

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)
Tezepelumab (Asthma bronchiale, ≥ 12 Jahre)

Vom 12. Mai 2023

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 Tezepelumab (Tezspire) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	12
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	13
2.4	Therapiekosten	14
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Tezepelumab eingesetzt werden können.....	23
3.	Bürokratiekostenermittlung	23
4.	Verfahrensablauf	23

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

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Tezepelumab am 15. November 2022 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 14. November 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Februar 2023 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 Tezepelumab 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 Tezepelumab 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 Tezepelumab (Tezspire) gemäß Fachinformation

Tezspire ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus eines weiteren Arzneimittels zur Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 12. Mai 2023):

- siehe zugelassenes Anwendungsgebiet“

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma, 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 *oder*
- hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab oder Dupilumab, sofern die notwendigen Kriterien für die Anwendung von Omalizumab nicht erfüllt sind

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

- b) Erwachsene mit schwerem Asthma, 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 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 oder Dupilumab, 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. Generell zugelassen zur Behandlung des Asthmas sind Wirkstoffe verschiedener Wirkstoffklassen:
- Selektive Beta-2-Sympathomimetika: Salbutamol, Fenoterol, Reproterol, Salmeterol, Formoterol, Terbutalin, Salbutamol, Bambuterol und Clenbuterol

- Inhalative Anticholinergika: Tiotropiumbromid
- Inhalative Corticosteroide: Beclometason, Budesonid, Ciclesonid, Fluticason und Mometason
- Orale Corticosteroide: z. B.: Prednisolon und Prednison
- Kombinationspräparate: Beclometason/Formoterol, Budesonid/Formoterol, Formoterol/Fluticason, Salmeterol/Fluticason, Vilanterol/Fluticason, Ipratropium/Fenoterol, Clenbuterol/Ambroxol, Indacaterol/Glycopyrronium/Mometason und Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium
- Weitere: Theophyllin, Omalizumab, Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab, Dupilumab

zu 2. Für die Behandlung eines nicht ausreichend kontrollierten 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 21. Juli 2016 und vom 22. März 2019)
- Reslizumab (Beschluss vom 6. Juli 2017)
- Benralizumab (Beschluss vom 2. August 2018)
- Dupilumab (Beschluss vom 20. Februar 2020 und vom 6. Oktober 2022)
- Indacaterol/Glycopyrronium/Mometason (Beschluss vom 4. Februar 2021)
- Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium (Beschluss vom 5. August 2021)

Anlage IV: Therapiehinweis zu Omalizumab (Beschluss vom 17. Dezember 2015).

Anlage XII / Anlage IX: Festbetragsgruppenbildung Fluticasonfuroat/Vilanterol 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.

Vor dem Hintergrund des Wortlautes des Anwendungsgebietes (schweres Asthma) wird davon ausgegangen, dass die Therapie mit Tezepelumab nur zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Corticosteroiden (ICS) und mindestens einem weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie bzw. bei Kindern und Jugendlichen auch zusätzlich zu mitteldosiertem ICS und Montelukast und einem lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetikum (LABA) und einem lang wirksamen Muskarinrezeptor-Antagonist (LAMA) indiziert ist.

Das medikamentöse Stufenschema für Kinder und Jugendliche sowie für Erwachsene der Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma (NVL Asthma 2020, 4. Auflage, Version 1) ist zu berücksichtigen. Dabei wird davon ausgegangen, dass im Anwendungsgebiet von Tezepelumab die Patienten der Patientengruppe a) in den Stufen 5 bis 6 des medikamentösen Stufenschemas für Kinder und Jugendliche und die Patienten der Patientengruppe b) in den Stufen 4 bis 5 des medikamentösen Stufenschemas für Erwachsene der NVL Asthma 2020 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 einem LAMA empfohlen. Aus der Gruppe der LAMA ist Tiotropium zugelassen. 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 Patientinnen und 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 ($FEV_1 < 80\%$) haben als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Corticosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta2-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen hatten" (Fachinformation Xolair®, Oktober 2021).

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.

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 Patientinnen und Patienten, die im vorliegenden Anwendungsgebiet als Begleitmedikation Theophyllin erhalten, in die für die Nutzenbewertung relevante Population mit einbezogen werden.

Montelukast ist nur zugelassen als Zusatzbehandlung bei leichtem bis mittelgradigem persistierendem Asthma. Dennoch können Patientinnen und 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.

Die NVL Asthma empfiehlt bei Erwachsenen mit schwerem eosinophilem Asthma in Stufe 5 einen Therapieversuch mit Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab oder Dupilumab. 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. Vor diesem Hintergrund werden die Wirkstoffe Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab bzw. Dupilumab (zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA und ggf. LAMA) als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen benannt, sofern die für die Anwendung der jeweiligen Antikörper notwendigen Kriterien erfüllt sind. Für Kinder und Jugendliche wird in Stufe 6 gemäß NVL Asthma ein Therapieversuch mit Mepolizumab (ab 6 Jahren) bzw. Dupilumab (ab 12 Jahren) empfohlen: Da die Evidenz für die beiden Antikörper in dieser Patientengruppe sehr limitiert ist, erfolgt die Empfehlung jedoch nachrangig zu Omalizumab. Vor diesem Hintergrund werden die Wirkstoffe Mepolizumab bzw. Dupilumab (zusätzlich zu hochdosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA) nur als zweckmäßige Vergleichstherapieoption für Jugendliche benannt, sofern die notwendigen Kriterien für die Anwendung von Omalizumab nicht erfüllt sind.

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 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.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tezepelumab wie folgt bewertet:

- a) Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma, 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, 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 betrachtet die Patientengruppen der Jugendlichen (Patientengruppe a) und Erwachsenen (Patientengruppe b) gemeinsam und zieht für die Bewertung des Zusatznutzens die Studien NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION heran.

Studie NAVIGATOR

In die randomisierte, doppelblinde Studie NAVIGATOR Studie wurden 1061 Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 80 Jahren mit schwerem Asthma, die ≥ 2 Verschlechterungen ihrer Erkrankung innerhalb von 12 Monaten vor Screening aufwiesen, definiert durch eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden oder Hospitalisierung bzw. Besuch einer Notaufnahme, eingeschlossen. Darüber hinaus mussten alle Patientinnen und Patienten mit mittel oder hoch dosierten ICS und mindestens 1 weiteren Kontrollmedikation in den letzten 3 Monaten vor Screening behandelt worden sein. Die Patientinnen und Patienten wurden innerhalb der Studie entweder mit zusätzlicher Gabe von Tezepelumab (N = 529) behandelt oder erhielten zusätzlich Placebo (N = 532). Alle Patientinnen und Patienten mussten ihre initiale Asthmamedikation über den gesamten Studienverlauf unverändert fortführen. Eine Anpassung der Medikation war nicht erlaubt. Ebenso durften keine Biologika zur Behandlung eingesetzt werden. Die Studie umfasste ein Screening von 5 bis 6 Wochen gefolgt von einer 52-wöchigen Behandlungsphase. Im Anschluss an die Behandlungsphase wurden die Patientinnen und Patienten 12 Wochen nachbeobachtet oder konnten in die Extensionsstudie DESTINATION eingeschlossen werden. Der primäre Endpunkt der Studie NAVIGATOR war die jährliche Exazerbationsrate.

Die Studie wurde im Zeitraum November 2017 bis November 2020 in mehreren Studienzentren in den Ländern Argentinien, Australien, Österreich, Brasilien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Israel, Japan, Südkorea, Russland, Saudi-Arabien, Südafrika, Taiwan, Ukraine, UK, USA und Vietnam durchgeführt.

Studie PATHWAY

In die randomisierte, doppelblinde Studie PATHWAY wurden 584 Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahren mit schwerem Asthma, die ≥ 2 Verschlechterungen ihrer Erkrankung oder 1 schwere Verschlechterung innerhalb von 12 Monaten vor Screening aufwiesen, eingeschlossen. Eine Verschlechterung war definiert als Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden über ≥ 3 Tagen oder Besuch einer Notaufnahme oder Hospitalisierung. Eine schwere Verschlechterung war definiert als Hospitalisierung für ≥ 24 Stunden innerhalb von 12 Monaten vor Screening. Außerdem mussten alle Patientinnen und Patienten mit mittel oder hoch dosierten ICS und LABA seit ≥ 6 Monaten vor Screening behandelt worden sein. Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1 einer

Behandlung mit Tezepelumab in den Dosierungen 280 mg alle 2 Wochen (N = 137), 210 mg alle 4 Wochen (N = 137), 70 mg alle 4 Wochen (N = 138) bzw. Placebo (N = 138) randomisiert zugeordnet, wobei 34 Patientinnen und Patienten eines nicht GCP-konformen (Good clinical Practice) Studienzentrums von den Auswertungen ausgeschlossen wurden.

Die Behandlung mit Tezepelumab mit einer Dosierung von 210 mg alle 4 Wochen entspricht den Vorgaben der Fachinformation. Alle Patientinnen und Patienten sollten ihre initiale Asthmamedikation über den gesamten Studienverlauf unverändert fortführen. Änderungen der Asthmamedikation waren jedoch nach ärztlichem Ermessen und nach Rücksprache mit dem Sponsor möglich. Der Einsatz von Biologika war während der Studie nicht erlaubt. Die Studie PATHWAY umfasste ein Screening von 5 Wochen gefolgt von einer 52-wöchigen Behandlungsphase und einer Nachbeobachtung von 12 Wochen. Der primäre Endpunkt der Studie war die jährliche Exazerbationsrate.

Die Studie wurde im Zeitraum Dezember 2013 bis März 2017 in mehreren Studienzentren in den Ländern USA, Slowakei, Bulgarien, Tschechische Republik, Ungarn, Israel, Japan, Lettland, Litauen, Serbien, Südafrika und Ukraine durchgeführt.

Studie DESTINATION

In die randomisierte, doppelblinde Extensionsstudie DESTINATION wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die die Studie NAVIGATOR (N = 827) oder die Studie SOURCE (N = 124) abgeschlossen haben. Patientinnen und Patienten, die zuvor Tezepelumab erhielten, wurden in den Tezepelumab-Arm unter Beibehaltung der Verblindung eingeschlossen. Patientinnen und Patienten, die zuvor Placebo erhielten, wurden im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit Tezepelumab oder Placebo randomisiert. Die bestehende Kontrollmedikation konnte während der Studie bei stabiler Symptomatik nach ärztlichem Ermessen reduziert werden. Zudem sollten Exazerbationen, die während der Studie auftraten, angemessen behandelt werden. Der Einsatz von Biologika war nicht erlaubt.

Die Studie umfasste für Patientinnen und Patienten aus der Studie NAVIGATOR eine 52-wöchigen Behandlungsphase. Diese wurden im Anschluss an die Behandlungsphase 12 Wochen nachbeobachtet. Primärer Endpunkt der Studie war die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

Die Studie wurde im Zeitraum Januar 2019 bis Oktober 2021 in mehreren Studienzentren in den Ländern Argentinien, Australien, Österreich, Brasilien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Israel, Polen, Russland, Saudi-Arabien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Türkei, USA, Ukraine und Vietnam durchgeführt.

Aus allen 3 Studien bildet der pharmazeutische Unternehmer Teilpopulationen von Patientinnen und Patienten, für die laut Aussage des pharmazeutischen Unternehmers aufgrund ihres individuellen Biomarkerstatus keine Therapie mit einem Biologikum der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage kommt. In diese Biomarker_{low}-Populationen wurden Patientinnen und Patienten mit einem Gesamtwert des Immunglobulin E von <76 IE/mL oder ≥ 1.500 IE/mL, einer Eosinophilenanzahl von <300 Eosinophilen/ μ L und einem fraktionierten exhalierten Stickstoffmonoxid- Wert (FeNO) von <25 ppb eingeschlossen. Die

vom pharmazeutischen Unternehmer betrachteten Teilpopulationen umfassen in der Studie NAVIGATOR 95 Patientinnen und Patienten (Tezepelumab: n = 55; Placebo: n = 40) und in der Studie PATHWAY 21 Patientinnen und Patienten (Tezepelumab: n = 12; Placebo: n = 9). Für die Studie DESTINATION schränkt der pharmazeutische Unternehmer die Population zusätzlich auf Patientinnen und Patienten ein, die zuvor im Rahmen der Studie NAVIGATOR behandelt wurden. Diese Teilpopulation umfasst 64 Patientinnen und Patienten (Tezepelumab: n = 45; Placebo: n = 19).

Auf Grundlage dieser Teilpopulationen führt der pharmazeutische Unternehmer mit den Studien NAVIGATOR und PATHWAY eine Metaanalyse durch, die Ergebnisse der Extensionsstudie DESTINATION wurden separat dargestellt.

Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Dupilumab über den Brückenkomparator Placebo vor. Aufseiten der Intervention schließt der pharmazeutische Unternehmer die metaanalytisch zusammengefasste modifizierte-Intention-to-treat(mITT)-Population der Studien NAVIGATOR und PATHWAY ein, die alle Patientinnen und Patienten der ITT-Population umfasst, die dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Tezepelumab entsprechen. Für die Ableitung eines Zusatznutzens zieht der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich gegenüber der Studie QUEST heran.

Bei der Studie QUEST handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich von Dupilumab in 2 verschiedenen Dosierungen mit Placebo. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkontrolliertem, mittelschweren bis schweren Asthma eingeschlossen, die bereits eine bestehende Therapie mit mittel oder hoch dosierten ICS und 1 bis 2 weiteren Kontrollmedikationen (z. B. LABA) in stabiler Dosierung aufwiesen.

Eignung der Studien für die Nutzenbewertung

In den Studien NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION wiesen die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten trotz ihrer bestehenden Asthmatherapie eine unzureichende Asthmakontrolle auf. In den jeweiligen Kontrollarmen der 3 Studien war zu Studienbeginn jedoch keine Therapieeskalation geplant, während die Patientinnen und Patienten in den Interventionsarmen Tezepelumab als Zusatztherapie erhielten. 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 jeweiligen Studie ausgeschöpft worden sein, um einerseits die Symptome der Patientinnen und Patienten adäquat zu behandeln und um andererseits einen geeigneten Vergleich zwischen Tezepelumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorzulegen.

Der pharmazeutische Unternehmer führt aus, dass bezogen auf die Biomarker_{low}-Population, die fortgeführte bisherige Behandlung mit hochdosiertem ICS + LABA und ggf. LAMA eine

ausgeschöpfte inhalative Erhaltungstherapie darstellen würde. Daher würde für Patientinnen und Patienten dieser Teilpopulationen keine weitere Therapieeskalation infrage kommen und die Fortführung der bestehenden Therapie der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entsprechen.

In der Biomarker_{low}-Population der Studie NAVIGATOR erhielten 73 % (Interventionsarm) und 60 % (Placeboarm) und in der entsprechenden Population der Studie PATHWAY 100 % (Interventionsarm) und 89 % (Placeboarm) zu Studienbeginn kein LAMA. Die Eskalationsoption mit einem LAMA (Tiotropium) ist jedoch Teil der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie und des medikamentösen Stufenschemas für Erwachsene und Jugendliche der NVL Asthma bei unzureichender Asthmakontrolle bei einer bereits bestehenden Therapie mit 2 Kontrollmedikationen (z. B. ICS und LABA). Die zusätzliche Gabe von LAMA stellt auch für die Patientinnen und Patienten, für die kein Biologikum geeignet ist, eine Möglichkeit der Therapieeskalation innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA dar.

Die Initiierung einer Kontrollmedikation mit LAMA war während der Behandlungsphase in der Studie NAVIGATOR nicht erlaubt. In der Studie PATHWAY und der Extensionsstudie DESTINATION war eine Anpassung der Kontrollmedikation laut Aussage des pharmazeutischen Unternehmers möglich. Im Rahmen der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen hat der pharmazeutische Unternehmer angegeben, dass eine Anpassung der Therapie mit LAMA in der Studie PATHWAY bei keiner Patientin bzw. bei keinem Patienten und in der Studie DESTINATION bei 1,6 % der Patientinnen und Patienten erfolgt sei. Informationen dazu, ob und wie viele Patientinnen und Patienten in der Krankheitsgeschichte bereits eine Therapie mit LAMA erhalten haben, die aus bestimmten Gründen nicht fortgeführt wurde, seien in den 3 Studien nicht erhoben worden.

Es bleibt daher für den weit überwiegenden Anteil der Patientinnen und Patienten der Biomarker_{low}-Populationen unklar, ob ein Therapieversuch mit LAMA eine geeignete und folglich gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA notwendige Therapieeskalation gewesen wäre. Eine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Biomarker_{low}-Populationen ist nicht gegeben. Die Ergebnisse der Studien NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION können entsprechend nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Eignung des indirekten Vergleiches für die Nutzenbewertung

Im vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich von Tezepelumab und Dupilumab haben alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Dupilumab erhalten. Der pharmazeutische Unternehmer legt jedoch nicht dar, dass Dupilumab die individuell am besten geeignete Eskalationstherapie für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der Studie QUEST darstellt.

Gemäß dem medikamentösen Stufenschema der NVL Asthma ist eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern bei Erwachsenen erst indiziert, wenn unter Kombinationstherapie mit einem ICS in Höchstdosis, einem LABA und einem LAMA keine Asthmakontrolle erreicht wird. Gleichfalls sollte die Wirksamkeit der verschiedenen möglichen Therapieoptionen der

Stufe 5, welche auch eine Kombinationstherapie aus ICS und LABA und LAMA umfasst, evaluiert werden, bevor bei Jugendlichen die Eskalation der Therapie zur Stufe 6 (Antikörpergabe) erfolgt. In der Studie QUEST führten nur 9 % der Patientinnen und Patienten im Dupilumab-Arm eine bestehende Behandlung mit LAMA als 2. oder 3. Kontrollmedikation fort. Insgesamt stand LAMA zur Eskalation der bestehenden Therapie im Rahmen der Studie nicht zur Verfügung. Es liegen zudem keine Daten vor, die eine Nichteignung von LAMA für die Patientinnen und Patienten im Dupilumab-Arm der Studie QUEST dokumentieren. Es bleibt daher unklar, ob für diese Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Dupilumab die adäquate patientenindividuelle Therapieeskalation (unter Berücksichtigung der Vortherapie) darstellt. Eine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorgelegten indirekten Vergleich von Tezepelumab gegenüber Dupilumab ist nicht gegeben. Der adjustierte indirekte Vergleich von Tezepelumab und Dupilumab kann entsprechend nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Ein Zusatznutzen für Tezepelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit zusammenfassend für Patientengruppe a (Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist) und für Patientengruppe b (Erwachsene mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter 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 des neuen Arzneimittels „Tezspire“ mit dem Wirkstoff Tezepelumab. Tezepelumab ist zugelassen als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus eines weiteren Arzneimittels zur Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist. In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden:

- a) Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

- b) Erwachsene mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist

Der pharmazeutische Unternehmer betrachtet die Patientengruppen der Jugendlichen und Erwachsenen gemeinsam und zieht für die Bewertung des Zusatznutzens die Placebo-kontrollierten RCT-Studien NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION heran. Aus allen 3 Studien bildet der pharmazeutische Unternehmer Teilpopulationen (Biomarker_{low}-Population) von Patientinnen und Patienten, für die laut Aussage des pharmazeutischen Unternehmers aufgrund ihres individuellen Biomarkerstatus keine Therapie mit einem Biologikum der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage kommt. Es bleibt jedoch für den weit überwiegenden Anteil dieser Patientinnen und Patienten unklar, ob ein Therapieversuch mit LAMA eine geeignete und folglich gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA

notwendige Therapieeskalation gewesen wäre. Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich von Tezepelumab und Dupilumab über den Brückenkomparator Placebo vor. Bei dem vorgelegten indirekten Vergleich bleibt jedoch unklar, ob für die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Therapie mit Dupilumab die adäquate patientenindividuelle Therapieeskalation (unter Berücksichtigung der Vortherapie) darstellt. Eine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in den Biomarker_{low}-Populationen und im vorgelegten indirekten Vergleich von Tezepelumab gegenüber Dupilumab nicht gegeben.

Ein Zusatznutzen für Tezepelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist zusammenfassend für beide Patientengruppen nicht belegt.

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

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Insgesamt liegen die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in einer weitgehend plausiblen Größenordnung. Unsicherheiten bei der Ermittlung der jeweiligen Anteile von Patientinnen und Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma in Deutschland bestehen u.a. aufgrund zum Teil fehlender ärztlicher Absicherung bzw. Validierung von Selbstauskünften befragter Personen, aufgrund abweichender bzw. unklarer Operationalisierungskriterien und der teilweisen ausschließlichen Berücksichtigung von Kriterien für Erwachsene.

Zur Aufteilung der Zielpopulation in die vom G-BA benannten Patientengruppen wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine separaten Angaben vorgelegt.

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 Tezspire (Wirkstoff: Tezepelumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 31. Januar 2023):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tezepelumab sollte durch in der Therapie von schwerem Asthma erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2023).

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.

Da die inhalativen Corticosteroide (ICS), die lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA) und ICS + LABA Fixkombinationen 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.

Patientenpopulation a)

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Tezepelumab	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>				
Fluticason	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
<i>langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>				
Formoterol	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
<i>ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>				
Fluticason Salmeterol	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Tiotropium	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>				
Fluticason	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
<i>langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>				
Formoterol	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
<i>ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>				
Fluticason Salmeterol	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>				
Tiotropium	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Monoklonale Antikörper</i>				
Omalizumab	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage –	13,0 –	1	13,0 –
	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1		
Mepolizumab	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Dupilumab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1

Patientenpopulation b)

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tezepelumab	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>				
Fluticason	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>				
Formoterol	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
<i>ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosierte)</i>				
Fluticason Salmeterol	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>				
Tiotropium	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>ICS + LABA + LAMA Fixkombinationen (hochdosierte)</i>				
Beclometason Formoterol Glycopyrronium	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosierte)</i>				
Fluticason	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
<i>langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>				
Formoterol	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
<i>ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosierte)</i>				
Fluticason Salmeterol	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>				
Tiotropium	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>ICS + LABA + LAMA Fixkombinationen (hochdosierte)</i>				
Beclometason Formoterol Glycopyrronium	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Monoklonale Antikörper</i>				
Omalizumab	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage –	13,0 –	1	13,0 –
	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1		26,1
Mepolizumab	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Reslizumab	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Benralizumab	kontinuierlich, 1 x alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Dupilumab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1

Verbrauch:

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.

Für die inhalativen Corticosteroide und für die langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika wurde für den täglichen Verbrauch die laut Fachinformation höchste regelhaft anzuwendende Dosierung berücksichtigt.

Da die Omalizumab-Gabe in Abhängigkeit des IgE-Basiswertes und des Körpergewichts erfolgt, ergibt sich eine Spanne von 150 mg alle 4 Wochen bis 600 mg alle 2 Wochen.

Der Wirkstoff Reslizumab wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert. 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

Patientenpopulation a)

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					
Tezepelumab	210 mg	210 mg	1 x 210 mg	13,0	13 x 210 mg

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>					
Fluticason ³	500 µg	1000 µg	2 x 500 µg	365,0	730 x 500 µg
<i>langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>					
Formoterol	12 µg	24 µg	2 x 12 µg	365,0	730 x 12 µg
<i>ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>					
Salmeterol Fluticason	50 µg / 250 µg	100 µg / 500 µg	2 x 50 µg / 250 µg	365,0	730 x 50 µg / 250 µg
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>					
Tiotropium	5 µg	5 µg	2 x 2,5 µg	365,0	730 x 2,5 µg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>					
Fluticason	500 µg	1000 µg	2 x 500 µg	365,0	730 x 500 µg
<i>langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>					
Formoterol	12 µg	24 µg	2 x 12 µg	365,0	730 x 12 µg
<i>ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>					
Salmeterol Fluticason	50 µg / 250 µg	100µg / 500 µg	2 x 50 µg / 250 µg	365,0	730 x 50 µg / 250 µg
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>					
Tiotropium	5 µg	5 µg	2 x 2,5 µg	365,0	730 x 2,5 µg
<i>Monoklonale Antikörper</i>					
Omalizumab	150 mg –	150 mg –	1 x 150 mg –	13,0 –	13 x 150 mg –
	600 mg	600 mg	4 x 150 mg	26,1	104,4 x 150 mg
Mepolizumab	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	13,0	13 x 100 mg
Dupilumab	200 mg –	200 mg –	1 x 200 mg –	26,1	26,1 x 200 mg –
	300 mg	300 mg	1 x 300 mg		26,1 x 300 mg

Patientenpopulation b)

³ Die Angaben beziehen sich beispielhaft auf die Dosierungsempfehlung für Jugendliche von 16 bis 17 Jahren

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					
Tezepelumab	210 mg	210 mg	1 x 210 mg	13,0	13 x 210 mg
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>					
Fluticason	500 µg	1000 µg	2 x 500 µg	365,0	730 x 500 µg
<i>langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>					
Formoterol	24 µg	48 µg	4 x 12 µg	365,0	1460 x 12 µg
<i>ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>					
Fluticason Salmeterol	500 µg / 50 µg	1000 µg / 100 µg	4 x 250 µg / 25 µg	365,0	1460 x 250 µg / 25 µg
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>					
Tiotropium	5 µg	5 µg	2 x 2,5 µg	365,0	730 x 2,5 µg
<i>ICS + LABA + LAMA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>					
Beclometason Formoterol Glycopyrronium	344 µg / 10 µg / 18 µg	688 µg / 20 µg / 36 µg	4 x 172 µg / 5 µg / 9 µg	365,0	1460 x 172 µg / 5 µg / 9 µg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS, hochdosiert)</i>					
Fluticason	500 µg	1000 µg	2 x 500 µg	365,0	730 x 500 µg
<i>langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>					
Formoterol	24 µg	48 µg	4 x 12 µg	365,0	1460 x 12 µg
<i>ICS + LABA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>					
Fluticason Salmeterol	500 µg / 50 µg	1000 µg / 100 µg	4 x 250 µg / 25 µg	365,0	1460 x 250 µg / 25 µg
<i>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</i>					
Tiotropium	5 µg	5 µg	2 x 2,5 µg	365,0	730 x 2,5 µg
<i>ICS + LABA + LAMA Fixkombinationen (hochdosiert)</i>					
Beclometason Formoterol Glycopyrronium	344 µg / 10 µg / 18 µg	688 µg / 20 µg / 36 µg	4 x 172 µg / 5 µg / 9 µg	365,0	1460 x 172 µg / 5 µg / 9 µg
<i>Monoklonale Antikörper</i>					
Omalizumab	150 mg –	150 mg –	1 x 150 mg –	13,0 –	13 x 150 mg –
	600 mg	600 mg	4 x 150 mg	26,1	104,4 x 150 mg
Mepolizumab	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	13,0	13 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Reslizumab	225 mg	225 mg	2 x 100 mg + 1 x 25 mg	13,0	26 x 100 mg + 13 x 25 mg
Benralizumab	30 mg	30 mg	1 x 30 mg	6,5	6,5 x 30 mg
Dupilumab	200 mg –	200 mg –	1 x 200 mg –	26,1	26,1 x 200 mg –
	300 mg	300 mg	1 x 300 mg		26,1 x 300 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Patientenpopulation a)

Bezeichnung der Therapie	Packungsröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tezepelumab 210 mg	3 IFE	5 016,41 €	2,00 €	485,48 €	4 528,93 €
Tiotropium 2,5 µg	180 ED	197,83 €	2,00 €	17,70 €	178,13 €
Fluticason 500 µg ⁴	120 ED	45,52 €	2,00 €	2,71 €	40,81 €
Formoterol 12 µg ⁴	180 ED	83,97 €	2,00 €	5,75 €	76,22 €
Salmeterol 50 µg Fluticason 250 µg ⁴	180 ED	100,27 €	2,00 €	7,04 €	91,23 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Tiotropium 2,5 µg	180 ED	197,83 €	2,00 €	17,70 €	178,13 €
Fluticason 500 µg ⁴	120 ED	45,52 €	2,00 €	2,71 €	40,81 €
Formoterol 12 µg ⁴	180 ED	83,97 €	2,00 €	5,75 €	76,22 €
Salmeterol 50 µg Fluticason 250 µg ⁴	180 ED	100,27 €	2,00 €	7,04 €	91,23 €
Omalizumab 150 mg	10 IFE	5 173,05 €	2,00 €	500,82 €	4 670,23 €
Mepolizumab 100 mg	3 ILO	3 731,89 €	2,00 €	149,88 €	3 580,01 €
Dupilumab 200 mg	6 ILO	4 337,25 €	2,00 €	418,99 €	3 916,26 €

⁴ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Dupilumab 300 mg	6 ILO	4 337,25 €	2,00 €	418,99 €	3 916,26 €
Abkürzungen: IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze, ED = Einzeldosen, TAB = Tabletten, IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze, ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2023

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					
Tezepelumab 210 mg	3 IFE	5 016,41 €	2,00 €	485,48 €	4 528,93 €
Fluticason 500 µg ⁴	120 ED	45,52 €	2,00 €	2,71 €	40,81 €
Tiotropium 2,5 µg	180 ED	197,83 €	2,00 €	17,70 €	178,13 €
Formoterol 12 µg ⁴	180 ED	83,97 €	2,00 €	5,75 €	76,22 €
Salmeterol 25 µg Fluticason 250 µg ⁴	360 ED	147,33 €	2,00 €	10,76 €	134,57 €
Beclometason 172 µg Formoterol 5 µg Glycopyrronium 9 µg	360 ED	268,49 €	2,00 €	24,41 €	242,08 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Fluticason 500 µg ⁴	120 ED	45,52 €	2,00 €	2,71 €	40,81 €
Tiotropium 2,5 µg	180 ED	197,83 €	2,00 €	17,70 €	178,13 €
Formoterol 12 µg ⁴	180 ED	83,97 €	2,00 €	5,75 €	76,22 €
Salmeterol 25 µg Fluticason 250 µg ⁴	360 ED	147,33 €	2,00 €	10,76 €	134,57 €
Beclometason 172 µg Formoterol 5 µg Glycopyrronium 9 µg	360 ED	268,49 €	2,00 €	24,41 €	242,08 €
Omalizumab 150 mg	10 IFE	5 173,05 €	2,00 €	500,82 €	4 670,23 €
Mepolizumab 100 mg	3 ILO	3 731,89 €	2,00 €	149,88 €	3 580,01 €
Reslizumab 100 mg	2 IFK	1 180,99 €	2,00 €	111,02 €	1 067,97 €
Reslizumab 25 mg	2 IFK	303,72 €	2,00 €	27,76 €	273,96 €
Benralizumab 30 mg	1 ILO	2 606,22 €	2,00 €	249,52 €	2 354,70 €
Dupilumab 200 mg	6 ILO	4 337,25 €	2,00 €	418,99 €	3 916,26 €
Dupilumab 300 mg	6 ILO	4 337,25 €	2,00 €	418,99 €	3 916,26 €
Abkürzungen: IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze, ED = Einzeldosen, TAB = Tabletten, ILO = Injektionslösung, IFK = Infusionslösungskonzentrat					

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 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € 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.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Tezepelumab eingesetzt werden können

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

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

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 12. Oktober 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. November 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 Tezepelumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Februar 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Februar 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 9. März 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 27. März 2023 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 3. Mai 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 12. Mai 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Oktober 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. März 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. März 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. April 2023 26. April 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	3. Mai 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	12. Mai 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 12. Mai 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken