine Nachbeobachtungsphase von weiteren 12 Wochen, sofern die Patientinnen und Patienten nicht an der anschließenden offenen 1-jährigen Extensionsstudie teilnahmen. Alle Patientinnen und Patienten hatten gemäß Einschlusskriterium eine seit ≥ 3 Monaten bestehende Erhaltungstherapie mit einer stabilen Dosis seit ≥ 1 Monat vor Screening mit einem mittel- oder hoch dosierten inhalativen Kortikosteroid (ICS) plus einer 2. Kontrollmedikation (lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum [LABA], Leukotrienrezeptorantagonist [LTRA], lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist [LAMA] oder Methylxanthin) oder einer Monotherapie mit einem hoch dosierten ICS. Für die fehlende Asthmakontrolle musste während des 4-wöchigen Screening eines der folgenden Kriterien erfüllt sein: Asthma Control Questionnaire (ACQ)-5-IA-Score $\geq 1,5$ an mindestens 1 Tag oder Anwendung von Bedarfsmedikation an ≥ 3 Tagen/Woche in mindestens 1 Woche oder mindestens 1 nächtliches Erwachen aufgrund von Asthma mit Notwendigkeit der Anwendung einer Bedarfsmedikation oder Asthmasymptomatik an ≥ 3 Tagen/Woche in mindestens 1 Woche. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten darüber hinaus eine Verschlechterung des Asthmas innerhalb des letzten Jahres mit mindestens 1 Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden oder einer Hospitalisierung bzw. einem Besuch einer Notaufnahme.

Primärer Endpunkt der Studie war die jährliche Rate schwerer Exazerbationen. Sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben. Die Studie wurde im Zeitraum April 2017 und August 2020 in Argentinien, Australien, Brasilien, Kanada, Chile, Kolumbien, Ungarn, Italien, Litauen, Mexiko, Polen, Russland, Südafrika, Spanien, Türkei, Ukraine und der USA durchgeführt.

Der pharmazeutische Unternehmer schränkt in seinem Dossier die Gesamtpopulation der Studie VOYAGE entsprechend der Zulassung auf 350 Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Inflammation, definiert als Eosinophilenzahl $\geq 150/\mu\text{l}$ und /oder einem exhalieren Stickstoffmonoxid-Fraktionen (FeNO)-Wert ≥ 20 ppb zu Studienbeginn, ein.

In der vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellten Teilpopulation der Studie VOYAGE wurde kein Kind bei Studieneinschluss mit einem LAMA oder einem monoklonalen Antikörper behandelt. Gemäß Definition der NVL Asthma 2020 liegt daher in dieser Population zu Studienbeginn nur bei Kindern mit einer hohen ICS-Dosis ein schweres Asthma vor. Da Dupilumab nur zusätzlich zu einem ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel indiziert ist, ergibt sich eine Teilpopulation von 286 Patientinnen und Patienten, welche der Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung entspricht. Dies entspricht 81,7 % (286/350) der vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewerteten Teilpopulation. Bei mindestens 80 % der Patientinnen und Patienten der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Teilpopulation der Studie VOYAGE ist das Einschlusskriterium bezüglich der Population für die vorliegende Nutzenbewertung gemäß Anwendungsgebiet von Dupilumab entsprechend erfüllt.

Eignung der Studie für die Nutzenbewertung

Bei den Patientinnen und Patienten der Studie VOYAGE bestand gemäß Einschlusskriterien ein unkontrolliertes Asthma: In der vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewerteten Teilpopulation hatten die Patientinnen und Patienten 2,5 schwere Asthmaexazerbationen im Vorjahr, einen ACQ-5-IA-Wert von 2,2 zu Studienbeginn und 2,5 Inhalationen an Bedarfsmedikation innerhalb von 24 h zu Studienbeginn (jeweils im Mittel über beide Studienarme)

Im Kontrollarm war zu Studienbeginn jedoch keine Eskalation der Erhaltungstherapie geplant, während die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm Dupilumab als Zusatztherapie erhielten. Auch im Studienverlauf war gemäß Protokoll keine Therapieeskalation der Erhaltungstherapie vorgesehen. Vielmehr sollten die Patientinnen und Patienten während des Studienverlaufs ihre bestehende Erhaltungstherapie mit einer stabilen Dosis unverändert fortführen. Erst nach mindestens 2 schweren Asthmaexazerbationen konnten Patientinnen und Patienten mit einer hoch dosierten ICS-Monotherapie eine 2. Kontrollmedikation erhalten und Patientinnen und Patienten mit einer Kombination aus mitteldosierten ICS und einer weiteren Kontrollmedikation auf eine Kombination aus hoch dosierten ICS und einer weiteren Kontrollmedikation umgestellt werden. Eine Erhaltungstherapie aus > 2 Kontrollmedikationen war zu keinem Zeitpunkt in der Studie erlaubt.

Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des schweren Asthmas, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, entspricht bei schwerem unkontrolliertem Asthma jedoch nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Entsprechend sollten die Optionen für eine patientenindividuelle Therapieeskalation gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA innerhalb des Kontrollarms der Studie ausgeschöpft worden sein, um einerseits die Symptome der Patientinnen und Patienten adäquat zu behandeln und um andererseits einen geeigneten Vergleich zwischen Dupilumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorzulegen.

In der vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellten Teilpopulation der Studie VOYAGE wurde kein Kind bei Studieneinschluss mit einem LAMA behandelt. Die Eskalationsoption mit einem LAMA (Tiotropium) ist jedoch Teil der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie und des medikamentösen Stufenschemas für Kinder und Jugendliche der NVL Asthma bei unzureichender Asthmakontrolle bei einer bereits bestehenden Therapie mit hoch dosiertem ICS und einem weiteren Arzneimittel. Für Kinder, die mit einer Kombination aus mitteldosiertem ICS und einem weiteren Arzneimittel eine unzureichende Asthmakontrolle aufweisen, stellt zudem die Eskalation auf die Kombination hochdosiertes ICS und ein weiteres Arzneimittel eine zweckmäßige Vergleichstherapieoption dar.

Eine weitere Möglichkeit der Therapieeskalation stellt bei Immunglobulin E(IgE)-vermitteltem Asthma gemäß der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie die Gabe von Omalizumab dar, wenn die Kriterien der Zulassung und die Therapiehinweise vollständig erfüllt werden. Omalizumab war in der Studie VOYAGE innerhalb von 130 Tagen vor Screening und im kompletten Studienverlauf nicht erlaubt. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, ob die Patientinnen und Patienten der Studie VOYAGE jemals vor Studienbeginn Omalizumab

erhalten haben. Der pharmazeutische Unternehmer ermittelt den Anteil der Patientinnen und Patienten, die für Omalizumab infrage kommen mit 28,9 % im Kontrollarm der von ihm herangezogenen Teilpopulation.

Im schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren haben sich die klinischen Expertinnen und Experten dahingehend geäußert, dass die Studie VOYAGE ihrer Ansicht nach berücksichtigt werden sollte. Aus klinischer Sicht sei nur bei ca. 20% der Kinder im Anwendungsgebiet zu erwarten, dass die zusätzliche Gabe von Tiotropium zu einer Verbesserung der Lungenfunktion führt. Die Erhöhung der Dosis eines mitteldosiertem ICS auf ein hochdosiertes ICS würde auch nur bei einem geringen Anteil der Kinder zu einer Verbesserung führen, aber die Nebenwirkungsrate erhöhen. Gleichfalls wären nur ca. 14 % bzw. 28,7 % (je nach Version der Leitlinie) der Kinder in der Studie für eine Omalizumab-Therapie geeignet gewesen.

In der Studie VOYAGE wurde jedoch im Kontrollarm die unzureichende Therapie zu Studienbeginn und im Studienverlauf bei allen Kindern unverändert fortgeführt, obwohl gemäß der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie weitere Optionen zur Therapieeskalation bestanden. Eine Eskalation der bestehenden Erhaltungstherapie war zu Studienbeginn nicht erlaubt bzw. im Studienverlauf erst nach mindestens 2 schweren Asthmaexazerbationen für einen kleinen Teil der Studienpopulation möglich. Entsprechend wurde in der gesamten Studienpopulation der Studie VOYAGE bei keiner Patientin bzw. keinem Patienten eine Eskalation der bestehenden Erhaltungstherapie durchgeführt.

Es bleibt daher unklar, für wie viele Patientinnen und Patienten in der Studie ein Therapieversuch mit LAMA, eine Erhöhung der ICS-Dosis oder ein Therapieversuch mit Omalizumab geeignet gewesen wäre.

Die in der Studie eingesetzte Therapie im Kontrollarm entspricht somit nicht den aktuellen Empfehlungen einer Therapieeskalation in den Behandlungsleitlinien für Asthma und auch nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. In der Studie VOYAGE ist die zweckmäßige Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapieeskalation somit nicht umgesetzt.

Die Ergebnisse der Studie VOYAGE können zusammenfassend aufgrund der hohen Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

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: Add-on-Erhaltungstherapie bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von hochdosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA oder hochdosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA

und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind, bestimmt. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, doppelblinde Studie VOYAGE vor, in der Kinder zwischen 6 und 11 Jahren mit unkontrolliertem moderaten bis schweren Asthma entweder mit Dupilumab oder Placebo behandelt wurden.

In der Studie VOYAGE wurde im Kontrollarm die unzureichende Therapie zu Studienbeginn und im Studienverlauf bei allen Kindern unverändert fortgeführt, obwohl gemäß der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie weitere Optionen zur Therapieeskalation bestanden. Eine Eskalation der bestehenden Erhaltungstherapie war zu Studienbeginn nicht erlaubt bzw. im Studienverlauf erst nach mindestens 2 schweren Asthmaexazerbationen für einen kleinen Teil der Studienpopulation möglich. Es bleibt daher unklar, für wie viele Patientinnen und Patienten in der Studie ein Therapieversuch mit LAMA, eine Erhöhung der ICS-Dosis oder ein Therapieversuch mit Omalizumab geeignet gewesen wäre. Die Ergebnisse der Studie VOYAGE können zusammenfassend aufgrund der hohen Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

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

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

Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl für die Ober- und Untergrenze liegt in einer plausiblen Größenordnung, ist aber mit Unsicherheit behaftet. Insbesondere ist unklar, inwieweit durch das methodische Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers die Patientinnen und Patienten des Anwendungsgebietes hinreichend umfassend und spezifisch erfasst wurden.

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: 22. Juli 2022):

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. September 2022).

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

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

Da die inhalativen Corticosteroide (ICS) und die langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA) einer Festbetragsgruppe zugeordnet sind, wird bei der Herleitung der Kosten beispielhaft jeweils ein Vertreter der Wirkstoffklasse 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.

Laut Fachinformation von Dupilumab werden zur subkutanen Anwendung bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit Asthma Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts empfohlen. 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: 77,0 kg).² Für die Kostenberechnung werden Standardpatienten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 23,6 kg (für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis unter 7 Jahre) bzw. 42,1 kg (für Patienten im Alter von 11 bis unter 12 Jahre) berücksichtigt.

Bei einem Körpergewicht zwischen 15 kg bis < 30 kg wird eine Behandlung mit Dupilumab in der Dosierung 100 mg alle 2 Wochen oder 300 mg alle 4 Wochen und bei einem Körpergewicht zwischen 30 kg bis < 60 kg in der Dosierung 200 mg alle 2 Wochen oder 300 mg alle 4 Wochen empfohlen. Da Dupilumab derzeit nicht in der Wirkstärke 100 mg verfügbar ist, werden Kinder mit einem Körpergewicht zwischen 15 kg bis < 30 kg in der nachfolgenden Tabelle nur über die zugelassene Dosierung 300 mg alle 4 Wochen erfasst.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab 200 mg	1 x 14 Tage	26,1	1	26,1
Dupilumab 300 mg	1 x alle 28 Tage	13	1	13
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, mitteldosiert)</i>				
Budesonid	2x täglich	365	1	365

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>				
Budesonid	2x täglich	365	1	365
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>				
Formoterol	2x täglich	365	1	365
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>				
Tiotropium	1x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA oder hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab				
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>				
Budesonid	2x täglich	365	1	365
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>				
Formoterol	2x täglich	365	1	365
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>				
Tiotropium	1x täglich	365	1	365
<i>Anti-IgE-Antikörper</i>				
Omalizumab ³	1 x alle 14 - 28 Tage	13 – 26,1	1	13 – 26,1

Verbrauch:

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

Für die inhalativen Corticosteroide wurde für den täglichen Verbrauch die laut Fachinformation höchste regelhaft anzuwendende Dosierung berücksichtigt. Für den Wirkstoff Budesonid kann für Kinder von 6 bis 11 Jahren in schweren Fällen von Asthma

³ Entsprechend der Fachinformation sollte Omalizumab nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-(ImmunglobulinE-)vermittelten Asthma ausgegangen werden kann.

bronchiale eine Dosierung bis zu 800 µg pro Tag angezeigt sein. Der Kostenberechnung wurde eine Dosierung von 800µg Budesonid für hochdosiertes ICS und eine Dosierung von 400 µg Budesonid für mitteldosiertes ICS zugrunde gelegt.

Für das langwirksame Beta-2-Sympathomimetikum Formoterol wird bei Asthma bronchiale für Kinder ab 6 Jahren zweimal täglich eine Dosis von 12 µg empfohlen.

Da die Omalizumab-Gabe in Abhängigkeit des IgE-Basiswertes und des Körpergewichts erfolgt, ergibt sich eine Spanne von 75 mg alle 4 Wochen bis 600 mg alle 2 Wochen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dupilumab 200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Dupilumab 300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	13	13 x 300 mg
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, mitteldosiert)</i>					
Budesonid 200 µg	200 µg	400 µg	2 x 200 µg	365	730 x 200 µg
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>					
Budesonid 400 µg	400 µg	800 µg	2 x 400 µg	365	730 x 400 µg
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>					
Formoterol 12 µg	12 µg	24 µg	2 x 12 µg	365	730 x 12 µg
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>					
Tiotropium 2,5 µg	5 µg	5 µg	2x 2,5 µg	365	730 x 2,5 µg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA oder hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab					
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>					
Budesonid 400 µg	400 µg	800 µg	2 x 400 µg	365	730 x 400 µg
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstag e	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchs- chnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Formoterol 12 µg	12 µg	24 µg	2 x 12 µg	365	730 x 12 µg
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>					
Tiotropium 2,5 µg	5 µg	5 µg	2x 2,5 µg	365	730 x 2,5 µg
<i>Anti-IgE-Antikörper</i>					
Omalizumab 75 und 150 mg	75 mg – 600 mg	75 mg – 600 mg	1x 75 mg 4x 150 mg	13 – 26,1	13 x 75 mg – 104,4 x 150 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packung sgröße	Kosten (Apotheke nabgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>					
Dupilumab 200 mg	6 ILO	4 337,25 €	1,77 €	244,41 €	4 091,07 €
Dupilumab 300 mg	6 ILO	4 337,25 €	1,77 €	244,41 €	4 091,07 €
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, mitteldosiert)</i>					
Budesonid ⁴ 200 µg	600 ED	67,96 €	1,77 €	4,48 €	61,71 €
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>					
Budesonid ⁴ 400 µg	300 ED	63,83 €	1,77 €	4,16 €	57,90 €
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>					
Formoterol ⁴ 12 µg	180 ED	83,97 €	1,77 €	5,75 €	76,45 €

⁴ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>					
Tiotropium 2,5 µg	180 ED	197,83 €	1,77 €	10,33 €	185,73 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA oder hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab					
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>					
Budesonid ⁴ 400 µg	300 ED	63,83 €	1,77 €	4,16 €	57,90 €
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>					
Formoterol ⁴ 12 µg	180 ED	83,97 €	1,77 €	5,75 €	76,45 €
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>					
Tiotropium 2,5 µg	180 ED	197,83 €	1,77 €	10,33 €	185,73 €
<i>Anti-IgE-Antikörper</i>					
Omalizumab 75 mg	1 IFE	281,54 €	1,77 €	14,96 €	264,81 €
Omalizumab 150 mg	10 IFE	5 173,05 €	1,77 €	292,14 €	4 879,14 €
Abkürzungen: ED = Einzeldosen; IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze; ILO = Injektionslösung;					

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2022

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:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, 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 in ihrer aktuell gültigen Fassung 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. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Mai 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 14. April 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 1 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dupilumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 19. April 2022 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 8. Juli 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Juli 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. August 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 22. August 2022 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 27. September 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Oktober 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Mai 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. August 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. August 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	31. August 2022; 14. September 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. September 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Oktober 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken