

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: Eosinophile
Ösophagitis, ≥ 12 Jahre, mind. 40 kg)

Vom 21. September 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 Dupilumab (Dupixent) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	9
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	11
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
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	16
3.	Bürokratiekostenermittlung	17
4.	Verfahrensablauf	17

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 7. Oktober 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Dupilumab u.a. in dem hier gegenständlichen Anwendungsgebiet „Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren“ nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt. Der pharmazeutische Unternehmer erwartete für den Wirkstoff Dupilumab innerhalb des in § 35a Absatz 5b SGB V genannten Zeitraums für mehrere Anwendungsgebiete Zulassungserweiterungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten.

In seiner Sitzung am 17. November 2022 hat der G-BA dem Antrag auf Verlegung des maßgeblichen Zeitpunktes gemäß § 35a Absatz 5b SGB V stattgegeben und verlegte den maßgeblichen Zeitpunkt für den Beginn der Nutzenbewertung und die Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet auf den Zeitpunkt von vier Wochen nach Zulassung des letzten Anwendungsgebiets der vom Antrag umfassten Anwendungsgebiete, spätestens sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt. Sämtliche Zulassungen der vom Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V umfassten Anwendungsgebiete wurden innerhalb der 6-Monatsfrist erteilt.

Für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet „Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren“ hat Dupilumab die Zulassungserweiterung 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) am 23. Januar 2023 erhalten. Entsprechend des Beschlusses vom 17. November 2022 begann die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Dupilumab in diesem neuen Anwendungsgebiet damit spätestens innerhalb von vier Wochen nach der am 15. März 2023 erfolgten, zeitlich letzten Zulassung von Dupilumab in den Anwendungsgebieten zur Behandlung des „Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahre“, d.h. spätestens am 12. April 2023.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 29. März 2023 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Dupilumab mit dem neuen Anwendungsgebiet „Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 03.07.2023 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 Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V 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 Methodik¹ gemäß den Allgemeinen Methoden wurde in der Nutzenbewertung von Dupilumab Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V 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

Eosinophile Ösophagitis (EoE)

Dupixent ist angezeigt zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt (siehe Abschnitt 5.1).

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.09.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen, oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dupilumab:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie Protonenpumpeninhibitoren (PPI)

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

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.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Für die Behandlung der eosinophilen Ösophagitis (EoE) bei Erwachsenen ist Budesonid, neben Dupilumab, explizit zugelassen. Für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren mit EoE sind außer Dupilumab bisher keine Arzneimittel zugelassen.
- zu 2. Abgesehen von einer endoskopischen Dilatation bei schweren, akuten Krankheitsfällen im Einzelfall, kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine nicht-medikamentöse Therapie regelhaft nicht in Betracht.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen 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.

Insgesamt ist die belastbare Evidenz zu den medikamentösen Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet limitiert. Auf Basis der vorliegenden Evidenz lassen sich Empfehlungen für eine medikamentöse Therapie mit topischen Kortikosteroiden, die als wirksamste Therapie dargestellt wird, mit Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) als weitere medikamentöse Therapie sowie die Empfehlung zu einer Eliminationsdiät ableiten.

Neben Dupilumab ist bisher nur Budesonid explizit für die Behandlung der eosinophilen Ösophagitis (EoE) bei Erwachsenen zugelassen. Bei Jugendlichen ab 12 Jahren hingegen sind bisher, außer Dupilumab, keine Arzneimittel zugelassen. Auch die in den Therapieempfehlungen genannten Wirkstoffe, topische Kortikosteroide und Protonenpumpeninhibitoren, sind für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit EoE nicht zugelassen.

Die Leitlinien^{2, 3, 4, 5} sprechen einheitlich eine starke Empfehlung für eine Behandlung mit topischen Kortikosteroide aus, sowohl bei Kindern und Jugendlichen, als auch bei Erwachsenen. Unter den topischen Kortikosteroiden liegt besonders für Budesonid die belastbarste Evidenz im Anwendungsgebiet, einschließlich zur Behandlung der EoE bei pädiatrischen Populationen, vor.^{6, 7, 8, 9}

Neben Budesonid werden in den Leitlinien auch PPI empfohlen.²⁻⁵ Demnach kann eine Behandlung mit PPI eine Remission der aktiven EoE bei Erwachsenen und Jugendlichen herbeiführen. Zur Anwendung von PPI bei EoE gibt es Evidenz u.a. aus systematischen Reviews und Metaanalysen^{10, 11, 12} sowie einzelnen Studien^{13, 14, 15, 16}.

Grundsätzlich gilt die Empfehlung, dass beim Nachweis einer aktiven EoE zunächst eine Induktionstherapie als Hochdosis-Therapie mit Budesonid bzw. PPI eingeleitet wird. Die Wirksamkeit jedweder Induktionstherapie sollte nach einem Zeitraum von 6 oder 8 bis 12 Wochen klinisch und endoskopisch-histologisch engmaschig evaluiert werden. Bei Erreichen einer klinisch-histologischen Remission sollte die medikamentöse Therapie in geringerer Dosierung als die Induktionstherapie im Rahmen einer langfristigen Erhaltungstherapie fortgesetzt werden. Im Falle eines Rezidivs wird empfohlen, eine Induktionstherapie wieder einzuleiten. Bei Nicht Ansprechen, sofern keine klinisch-histologische Remission erreicht wird, sollte die Therapie umgestellt werden. In Einzelfällen bei Nicht Ansprechen und persistierender histologischen

² Lucendo AJ et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J* 2017;5(3):335-358

³ Hirano I, et al. AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters clinical guidelines for the management of eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;124(5):416-423

⁴ Rank MA et al. Technical review on the management of eosinophilic esophagitis: a report from the AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;124(5):424-440.e417

⁵ Madisch A, Koop H, Miehle S et al. S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – AWMF-Registernummer: 021–013. *Z Gastroenterol* 2023; 61(07): 862-933

⁶ Rawla P et al. Efficacy and safety of budesonide in the treatment of eosinophilic esophagitis: updated systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *Drugs R D* 2018;18(4):259-269.

⁷ Munoz-Osores E et al. Corticosteroids for eosinophilic esophagitis in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2020;146(5)

⁸ Hao LX et al. A meta-analysis of efficacy of topical steroids in eosinophilic esophagitis: From the perspective of histologic, clinical, and endoscopic outcome. *Gastroenterol Hepatol* 2021;44(4):251-260.

⁹ de Heer J, Miehle S, et al. Histologic and Clinical Effects of Different Topical Corticosteroids for Eosinophilic Esophagitis: Lessons from an Updated Meta-Analysis of Placebo-Controlled Randomized Trials. *Digestion* 2020; 102: 377–385

¹⁰ Lucendo AJ, et al. Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2016; 14: 13–22

¹¹ Tomizawa Y et al. Efficacy of Pharmacologic Therapy for Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol* 2018;52(7):596-606.

¹² Rokkas T et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials on the treatment of eosinophilic esophagitis in adults and children *J Clin Gastroenterol* 2020

¹³ Gutierrez-Junquera C, et al. High prevalence of response to proton-pump inhibitor treatment in children with esophageal eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62:704–710

¹⁴ Gómez-Torrijos, E et al. The efficacy of step-down therapy in adult patients with proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia. *Aliment Pharmacol Ther* 2016, 43: 534-540

¹⁵ Laserna-Mendieta EJ, et al. Efficacy of proton pump inhibitor therapy for eosinophilic oesophagitis in 630 patients: results from the EoE connect registry. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 798–807

¹⁶ Gutiérrez-Junquera C et al. The Role of Proton Pump Inhibitors in the Management of Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *Frontiers in Pediatrics* 2018: 62: 704–710

Aktivität kann eine Kombinationstherapie von Budesonid und PPI, ggf. unter Einhaltung von Diät, angezeigt sein.

Jugendliche 12 bis < 18 Jahre

Bei Jugendlichen stellen die zulassungsüberschreitende Anwendung von Budesonid sowie von PPI zwei bereits in der Versorgung etablierte Therapieoptionen dar, die sich auf Grundlage von evidenzbasierten⁶⁻¹⁶ Leitlinienempfehlungen²⁻⁵ sowie aus der Erfahrung in der klinischen Praxis zur Behandlung der EoE als wirksam und gut verträglich erwiesen haben. Für Jugendliche steht, außer dem hier zu bewertenden Arzneimittel, keine andere zugelassene Therapieoption zur Verfügung, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 1 AM-NutzenV. Daher ist es sachgerecht für dieses Patientenkollektiv den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

Erwachsene

Mit Budesonid steht eine zugelassene Therapieoption zur Verfügung, die als Teil des Therapiestandards für die Behandlung von Erwachsenen mit EoE angesehen wird. Sofern unter einer Behandlung mit Budesonid nach einem Zeitraum von 6 oder 8 bis 12 Wochen keine Remission erreicht wurde, sollte laut Leitlinienempfehlungen die Therapie umgestellt werden. Demnach sollte ein Therapieversuch mit PPI unternommen werden. Für bestimmte Patientinnen und Patienten kann durch eine Kombinationstherapie von Budesonid und PPI eine Remission erreicht werden. Insgesamt stellen die Behandlung mit Budesonid sowie die zulassungsüberschreitende Anwendung von PPI bei Erwachsenen zwei bereits in der Versorgung etablierte Therapieoptionen dar, die sich auf Grundlage von evidenzbasierten⁶⁻¹⁶ Leitlinienempfehlungen²⁻⁵ sowie aus der Erfahrung in der klinischen Praxis zur Behandlung der EoE als wirksam und gut verträglich erwiesen haben. Dabei kommt die zulassungsüberschreitende Anwendung von PPI nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für die (relevante) Patientengruppe infrage, die durch eine Behandlung mit Budesonid allein keine zufriedenstellende Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht hat. Sofern eine Behandlung mit Budesonid als einzige Therapie der EoE zu keiner Remission führt oder Budesonid aus medizinischen Gründen nicht infrage kommt, sollte eine Therapie mit PPI unternommen werden. In diesen Fällen ist für diese relevante Patientengruppe der Einsatz von PPI gegenüber Budesonid regelhaft vorzuziehen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV. Daher ist es sachgerecht für diese Patientenpopulation den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse, der zugrundeliegenden evidenzbasierten⁶⁻¹⁶ Leitlinienempfehlungen²⁻⁵ und unter Berücksichtigung der Erfahrung aus der klinischen Praxis in der Versorgung von Erwachsenen und Jugendlichen mit EoE wird als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie PPI bestimmt.

Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe eine adäquate Behandlung der eosinophilen Ösophagitis gemäß Leitlinienempfehlungen erhalten.

Sofern bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten auch solche Patienten umfasst sein sollen, die bisher noch keine Therapie mit Budesonid erhalten haben, oder auch welche, die auf eine Therapie mit Budesonid ansprechen, so ist davon

auszugehen, dass bei diesen Personen eine Behandlung mit Budesonid entsprechend den Leitlinienempfehlungen geeignet sein kann.

Sofern die Patientinnen und Patienten eine Anpassung der Therapie zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis benötigen, sollten in beiden Armen einer klinischen Studie Anpassungen der Therapien möglich sein.

Es wird davon ausgegangen, dass eine endoskopische Dilatationsbehandlung vereinzelt bei refraktären Fällen und Vorhandensein von Strikturen eingesetzt wird. Eine endoskopische Dilatation wird daher nicht als regelhaften Komparator angesehen, sollte jedoch beispielsweise bei Komplikationen in beiden Armen angeboten werden.

Sofern Eliminationsdiäten bzw. Vermeidungsdiäten z.B. im Rahmen von allergischen Reaktionen gegenüber bestimmten Lebensmitteln eine Symptomreduktion erzielen, wird davon ausgegangen, dass diese fortgeführt werden. Vor dem Hintergrund, dass dauerhafte Eliminationsdiäten mit Einschränkungen in einer bedarfsdeckenden ausgewogenen Ernährung einhergehen, kommen Eliminationsdiäten als alleinige Therapie nicht infrage.

Änderung der zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Jugendliche ab 12 Jahren sowie Erwachsene mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend kontrolliert sind, oder für die eine solche Therapie aufgrund von Intoleranz oder Kontraindikationen nicht in Frage kommt, wurde ursprünglich als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt. Hierbei stellten Budesonid und Protonenpumpeninhibitoren (PPI) mögliche Komparatoren dar, die im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe infrage kommen. Budesonid ist für die Behandlung der EoE bei Erwachsenen zugelassen, nicht jedoch bei Minderjährigen. Zur Anwendung von PPI bei der Behandlung der eosinophilen Ösophagitis besteht bisher keine Zulassung. Infolge des Urteils des BSG vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) kamen die in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimittel, die keine oder keine explizite Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen als im engeren Sinne zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht. Demzufolge wurde kurz nach Verfahrensstart im April 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie geändert. Es wurden zwei Patientenpopulationen berücksichtigt: a) Erwachsene mit EoE, für die eine Behandlung mit Budesonid noch in Frage kommt, weil sie noch kein Budesonid bekommen haben mit der Benennung von Budesonid als zweckmäßige Vergleichstherapie und b) Erwachsene und Jugendliche mit EoE, für die eine konventionelle medikamentöse Therapie nicht in Betracht kommt, für die als zweckmäßige Vergleichstherapie Best Supportive Care bestimmt wurde.

Mit Inkrafttreten des Gesetzes zur Bekämpfung von Lieferengpässen bei patentfreien Arzneimitteln und zur Verbesserung der Versorgung mit Kinderarzneimitteln (ALBVVG) im Juli 2023 wurde die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung geändert, sodass bei Vorliegen der in § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV genannten Voraussetzungen die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie ausnahmsweise wieder bestimmt werden kann. Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist aufgrund der Gesetzesänderung angezeigt.

Zusammenfassend sieht der G-BA als sachgerecht an, die zweckmäßige Vergleichstherapie zu ändern. In der vorliegenden Indikation wird für die Gesamtpopulation als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie Protonenpumpeninhibitoren (PPI) benannt.

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 Dupilumab wie folgt bewertet:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen, oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Begründung:

Vorgelegte Studie EE-1774

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis (EoE) wurde die mehrteilige Studie EE-1774 vorgelegt. Die beiden Studienteile A und B haben ein ähnliches randomisiertes, kontrolliertes, doppelblindedes Studiendesign und wurden parallel durchgeführt. Studienteil C ist eine offene Verlängerungsstudie im Anschluss an Studienteile A oder B, in der nur Dupilumab für 28 Wochen verabreicht wurde. Studienteil C ist für die frühe Nutzenbewertung nicht relevant.

Es wurden Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren eingeschlossen, bei denen eine EoE mittels Ösophagusbiopsie mit einem Spitzenwert an intraepithelialen Eosinophilen von ≥ 15 eos/hpf¹⁷ in mindestens 2 von 3 Ösophagusregionen diagnostiziert wurde. Zudem mussten Schluckbeschwerden an mindestens 4 Episoden in den letzten 2 Wochen vor Baseline und ein Wert im DSQ¹⁸-Score von ≥ 10 vorliegen. Weiteres Einschlusskriterium war das Versagen auf eine vorherige 8-wöchige Therapie mit Hochdosis-PPI, die vor der Biopsie erfolgt sein musste. Sofern in der Vergangenheit keine Hochdosis-PPI-Therapie verabreicht wurde, mussten die Teilnehmer eine solche Therapie während der 12-wöchigen Screeningphase und vor der Ösophagusbiopsie zu Baseline nachholen.

Gemäß Ausschusskriterien durften keine Patientinnen oder Patienten an der Studie teilnehmen, die in den letzten 8 Wochen vor Baseline orale topische Kortikosteroide, darunter auch Budesonid oder Fluticason, erhielten.

Während der doppelblinden kontrollierten Phase erhielten die Erwachsenen und Jugendlichen in der Studie entweder Dupilumab oder Placebo für eine Behandlungsdauer von 24 Wochen. In Studienteil A wurden die Teilnehmer im Verhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme 300 mg Dupilumab versus Placebo jeweils einmal wöchentlich randomisiert. In Studienteil B wurde, neben den Behandlungsarmen Dupilumab versus Placebo wie in Teil A, noch ein zusätzlicher Behandlungsarm mit 300 mg Dupilumab alle zwei Wochen untersucht, der aber nicht der Fachinformation entspricht und daher nicht relevant ist. Im Anschluss an

¹⁷ eos/hpf: Eosinophile pro hochauflösendes Gesichtsfeld

¹⁸ DSQ: Dysphagia-Symptom-Questionnaire

die Behandlungsphase wurden die Teilnehmer für einen Zeitraum von 12 Wochen nachbeobachtet.

In der Studie wurden Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen untersucht, darunter die Ko-primären Endpunkte „Anteil an Patienten mit einem Spitzenwert von ≤ 6 eos/hpf“ sowie „Veränderung des DSQ-Scores“.

Vergleichstherapie und Eignung für die frühe Nutzenbewertung

Die eingeschlossenen Erwachsenen und Jugendlichen wurden im Interventionsarm mit Dupilumab behandelt, während sie im Vergleichsarm Placebo erhielten. Eine medikamentöse Therapie zur Behandlung der EoE war nur mit Einschränkungen für bestimmte Patientinnen und Patienten möglich. So war als Hintergrundtherapie in beiden Armen erlaubt, dass die Teilnehmer, die während des Screenings mit Hochdosis-PPI, nasalen und/oder inhalativen Kortikosteroiden oder Leukotrienantagonisten als stabiles Therapieregime behandelt wurden, diese Therapie während der gesamten Studiendauer unverändert fortsetzten. Eine regelhafte Anpassung der Therapie an die jeweiligen Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten war nicht vorgesehen. 69 % Patientinnen und Patienten bekamen während des Screenings eine Hochdosis-PPI-Therapie, die sie für den gesamten Zeitraum der Studie fortführen mussten. In der Folge hatten 31 % keinen Zugang zu PPI.

Eine Behandlung mit topischen Kortikosteroiden (TCS), darunter auch Budesonid, war in den letzten 8 Wochen vor Baseline sowie während der gesamten Studiendauer nicht erlaubt. Lediglich in Ausnahmefällen konnte eine Notfalltherapie eingeleitet werden, die aus systemischen Kortikosteroiden, TCS oder Ösophagusdilatationen bestand.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie PPI bestimmt. Hierbei wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten eine adäquate Behandlung der eosinophilen Ösophagitis gemäß Leitlinienempfehlungen erhalten. Laut Leitlinien werden zur Behandlung der EoE neben Budesonid auch PPI als Hochdosistherapie empfohlen. Allerdings sollte in der Regel die Wirksamkeit der Therapie nach 6 oder 8 bis 12 Wochen wieder evaluiert werden und bei Nicht-Ansprechen wird empfohlen, die Therapie zu wechseln. Demnach sollte bei Patientinnen und Patienten, die als Primärtherapie PPI erhalten und damit keine ausreichende klinisch-histologische Remission erreicht haben, auf eine Therapie mit Budesonid umgestellt werden. Für bestimmte Patientinnen und Patienten kann ggf. eine Kombinationstherapie angezeigt sein. In jedem Fall ist eine Fortsetzung einer unzureichenden Therapie nicht im Einklang mit den Leitlinienempfehlungen. Demzufolge wird das Vorgehen in der Studie, dass Budesonid nicht regelhaft für alle Patienten zur Verfügung stand und die Tatsache, dass die Teilnehmer, die in der Screeningphase auf PPI versagt hatten, ihre PPI-Therapie während der gesamten Studie unverändert fortsetzten mussten, als nicht sachgerecht erachtet.

Fazit Studie EE-1774

In der Gesamtschau ist die Studie EE-1774 nicht geeignet für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie PPI. Aufgrund der fraglichen Therapie im Vergleichsarm, die nicht erlaubte, dass allen Patienten Budesonid regelhaft zur Verfügung steht und in Anbetracht der durchgeführten Hochdosis-PPI Therapie während der gesamten Studiendauer, ohne dass uneingeschränkt Anpassungen in der medikamentösen Therapie zur Behandlung der EoE möglich waren, wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Ein Zusatznutzen ist entsprechend nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Vorliegend handelt es sich um die frühe Nutzenbewertung des Arzneimittels Dupixent mit dem Wirkstoff Dupilumab in einem neuen Anwendungsgebiet „Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt“.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie Protonenpumpeninhibitoren (PPI) bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Studie EE-1774 vor. In den Teilen A und B der Studie wurde Dupilumab gegenüber Placebo bei Erwachsenen und Jugendlichen verglichen, die zuvor auf eine Therapie mit Hochdosis-PPI versagt hatten. Es war nicht erlaubt, dass allen Patienten Budesonid regelhaft zur Verfügung steht. Zudem mussten die Teilnehmer, die im Screening auf PPI versagt hatten, ihre PPI-Hochdosistherapie während der gesamten Studie unverändert fortsetzen. Die übrigen Teilnehmer hatten keinen Zugang zu PPI. Das Vorgehen in der Studie entspricht weder der zweckmäßigen Vergleichstherapie, noch den Leitlinienempfehlungen zur Behandlung der EoE.

Zusammenfassend lassen sich auf Basis der vorgelegten Studie keine Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie treffen. Ein Zusatznutzen ist damit 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 (GKV).

Insgesamt sind die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers für die ausgewiesene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation mit Unsicherheiten behaftet. Unter Berücksichtigung der Krankheitsdefinition ist von einer potenziell abweichenden Prävalenzrate auszugehen. Zum einen schränkt der pharmazeutische Unternehmer für das Kriterium eines unzureichenden Ansprechens im Rahmen einer konventionellen medikamentösen Therapie auf zwei anstatt mindestens einer Wirkstoffklasse(n) ein. Zum anderen ist die Übertragbarkeit der Anteilswerte zum unzureichenden Ansprechen auf die aktuelle Versorgungssituation fraglich.¹⁹

Dennoch berücksichtigt der G-BA trotz der oben beschriebenen Unsicherheiten die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen.

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: 7. August 2023):

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 2023).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen.

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.

¹⁹ Dossierbewertung des IQWiG Dupilumab, eosinophile Ösophagitis vom 28.06.2023 (A23-23)

Dosisanpassung erforderlich ist. 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.

Budesonid

Budesonid ist nur für Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren zugelassen. Für die Berechnung der Therapiekosten bei Jugendlichen ab 12 Jahren werden die empfohlenen Dosierungen gemäß europäischer Leitlinie²⁰ berücksichtigt. Demnach beträgt die empfohlene tägliche Dosis für die Erhaltungstherapie bei Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren 1 mg Budesonid.

Protonenpumpeninhibitoren (PPI)

Für PPI besteht keine Zulassung zur Anwendung bei Patientinnen und Patienten mit EoE. Für die Kostenberechnung im Rahmen der zulassungsüberschreitenden Anwendung von PPI zur Behandlung der EoE legt der G-BA die evidenzbasierten Empfehlungen der europäischen²¹ sowie der deutschen Leitlinie²² zugrunde, aus denen sich Dosierungsangaben für den Einsatz von Omeprazol, Esoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol und Lansoprazol bei Erwachsenen und Minderjährigen ableiten lassen^{23, 24, 25, 26, 27}.

Es wurden keine einschlägigen Studien zur Anwendung von Dexlansoprazol bei EoE identifiziert. Aus diesem Grund wird auf eine Darstellung der Kosten für Dexlansoprazol verzichtet.

Grundsätzlich werden für die Kostendarstellung als Dauertherapie die Empfehlungen bezüglich einer remissionserhaltenden Therapie zugrunde gelegt, die sich auf die einmal tägliche Gabe von PPI als Standarddosierungen beziehen und i.d.R. unter der Dosierung einer Induktionstherapie liegen. Unter Angaben einer Spanne werden die in den Studien unterschiedlich getesteten Dosierungen berücksichtigt.

²⁰ Lucendo AJ et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J* 2017;5(3):335-358; *Supplementary Material: table 6*; <https://onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1177%2F2050640616689525&file=ueg2bf00698-sup-0001.pdf> [Zugriff am 07.09.2023]

²¹ Lucendo AJ et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J* 2017;5(3):335-358

²² Madisch A, Koop H, Miehke S et al. S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – AWMF-Registernummer: 021–013. *Z Gastroenterol* 2023; 61(07): 862-933

²³ Lucendo AJ, et al. Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2016; 14: 13–22

²⁴ Laserna-Mendieta EJ, et al. Efficacy of proton pump inhibitor therapy for eosinophilic oesophagitis in 630 patients: results from the EoE connect registry. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 798–807

²⁵ Gutierrez-Junquera C, et al. High prevalence of response to proton-pump inhibitor treatment in children with esophageal eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62:704–710

²⁶ Gómez-Torrijos, E et al. The efficacy of step-down therapy in adult patients with proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia. *Aliment Pharmacol Ther* 2016, 43: 534-540

²⁷ Gutiérrez-Junquera C et al. The Role of Proton Pump Inhibitors in the Management of Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *Frontiers in Pediatrics* 2018: 62: 704–710

Die Dosierungen bei Jugendlichen ab 12 Jahren²⁸ liegen innerhalb der berücksichtigten Spanne.^{21–27}

Auf die Darstellung der Kosten einer zeitlich begrenzten Induktionstherapie bzw. Hochdosis-PPI-Therapie, die der doppelten Standarddosierung (zweimal täglicher Gabe) entspricht, wird verzichtet.

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen, oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab	kontinuierlich 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie Protonenpumpen-inhibitoren (PPI)				
Budesonid	kontinuierlich 2 x täglich	365	1	365,0
Protonenpumpen-inhibitoren (PPI)				
Budesonid	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365,0
Omeprazol	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365,0
Esomeprazol	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365,0
Pantoprazol	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365,0
Rabeprazol	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365,0
Lansoprazol	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365,0

²⁸ i.d.R. 1 bis 2 mg/kg Körpergewicht einmal täglich; Dosis soll jedoch die Standarddosis (40 mg Omeprazol, 40 mg Esomeprazol, 40 mg Pantoprazol, 20 mg Rabeprazol, 30 mg Lansoprazol, je einmal täglich) nicht überschreiten

Verbrauch:

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	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	52,1	52,1 x 300 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie Protonenpumpen-inhibitoren (PPI)					
Budesonid	0,5 mg – 1 mg	1 mg – 2 mg	2 x 0,5 mg – 2 x 1 mg	365,0	730 x 0,5 mg – 730 x 1 mg
Omeprazol	20 mg – 40 mg	20 mg – 40 mg	1 x 20 mg – 1 x 40 mg	365,0	365 x 20 mg – 365 x 40 mg
Esomeprazol	20 mg – 40 mg	20 mg – 40 mg	1 x 20 mg – 1 x 40 mg	365,0	365 x 20 mg – 365 x 40 mg
Pantoprazol	20 mg – 40 mg	20 mg – 40 mg	1 x 20 mg – 1 x 40 mg	365,0	365 x 20 mg – 365 x 40 mg
Rabeprazol	10 mg – 20 mg	10 mg – 20 mg	1 x 10 mg – 1 x 20 mg	365,0	365 x 10 mg – 365 x 20 mg
Lansoprazol	15 mg – 30 mg	15 mg – 30 mg	1 x 15 mg – 1 x 30 mg	365,0	365 x 15 mg – 365 x 30 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekennabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dupilumab 300 mg	6 ILO	3 990,65 €	2,00 €	385,05 €	3 603,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Budesonid 0,5 mg	100 SMT	448,26 €	2,00 €	158,18 €	288,08 €
Budesonid 1 mg	100 SMT	549,82 €	2,00 €	51,11 €	496,71 €
Esomeprazol 20 mg ²⁹	90 HKM	19,67 €	2,00 €	0,66 €	17,01 €

²⁹ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Esomeprazol 40 mg ²⁹	90 HKM	23,81 €	2,00 €	0,99 €	20,82 €
Lansoprazol 15 mg ²⁹	98 KMR	20,49 €	2,00 €	0,73 €	17,76 €
Lansoprazol 30 mg ²⁹	98 KMR	24,49 €	2,00 €	1,04 €	21,45 €
Omeprazol 20 mg ²⁹	100 HKM	22,22 €	2,00 €	0,86 €	19,36 €
Omeprazol 40 mg ²⁹	100 HKM	26,47 €	2,00 €	1,20 €	23,27 €
Pantoprazol 20 mg ²⁹	100 TMR	20,69 €	2,00 €	0,74 €	17,95 €
Pantoprazol 40 mg ²⁹	100 TMR	25,37 €	2,00 €	1,11 €	22,26 €
Rabeprazol 10 mg ²⁹	98 TMR	20,49 €	2,00 €	0,73 €	17,76 €
Rabeprazol 20 mg ²⁹	98 TMR	23,91 €	2,00 €	1,00 €	20,91 €
Abkürzungen: HVW = Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung; HKM = Magensaft-resistente Hartkapseln; ILO = Injektionslösung; KMR = Kapseln magensaftresistent; SMT = Schmelztabletten; TMR = Tabletten magensaftresistent;					

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2023

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.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA 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 10. Mai 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 13. April 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 29. März 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dupilumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. März 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Dupilumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Juni 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Juli 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 8. August 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 12. September 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. September 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. Mai 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	13. April 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. August 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. August 2023 5. September 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. September 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. September 2023	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 21. September 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken