

Dokumentvorlage, Version vom 16.08.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Dupilumab (Dupixent®)*

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

## **Modul 3 B**

*Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

Stand: 28.08.2019

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	41
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	46
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	47
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	48
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	56
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	57
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	65
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	80
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	96
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	103
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	106
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	107
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	108
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	112
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	112
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	122
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	122
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	122
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	123
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	124
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	124
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	125
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	128

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Übersicht über die relevanten Studien zur Prävalenz von Asthma in Deutschland.....	29
Tabelle 3-2: Übersicht über die relevanten Studien zur Prävalenz von schwerem Asthma ....	33
Tabelle 3-3: Übersicht zur Berechnung der unteren Spanne der Prävalenz von schwerem Asthma .....	35
Tabelle 3-4: Übersicht über die relevanten Studien zur Prävalenz von unkontrolliertem schwerem Asthma .....	37
Tabelle 3-5: Zusammenfassung der Prävalenz.....	38
Tabelle 3-6: Darstellung der zeitlichen Entwicklung der 12-Monats-Prävalenz bei Erwachsenen.....	39
Tabelle 3-7: Darstellung der zeitlichen Entwicklung der 12-Monats-Prävalenz bei Jugendlichen.....	39
Tabelle 3-8: Bevölkerungsentwicklung und 5-Jahresprognose für die Prävalenz von Asthma in Deutschland .....	40
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	41
Tabelle 3-10: Anteil der Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren und der Erwachsenen ab 18 Jahren in der GKV.....	45
Tabelle 3-11: Zusammenfassende Übersicht über die Herleitung der Anzahl der Patienten in der GKV .....	46
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	47
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	58
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	63
Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	66
Tabelle 3-16: Hochdosierter Dosierungsbereich der ICS (Erwachsene) .....	72
Tabelle 3-17: Hochdosierter Dosierungsbereich der ICS (Jugendliche).....	73
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	80
Tabelle 3-19: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	91
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	97
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	100

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	101
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	103
Tabelle 3-24: Maßnahmen zur Risikominimierung .....	123
Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	125

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Pathogenese von schwerem unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation .....	15
Abbildung 2: Stufenschema zur medikamentösen Kontrolle von Asthmasymptomen gemäß GINA [1].....	19
Abbildung 3: Stufenschema zur medikamentösen Kontrolle von Asthmasymptomen gemäß NVL [3]. .....	20
Abbildung 4: Stufenschema zur medikamentösen Kontrolle von Asthmasymptomen bei Kindern und Jugendlichen von 6-17 Jahren gemäß NVL [3]. .....	22

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASS	Acetylsalicylsäure
ATS	American Thoracic Society
BDP	Beclometasondipropionat
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CAPI	computergestütztes ärztliches Interview
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung ( <i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i> )
DDD	definierte Tagesdosis ( <i>Defined Daily Dose</i> )
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DMP	<i>Disease Management Program</i>
EHIS	europäischer Gesundheitssurvey ( <i>European Health Interview Survey</i> )
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
FB	Festbetrag
FEV1	Einsekundenkapazität ( <i>Forced Expiratory Volume in 1 Second</i> )
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GINA	Leitfaden zum Management und zur Prävention von Asthma ( <i>Global Initiative for Asthma</i> )
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor ( <i>Granulocyte/Macrophage Colony-Stimulating Factor</i> )
HDM	Hausstaubmilbe ( <i>house dust mite</i> )
ICS	inhalatives Kortikosteroid ( <i>Inhaled Corticosteroid</i> )
Ig	Immunglobulin
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
IL-13R $\alpha$	IL-13-Rezeptor $\alpha$
IL-4R $\alpha$	IL-4-Rezeptor $\alpha$
ILC	lymphoide Zellen des angeborenen Immunsystems ( <i>Innate Lymphoid Cells</i> )

IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	internationale Einheit ( <i>International Unit</i> )
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
LABA	langwirksame Beta <sub>2</sub> -Sympathomimetika ( <i>Long-Acting <math>\beta</math>2-Agonist</i> )
LAMA	langwirksame Anticholinergika ( <i>Long Acting Muscarinic Antagonist</i> )
LTRA	Leukotrienrezeptor Antagonist ( <i>Leukotriene Receptor Antagonist</i> )
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex ( <i>Major Histocompatibility Complex</i> )
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OCS	orale (systemische) Kortikosteroide ( <i>Oral Corticosteroid</i> )
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
SABA	kurzwirksame Beta <sub>2</sub> -Sympathomimetika
SLIT	sublinguale spezifische Immuntherapie
SGB	Sozialgesetzbuch
TCR	T-Zell Rezeptor ( <i>T cell receptor</i> )
Th0-Zellen	Typ-0-T-Helferzellen
Th2-Zellen	Typ-2-T-Helferzellen
VCD	Funktionsstörung der Stimmbänder ( <i>Vocal Chord Dysfunction</i> )
Zi	Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dupilumab als Add-on Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist, lautet:

eine patientenindividuelle Therapieeskalation

- für Jugendliche von 12 bis 17 Jahren:
  - 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
- für erwachsene Patienten:
  - hochdosiertes ICS und LABA und LAMA oder
  - hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind oder
  - hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab oder Reslizumab oder Benralizumab, sofern die für die Anwendung der jeweiligen Antikörper notwendigen Kriterien erfüllt sind.

Weiterhin stellen orale Kortikosteroide (OCS) eine letzte Therapiealternative bei schwerem, unkontrolliertem Asthma dar. Die kurzzeitige Behandlung akuter Exazerbationen oder sogar die dauerhafte Behandlung ist dabei zusätzlich zu den o.g. Optionen möglich. Die Einnahme von hohen Dosierungen von Kortikosteroiden ist jedoch mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden. Daher sollten OCS in der jeweils niedrigst-möglichen Dosis verabreicht, sowie möglichst kurzzeitig und unterhalb der Cushing-Schwelle eingesetzt werden.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Am 11.05.2018 fand unter der Vorgangsnummer 2018-B-036 ein Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim G-BA statt [1].

Gegenstand des Beratungsgesprächs war der Wirkstoff Dupilumab mit dem zum Zeitpunkt der Beratung geplanten Anwendungsgebiet:

„Dupilumab ist angezeigt als Zusatztherapie bei Patienten ab 12 Jahren, einschließlich Patienten mit oder ohne eosinophilen Phänotyp, mit mittelschwerem bis schwerem Asthma, das mit mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden plus einem weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend kontrolliert ist.

Dupilumab ist angezeigt als Erhaltungstherapie zur Verbesserung der Lungenfunktion.

Dupilumab ist angezeigt als Erhaltungstherapie zur Senkung des Bedarfs oraler Kortikosteroide und zur Verbesserung der Lungenfunktion bei Patienten mit Steroid-abhängigem Asthma.“

Im Beratungsgespräch wurde folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) benannt:

„Eine patientenindividuelle Therapieeskalation:

- der mitteldosierten inhalativen Kortikosteroide (ICS) und der langwirksamen Bronchodilatoren (LABA) auf hochdosierte ICS und LABA oder
- der mittel- bis hochdosierten ICS und LABA mit Tiotropium und ggf. oralen Kortikosteroiden (OCS)<sup>a</sup> oder
- bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas ggf. Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA und ggf. OCS<sup>a</sup> oder
- ggf. der mittel- bis hochdosierten ICS und LABA mit OCS<sup>a,b</sup> oder
- mit ggf. Mepolizumab bei Patienten, die nicht anderweitig eskaliert werden können

<sup>a</sup> Orale Kortikosteroide sollten 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.

<sup>b</sup> Eine Therapie mit OCS ist im Vergleich zu den anderen genannten Wirkstoffen – sofern diese geeignet sind – nicht als zu präferierende Therapieoption anzusehen [1].“

Neben den beiden bereits genannten Hinweisen bezüglich der OCS Behandlung (Fußnoten a und b) wurden im Beratungsgespräch außerdem weitere Hinweise zur zVT gegeben.

Sowohl Omalizumab als auch Mepolizumab sind lediglich für bestimmte Patienten im Anwendungsgebiet geeignet. Entsprechend kommen nur solche Patienten für Omalizumab in Frage, die die Kriterien der Zulassung bzw. des Therapiehinweises [2, 3] für Omalizumab erfüllen und folglich allergisches Asthma aufweisen. Mepolizumab ist lediglich zur Behandlung von Patienten mit eosinophilem Asthma zugelassen und wird vom G-BA als nachrangige Therapieoption bei Patienten, die nicht anderweitig eskaliert werden können, erachtet [1]. Ein Therapieversuch kommt somit ebenfalls nur für eine Teilpopulation in Frage [4].

Bezüglich Montelukast führte der G-BA aus, dass dieses aufgrund seiner Zulassung für leicht- bis mittelgradig persistierendes Asthma nicht als zVT gesehen wird. Patienten, die Montelukast als Fortführung einer bereits bestehenden Erhaltungstherapie während einer Studie erhalten, können jedoch durchaus relevant für die vorliegende Nutzenbewertung sein. Dies gilt ebenso für Theophyllin, welches aufgrund seiner geringen therapeutischen Breite nicht als Teil der zVT benannt wurde. Patienten, die Theophyllin während der Studie erhalten, können jedoch in der Nutzenbewertung betrachtet werden.

In einem Schreiben vom 13.05.2019 informierte der G-BA über eine Änderung der zVT. Für das Anwendungsgebiet von Dupilumab als Add-on Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist, bestimmte der G-BA die folgende zVT:

*„a) Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem schwerem Asthma mit Typ-2-Entzündung charakterisiert durch erhöhte eosinophile Granulozyten und/oder erhöhte FeNO-Werte, die bereits hochdosierte inhalative Corticosteroide (ICS) und mindestens ein weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten*

*Zweckmäßige Vergleichstherapie:*

*eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von:*

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

*b) Erwachsene Patienten mit unzureichend kontrolliertem schwerem Asthma mit Typ-2-Entzündung, charakterisiert durch erhöhte eosinophile Granulozyten und/oder erhöhte FeNO-Werte, die bereits hochdosierte inhalative Corticosteroide (ICS) und mindestens ein weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten*

*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, sofern die für die Anwendung der jeweiligen Antikörper notwendigen Kriterien erfüllt sind*

*Hinweise:*

- [...]“
- *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.*
- [...]“ [5]

In weiteren Hinweisen des G-BA wurde, unter anderem, auf die bereits oben beschriebenen Aspekte, wie z.B. die Beachtung der jeweiligen Zulassung, Fachinformation der Arzneimittel, sowie Kriterien vorliegender Therapiehinweise, hingewiesen. Der vom G-BA festgelegten zVT wird gefolgt und die Umsetzung in Abschnitt 4.3.1 in Modul 4 näher beschrieben.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

nicht zutreffend

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Als Quellen wurden die Niederschrift zum Beratungsgespräch [1], das Schreiben des G-BA zur Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom 13.05.2019 [5], die Fachinformation von Dupilumab (Dupixent®) [6, 7] sowie die aktuellen deutschen und internationalen Leitlinien herangezogen [8-10].

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2018-B-036 - Dupilumab zur Behandlung von Asthma.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung - Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln, letzte Änderung in Kraft getreten am 21.12.2016. [Zugriff: 09.11.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-436/AM-RL-IV-Therapiehinweise\\_2016-12-21.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-436/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2016-12-21.pdf).
3. Novartis Europharm Ltd (2005): Xolair® 150 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2019 [Zugriff: 17.02.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. GlaxoSmithKline Trading Services Ltd (2015): Nucala 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: August 2018 [Zugriff: 19.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (2019): Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Beratungsanforderung 2018-B-36: Dupilumab zur Behandlung von Asthma.
6. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: August 2019 [Zugriff: 19.08.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: August 2019 [Zugriff: 19.08.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2018): Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma; 3. Auflage. Version 1 2018. [Zugriff: 21.03.2019]. URL: <https://www.leitlinien.de/nvl/asthma>.
9. Global Initiative For Asthma (2019): Difficult-To-Treat & Severe Asthma in adolescent and adult patients - A GINA Pocket Guide For Health Professionals; V2.0 April 2019. [Zugriff: 16.04.2019]. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-2019-main-Pocket-Guide-wms.pdf>.
10. Global Initiative For Asthma (2019): Global strategy for asthma management and prevention - Updated 2019. [Zugriff: 10.07.2019]. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### Überblick über die Erkrankung

Asthma ist eine chronische, systemisch immunvermittelte Erkrankung der Atemwege, der eine dauerhafte Entzündung der Atemwege zugrunde liegt und die mit Luftnot, Brustenge, Giemen und/oder Husten sowie mit einer bronchialen Hyperreagibilität einhergeht [1]. Dabei kommt es zur verstärkten Infiltration von Zellen in die entzündeten Gewebe, vermehrter Sputumproduktion und Hypertrophie der bronchialen glatten Muskulatur [2, 3].

Asthma gilt als eine heterogene Erkrankung, der viele verschiedene pathobiologische Mechanismen zugrunde liegen können. So spielen komplexe, inflammatorische Signale zwischen dem Lungenepithel, den lungenansässigen sowie den lungeninfiltrierenden Immunzellen und deren Signalmolekülen, wie Interleukine und Chemokinen, neben der genetischen Prädisposition und äußeren Einflussfaktoren eine entscheidende Rolle [4].

#### Einteilung von Asthmaformen nach Phänotypen

Klassischerweise wird Asthma in allergisches (extrinsisches) und nicht-allergisches (intrinsisches) Asthma eingeteilt. Allergisches Asthma ist häufig mit dem Auftreten anderer allergischer oder atopischer Erkrankungen assoziiert, wobei saisonale Verlaufsformen von ganzjährigen Verlaufsformen abgegrenzt werden. Nicht-allergisches Asthma kann u.a. durch Infektionen der Atemwege getriggert werden. Zudem kann eine Intoleranz gegen Acetylsalicylsäure (ASS) oder nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) bestehen [3]. Neben dieser klassischen Einteilung werden in den letzten Jahren weitere Asthmaformen diskutiert und zusätzliche Phänotypen ergänzt. Insbesondere bei der Indikationsstellung spielt die phänotypische Ausprägung der Erkrankung eine zunehmende Rolle, da sich daraus konkrete Konsequenzen für die Auswahl der Therapie ergeben können [1-3, 5].

Beim sogenannten „Type-2-high“ Asthma liegt der Erkrankung eine Typ-2-Inflammation zugrunde [1, 2, 6]. Die überwiegende Mehrzahl der asthmatischen Endzündungen ist von einer Typ-2-Immunreaktion geprägt. Typ-2-Signalmoleküle können sowohl von Zellen des angeborenen als auch des adaptiven Immunsystems produziert bzw. erkannt werden [7, 8]. Insbesondere sind hier die Typ-2-Helferzellen (Th2 Zellen), aber auch Typ-2-lymphoide Zellen

des angeborenen Immunsystems (ILC)-2 Zellen, dendritische Zellen, eosinophile Granulozyten und Mastzellen zu nennen (s. Abbildung 1). Als Kriterien zur Einstufung eines Asthmas mit Typ-2-Inflammation werden die Anzahl der eosinophilen Zellen im Blut und/oder Sputum, der fraktionierte exhalierte Stickstoffmonoxid (FeNO), sowie der Allergenstatus herangezogen [5].

Bei einer stark ausgeprägten eosinophilen Komponente wird auch von eosinophilem Asthma gesprochen. Bei Patienten mit eosinophilem Asthma liegen stark erhöhte Werte von eosinophilen Zellen im Sputum und/oder im Differenzialblut vor.

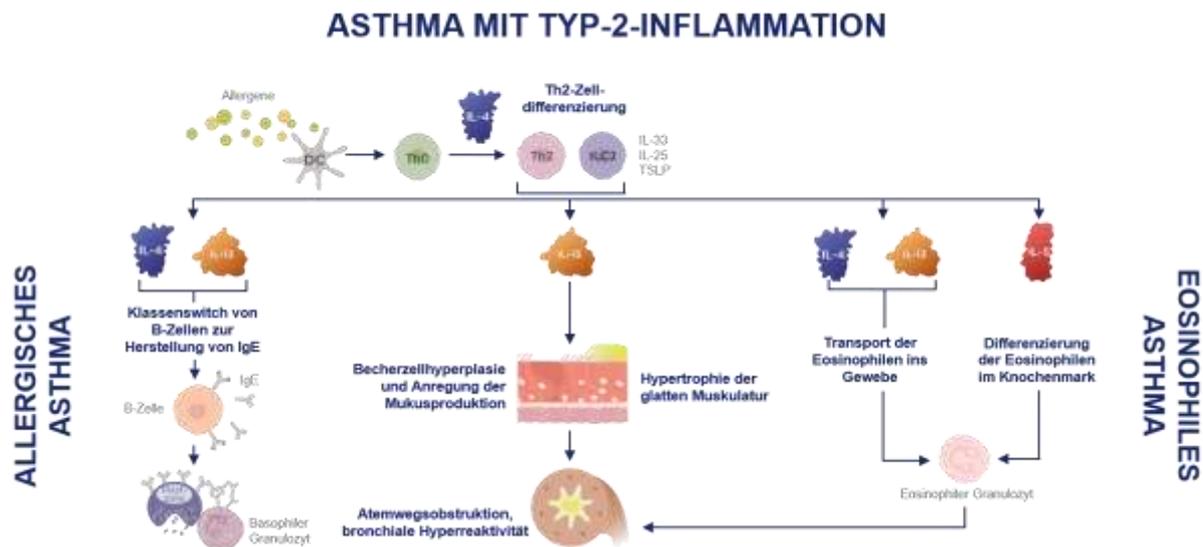


Abbildung 1: Pathogenese von schwerem unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation  
DC: dendritische Zelle (dendritic cell); Ig: Immunglobulin; IL: Interleukin; ILC: innate lymphoid cell; Th: T-Helferzelle (modifiziert nach [9, 10]).

Typische Typ-2-Signalmoleküle sind IL-4, IL-5, IL-9 und IL-13 [11]. IL-4 und IL-13 sind proinflammatorische Zytokine und verstärken die Typ-2-Entzündungsreaktion. IL-4 bewirkt in einem positiven Feedback-Mechanismus, durch Bindung an IL-4-Rezeptoren auf der Oberfläche von Th0-Zellen, eine verstärkte Th2-Zell-Produktion. Die Bindung von IL-4 an Th2-Zellen erhöht die Th2-Zell-Aktivität und damit wiederum die Expression von weiterem IL-4 und IL-13 [12, 13]. Gleichzeitig inhibiert IL-4 die Expression des antagonistisch und antiinflammatorisch wirkendem Zytokinen wie IL-10 [14].

IL-4 und IL-13 beeinflussen außerdem die Antikörperproduktion. Es konnte gezeigt werden, dass die beiden Zytokine den Klassenswitch (Isotyp-Switch) bei B-Zellen, und damit die IgE-Produktion induzieren [15-17]. Darüber hinaus spielt IgE-vermittelte Mastzell- und Basophilenaktivierung insbesondere bei allergischem Asthma eine zentrale Rolle [18]. Insbesondere IL-13 ist außerdem am entzündungsbedingten Gewebsumbau beteiligt und führt zu einer Becherzellhyperplasie und erhöhter Mucusproduktion [19-24]. Zu den Wirkungen von IL-13 gehören außerdem eine Verdickung des Gewebes, sowie eine Hypertrophie der glatten Muskulatur, die ein verändertes Kontraktionsverhalten der Atemwegsmuskulatur zur Folge hat [25-28]. Während das Zytokin IL-5 zu einer Differenzierung der Eosinophilen im

Knochenmark führt und deren Überleben beeinflusst, sorgen IL-4 und IL-13 für den Transport von Eosinophilen ins Gewebe, z.B. ins Lungengewebe. Damit spielen sowohl IL-5, als auch IL-4 und IL-13 eine entscheidende Rolle bei eosinophilem Asthma [9, 29]. Außerdem fördert IL-13 die NO-Synthase-Aktivität (iNOS; inducible nitric oxide synthase) und somit die Stickstoffmonoxid (NO)-Produktion direkt in der Bronchialschleimhaut. Dies führt zu erhöhten Werten an ausgeatmetem NO, bzw. FeNO [30]. Erhöhtes FeNO ist daher ein Hinweis auf eine Typ-2-Entzündung mit Beteiligung von IL-4 und IL-13.

### ***Symptomatik***

Asthma ist eine chronische bzw. chronisch-rezidivierende Erkrankung, bei der sich akute Verschlechterungen (Exazerbationen) mit Phasen abwechseln, in denen die Symptome schwächer ausgeprägt sind [3]. Symptome, wie z.B. das wiederholte Auftreten anfallartiger, oftmals nächtlicher Atemnot, Brustenge, Husten mit oder ohne Auswurf und Giemen (pfeifende Atemgeräusche), variieren in ihrer Häufigkeit und Intensität.

Es sind eine Reihe von Auslösefaktoren für das verstärkte Auftreten von Symptomen bekannt. Insbesondere Atemwegsreizungen, wie z.B. die Exposition gegenüber Allergenen, thermischen und chemischen Reizen, Rauch und Staub, können Asthmasymptome auslösen. Häufig auftretende Hals-Nasen-Ohren Entzündungen, sowie Atemwegsinfektionen spielen als mögliche Auslösefaktoren ebenfalls eine wichtige Rolle. Weitere Ursachen können starke körperliche oder psychische Belastungen sein. Auch die Einnahme bestimmter Arzneimittel (z.B. ASS) kann mit dem Auslösen von Asthmasymptomen assoziiert werden.

Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen kann es bei schwerer Atemnot außerdem zu Thoraxdeformitäten bzw. thorakalen Einziehungen (v.a. jugulär, intercostal, epigastrisch) kommen. Bei nicht ausreichend kontrolliertem Asthma können bei Kindern und Jugendlichen außerdem durch die dauerhaft erhöhte Atemarbeit Minderwüchsigkeit oder Dystrophien beobachtet werden [3].

### ***Komorbiditäten und Komplikationen***

Asthma, als eine systemische Erkrankung, geht oft einher mit der Entwicklung von Komorbiditäten, denen häufig ebenfalls eine Entzündungsreaktion vom Typ 2 zugrunde liegt. Dazu gehören insbesondere allergische sowie chronische Rhinosinusitis mit und ohne Nasenpolypen (Polyposis nasi) oder atopische Dermatitis [29, 31-33]. Die chronische Rhinosinusitis wird in internationalen Leitlinien als Risikofaktor für eine schwerere Verlaufsform der Asthmaerkrankung genannt. Ihr Vorliegen ist mit wiederkehrenden Exazerbationen assoziiert [34]. Auch Nasenpolypen werden bei Patienten mit schwerem Asthma signifikant häufiger beobachtet [35].

Weitere Komorbiditäten sind Erkrankungen der oberen Atemwege, COPD, pathologischer gastro-ösophagealer Reflux, Adipositas sowie psychische Erkrankungen [3]. Bei Patienten mit ausbleibendem Therapieerfolg kann außerdem eine dysfunktionale Atmung vorliegen. Bei diesen Patienten werden z.B. Hyperventilation, Funktionsstörung der Stimmbänder (VCD),

Seufzerdyspnoe, habitueller Husten und thorakale Atemexkursionen als chronisch auftretende respiratorische Symptome beobachtet [3].

### ***Verlauf und Prognose***

Die Erkrankung kann in jedem Lebensalter auftreten [1, 36-38]. Dabei sind die symptomatischen Beschwerden in der Regel im Zeitverlauf unterschiedlich stark ausgeprägt. Bei Patienten mit leichtem Asthma kann es auch über längere Zeiträume hinweg zur Beschwerdefreiheit kommen [1, 39]. Insbesondere bei Patienten mit schwerem Asthma treten jedoch gehäuft plötzliche Exazerbationen auf, die im Krankheitsverlauf zunehmen. Für die Patienten ist dies mit umfangreichen Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens verbunden, zusätzlich erleben sie weitere Beeinträchtigungen durch Nebenwirkungen von verschiedenen Asthma-Medikationen, insbesondere der oralen Kortikosteroide. All dies hat einen großen Anteil an der Krankheitslast [40]. Schwere Exazerbationen haben außerdem vermehrt Hospitalisierungen und Notfallaufnahmen zur Folge und können bei einer nicht adäquaten Behandlung bis zum Tode führen [2].

Einer der Risikofaktoren eine Asthmaerkrankung zu entwickeln, ist das Vorhandensein anderer atopischer Erkrankungen [3]. Außerdem spielen eine positive Familienanamnese [41, 42] und psychosoziale Faktoren eine wichtige Rolle [43, 44].

### **Diagnose und Klassifikation von Asthma**

#### ***Diagnose***

Die Diagnose erfolgt üblicherweise anhand des klinischen Erscheinungsbilds [1, 3], unter Berücksichtigung der atopischen Eigen- und Familienanamnese. Die Diagnose wird anhand der charakteristischen Beschwerden und Symptome, sowie des Nachweises einer variablen, häufig reversiblen Atemwegsobstruktion oder bronchialen Hyperreagibilität gestellt.

Durch die Erhebung der vorliegenden Symptome, einer Anamnese und anhand der körperlichen Untersuchung sowie einer Lungenfunktionsdiagnostik wird zunächst festgestellt, ob eine Obstruktion vorliegt. Bei einer vorliegenden Obstruktion wird i.d.R. ein Reversibilitätstest durchgeführt. Zeigt dieser eine komplette Reversibilität, ist die Diagnose Asthma gesichert. Bei einer Teilreversibilität, kann die Diagnose Asthma durch das Ansprechen des Patienten auf eine medikamentöse Therapie bestärkt werden. Liegt keine Obstruktion vor, oder ist der Reversibilitätstest negativ, kann gegebenenfalls die bronchiale Hyperreagibilität gemessen werden. Wird bei diesem Test unspezifische bronchiale Hyperreagibilität nachgewiesen, ist eine Asthmaerkrankung wahrscheinlich [3].

#### ***Stufentherapie bei Asthma***

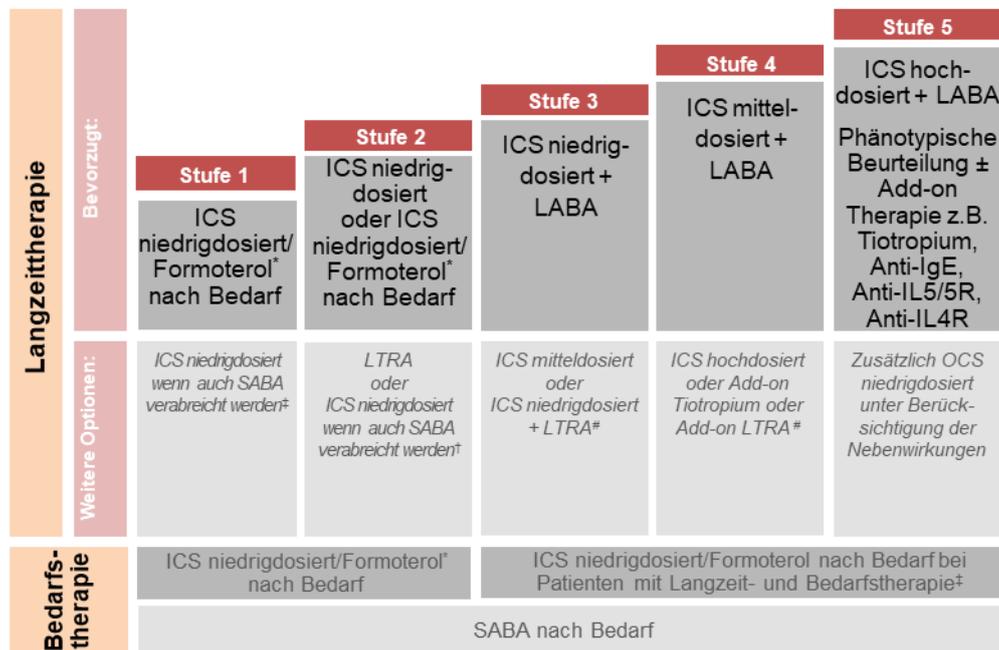
Die internationale Leitlinie zur Diagnose und Behandlung von Asthma, „Global Initiative for Asthma“ (GINA) [1], wurde in vorausgehenden Nutzenbewertungen vom G-BA als relevant eingestuft [45, 46]. Im September 2017 wurde außerdem eine von Fachgesellschaften erstellte „S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma“ herausgegeben [2].

Weiterhin ist seit September 2018 die überarbeitete Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Asthma verfügbar und damit die aktuellste nationale Leitlinie im Anwendungsgebiet [3]. Die Leitlinien stimmen in der überwiegenden Mehrzahl der Aspekte überein, die deutschen Leitlinien greifen zusätzlich jedoch einige für den deutschen Versorgungskontext relevanten Aspekte auf. Im Weiteren wird aufgrund ihrer Aktualität im Wesentlichen die NVL verwendet. Da die GINA-Leitlinie jedoch eine international bedeutsame Leitlinie darstellt, die auch in Deutschland relevant ist, werden die Empfehlungen dieser Leitlinie ebenfalls beschrieben und berücksichtigt.

Ein Unterschied zwischen der GINA-Leitlinie und der NVL ist z.B. die Einteilung der Patienten in verschiedene Altersgruppen. Während die Therapieempfehlungen bei GINA für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren gemeinsam ausgesprochen werden, spricht die NVL ihre Empfehlungen für Erwachsene ab 18 Jahren und Kinder und Jugendliche von 6-17 Jahren getrennt aus.

#### *Stufentherapie bei Erwachsenen*

Sowohl die GINA-Leitlinie als auch die NVL beschreiben für die Behandlung von erwachsenen Asthmapatienten ein 5-Stufen-System und unterteilen dabei jeweils in Bedarfstherapie und kontinuierliche Erhaltungstherapie (Langzeittherapie) (Abbildung 2 und Abbildung 3). Mittel der Wahl zur Erhaltungstherapie sind entzündungshemmende inhalative Kortikosteroide (ICS). Falls nötig, kann deren Dosis im Verlauf der Erkrankung weiter erhöht werden oder sie können mit bronchodilatatorischen, langwirksamen Beta<sub>2</sub>-Sympatomimetika (LABA) oder weiteren Medikamenten zur Erhaltungstherapie kombiniert werden.



\*Off-label; Daten liegen nur für Budesonid/Formoterol vor

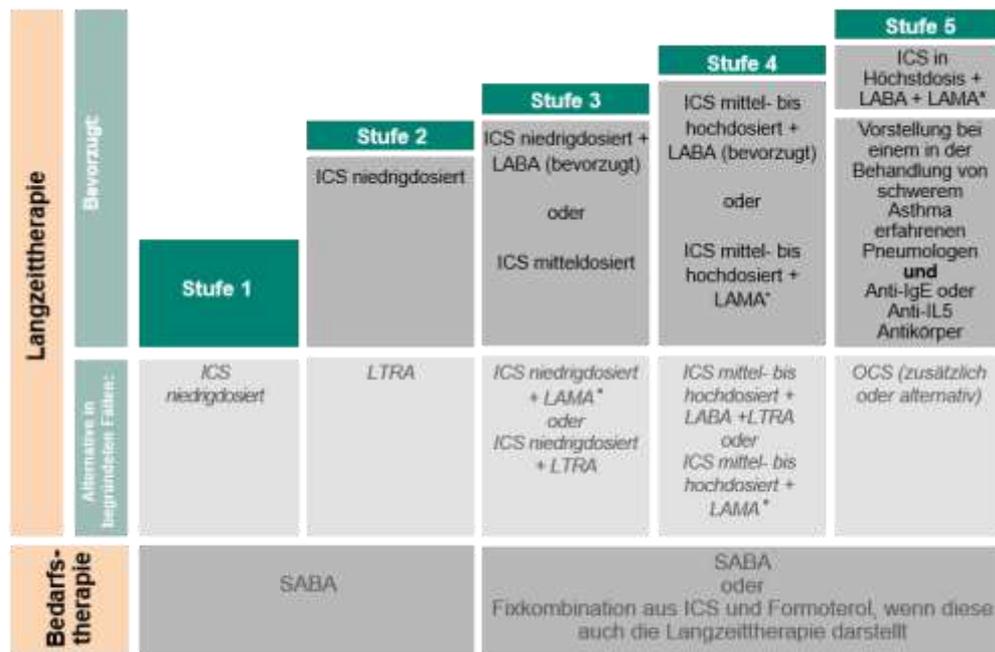
†Off-label; ICS und SABA einzeln oder als Kombination

‡ICS niedrigdosiert/Formoterol als Bedarfstherapie für Patienten mit Budesonid/Formoterol oder BDP/Formoterol Langzeit- und Bedarfstherapie.

#Erwägen von HDM SLIT für Patienten mit allergischer Rhinitis und vorhergesagtem FEV1 > 70%.

Abbildung 2: Stufenschema zur medikamentösen Kontrolle von Asthmasymptomen gemäß GINA [1].

BDP: Beclometasondipropionat; HDM: Hausstaubmilbe; ICS: inhalative Kortikosteroide; IgE: Immunglobulin E; IL-4R: Interleukin 4 Rezeptor; IL-5: Interleukin 5; IL5R: Interleukin 5 Rezeptor; LABA: Langwirksame Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika; LAMA: Langwirksame Anticholinergika; LTRA: Leukotrienrezeptor Antagonist; OCS: systemische (orale) Kortikosteroide; SABA: Kurzwirksame Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika; SLIT: Sublinguale spezifische Immuntherapie



\* aus der Gruppe der LAMA ist Tiotropium für die Behandlung des Asthmas zugelassen (Stand: Sept. 2018).

Abbildung 3: Stufenschema zur medikamentösen Kontrolle von Asthmasymptomen gemäß NVL [3].

ICS: inhalative Kortikosteroide; IgE: Immunglobulin E; IL-5: Interleukin 5; LABA: Langwirksame Beta2-Sympathomimetika; LAMA: Langwirksame Anticholinergika; LTRA: Leukotrienrezeptor Antagonist; OCS: systemische (orale) Kortikosteroide; SABA: Kurzwirksame Beta2-Sympathomimetika

In der NVL erhalten Patienten in Stufe 1 lediglich kurzwirksame Beta2-Sympathomimetika (SABA) als Bedarfstherapie und zur Erhaltungstherapie nur in Ausnahmefällen ICS, die in niedriger Dosierung eingesetzt werden. In Stufe 2 stehen den Patienten ebenfalls SABA als Bedarfstherapie zur Verfügung. Zusätzlich wird eine kontinuierliche Anwendung von niedrigdosierten ICS zur Erhaltungstherapie empfohlen, „um das Ziel einer kontinuierlichen anti-inflammatorischen Wirkung zu erreichen“ [3]. Optional kann als nachrangige Alternative eine Monotherapie mit dem Leukotrien-Rezeptorantagonisten (LTRA) Montelukast erwogen werden. In der internationalen GINA-Leitlinie werden in Stufen 1 und 2 niedrigdosierte ICS in Kombination mit Formoterol zur Bedarfs- und Erhaltungstherapie empfohlen. Der Einsatz von SABA wird außerdem als weitere Option der Bedarfstherapie genannt. In Stufe 2 finden außerdem auch niedrigdosierte ICS zur Erhaltungstherapie Anwendung oder optional als nachrangige Alternative eine Monotherapie mit LTRA.

In Stufe 3 wird in beiden Leitlinien als bevorzugte Therapie, eine Kombination aus niedrigdosierten ICS und LABA empfohlen. In der NVL besteht eine weitere Möglichkeit in der Fortführung einer Monotherapie mit ICS in mittlerer Dosierung. Diese Therapie wird in der GINA-Leitlinie als nachrangige Therapieoption gesehen. Eine weitere nachrangige Therapiealternative ist, laut beiden Leitlinien, die ICS Therapie in niedriger Dosierung kombiniert mit LTRA. In der NVL wird außerdem empfohlen, bereits in Stufe 3 eine Off-Label Therapie mit niedrigdosierten ICS und langwirksamen Anticholinergika (LAMA) in Erwägung zu ziehen. Das einzige in Deutschland zugelassene und verfügbare LAMA ist Tiotropium. In

beiden Leitlinien kann zur Bedarfstherapie ab Stufe 3 alternativ zu SABA auch eine Fixkombination aus niedrigdosierten ICS und Formoterol erwogen werden, sollte diese Kombination auch als Dauertherapie Verwendung finden.

Die bevorzugte Therapieoption der Stufe 4 ist die erneute Erhöhung der ICS Dosis. In der GINA-Leitlinie wird eine Erhöhung auf eine mittlere Dosis in Kombination mit LABA, in der NVL auf einen mittleren bis hohen Dosisbereich in Kombination mit LABA, empfohlen. Als weitere Möglichkeit kann in Stufe 4 eine zusätzliche Behandlung mit LAMA, also Tiotropium, oder LTRA erwogen werden. In der GINA-Leitlinie wird als Alternative hochdosiertes ICS bzw. Add-on mit Tiotropium oder LTRA zur Kombination von mitteldosiertem ICS mit LABA empfohlen. In der NVL wird als Alternative ebenfalls Tiotropium in Kombination mit mittel- bis hochdosierten ICS ohne zusätzliches LABA beschrieben. Diese Therapie stellt jedoch eine Off-Label Therapie dar. Wie schon in der vorhergehenden Stufe ist auch in Stufe 4 die Kombinationstherapie mit LTRA als alternative Möglichkeit beschrieben.

Bei Patienten, die trotz einer Stufe-4-Therapie unkontrolliert bleiben, soll zunächst ICS auf die maximal mögliche Dosis eskaliert werden und stellt in Kombination mit LABA die Therapie der Wahl dar. Beide Leitlinien empfehlen ab Stufe 5 außerdem die Behandlung von einem spezialisierten Facharzt bzw. die Durchführung einer phänotypischen Charakterisierung der Erkrankung. Falls dies nicht schon in vorhergehenden Stufen versucht wurde, kann in Kombination mit LABA ein Therapieversuch mit Tiotropium erfolgen, da ein geringer Anteil der Patienten von der zusätzlichen bronchodilatatorischen Wirkung profitieren kann. Weiterhin sollen in Stufe 5 Add-on Therapieoptionen, wie Anti-IgE, Anti-IL-5/5R oder Anti IL-4R Antikörper, in Betracht gezogen werden. Die Langzeittherapie mit oralen Kortikosteroiden (OCS) soll aufgrund möglicher, schwerer Nebenwirkungen nur dann erwogen werden, wenn die Asthmakontrolle trotz höchstmöglicher Therapie unzureichend bleibt. Die Therapie mit OCS wird demnach von der GINA-Leitlinie und der NVL als „letzte“ Alternative eingestuft.

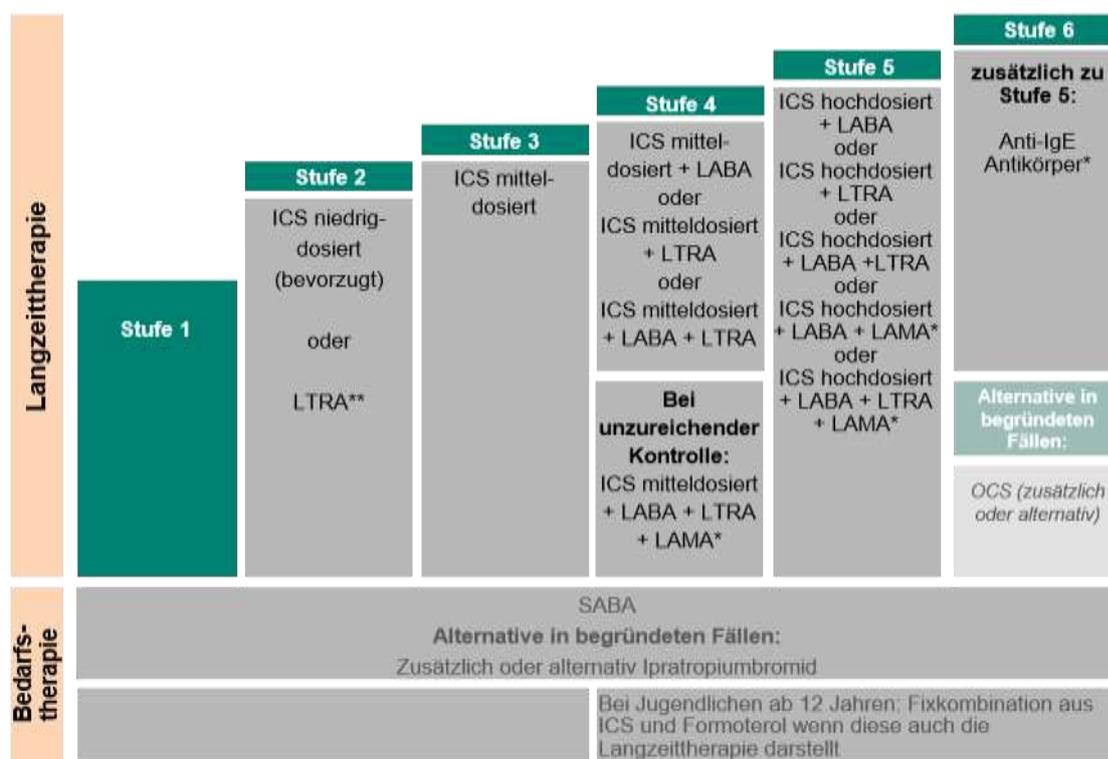
### ***Stufentherapie bei Kindern und Jugendlichen***

Wie bereits erwähnt, finden sich in der NVL separate Therapieempfehlungen für Kinder und Jugendliche von 6 bis 17 Jahren (Abbildung 4). Dabei werden insbesondere Sicherheitsaspekte im Kindes- und Jugendalter berücksichtigt, sowie die Empfehlungen zur Überweisung an pädiatrische Pneumologen konkretisiert. Durch das Einführen einer zusätzlichen Stufe im Stufenschema wird außerdem der Einsatz von mittel- und hochdosierten ICS differenziert. Im Vordergrund für diese Anpassung stehen Sicherheitsbedenken bezüglich einer höheren ICS-Dosierung bei Kindern und Jugendlichen.

In Stufe 4 für Kinder und Jugendliche werden nun lediglich mitteldosierte ICS in Kombination mit LABA und/oder LTRA empfohlen. Als Alternative bei unzureichender Kontrolle wird außerdem der Off-Label Use von mitteldosierten ICS in Kombination mit LABA, LTRA und Tiotropium genannt. Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Tiotropium weist die Leitliniengruppe darauf hin, dass die Evidenzlage eher niedrig einzuschätzen ist. Die Empfehlung der NVL für einen Einsatz von Tiotropium basieren auf dem Ziel, die ICS-Dosis aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils möglichst niedrig zu halten.

In Stufe 5 werden ausschließlich Kombinationstherapien mit hochdosierten ICS genannt. Empfohlen wird zunächst ein Therapieversuch mit hochdosierten ICS mit einem LABA und/oder (off-label) LTRA in Kombination. Falls dies nicht schon in Stufe 4 erfolgt ist, kann außerdem ein Therapieversuch mit Tiotropium unternommen werden.

Die in der neuen Auflage der NVL neu beschriebene Stufe 6 bildet die höchstmögliche Therapieeskalation für Kinder und Jugendliche. Für Patienten, die dafür in Frage kommen, kann eine zusätzliche Therapie mit Anti-IgE-Antikörpern versucht werden. Als nachrangige Alternative in begründeten Fällen kann außerdem eine Therapie mit OCS erwogen werden. Die Langzeittherapie mit OCS wird bei Kindern und Jugendlichen jedoch aufgrund der Gefahr schwerer, dauerhafter Nebenwirkungen nicht empfohlen.



**Stufe 4:** Überweisung zum pädiatrischen Pneumologen

**Stufe 5:** Überweisung zum pädiatrischen Pneumologen, Vorstellung in kinderpneumologischem Zentrum

**Stufe 6:** Vorstellung bei einem in der Versorgung mit schwerem Asthma erfahrenen pädiatrischen Pneumologen, Vorstellung in kinderpneumologischem Zentrum

\*aus der Gruppe der LAMA ist Tiotropium und aus der Gruppe der Anti-IgE-Antikörper ist Omalizumab für die Behandlung des Asthmas zugelassen (Stand: Sept. 2018)

Abbildung 4: Stufenschema zur medikamentösen Kontrolle von Asthmasymptomen bei Kindern und Jugendlichen von 6-17 Jahren gemäß NVL [3].

ICS: inhalative Kortikosteroide; IgE: Immunglobulin E; IL-5: Interleukin 5; LABA: Langwirksame Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika; LAMA: Langwirksame Anticholinergika; LTRA: Leukotrienrezeptor Antagonist; OCS: systemische (orale) Kortikosteroide; SABA: Kurzwirksame Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika

Mepolizumab wurde erst im August 2018 für Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren in einem zentralen Zulassungsverfahren zugelassen. Derzeit liegt noch keine Einschätzung für den Einsatz von Mepolizumab bei Kindern und Jugendlichen durch die Leitliniengruppe vor.

### ***Asthmakontrolle***

Bei einer Mehrzahl der Patienten mit leichtem oder mittelschwer ausgeprägtem Asthma kann die Erkrankung durch Bedarfstherapie mit SABA oder die zusätzliche Verordnung von niedrigdosierten ICS und ggf. LABA als Erhaltungstherapie gut kontrolliert werden. Häuft sich das Auftreten von Symptomen und damit die Notwendigkeit Bedarfstherapie einzusetzen bei erwachsenen Patienten auf mehr als zwei Mal pro Woche und erfährt der Patient Aktivitätseinschränkungen oder nächtliches Erwachen aufgrund der Erkrankung, wird von teilweise kontrolliertem, bzw. unkontrolliertem Asthma gesprochen und die Therapie sollte vom behandelnden Arzt angepasst werden. Bei Kindern und Jugendlichen wird in der NVL empfohlen, jegliches Vorhandensein von Symptomen tagsüber, bzw. jeglichen Einsatz der Bedarfsmedikation, bereits als Verminderung der Asthmakontrolle anzusehen [3]. Liegt bei einem Patienten ein unkontrolliertes Asthma vor, wird die Behandlung entsprechend der Therapiestufen intensiviert. Bei Patienten, deren Asthma auf einer bestimmten Stufe kontrolliert ist, kann ein Versuch unternommen werden die Stufentherapie abzusenken.

Etwa 5-10% der Patienten bleiben jedoch trotz intensiver Behandlung dauerhaft unkontrolliert [34, 47, 48]. Bei höchstmöglicher Therapie treten bei diesen Patienten Symptome wie Atemstörungen, Luftnot und plötzliche Exazerbationen auf. Diese Symptome sind häufig nicht zufriedenstellend mit der Bedarfstherapie behandelbar, sodass vermehrt OCS als kurzzeitige Therapie in hoher Dosis eingesetzt werden müssen. Bei einem Teil dieser schwerkranken Patienten ist sogar eine dauerhafte Einnahme von OCS notwendig, um die Erkrankung kontrollieren zu können [1, 49]. Durch die häufig sehr plötzlich auftretenden Symptome kommt es bei Fortschreiten der Erkrankung zu vermehrten Aufenthalten in der Notfallaufnahme oder zu Hospitalisierungen [50]. Die Patienten haben einen enormen Leidensdruck und nicht selten entwickelt sich parallel eine psychische Komponente, wie innere Unruhe, Angstzustände oder Depressionen [51, 52]. Neben dem Risiko von schweren Nebenwirkungen durch die OCS-Einnahme wie z.B. Osteoporose, können sichtbare arzneimittelassoziierte Nebenwirkungen wie z.B. eine Gewichtszunahme oder die Entwicklung eines Cushing-Syndroms (z.B. Vollmondgesicht) zu einer hohen emotionalen Belastung der Patienten führen [40]. Bei Patienten, die unter schwerem unzureichend kontrolliertem Asthma leiden, muss außerdem, im Vergleich zu Patienten mit kontrolliertem schwerem Asthma, mit einem stark erhöhten allgemeinen Sterberisiko gerechnet werden [53].

### ***Krankheitsschweregrade***

Die Einteilung der Erkrankung nach Schweregrad wird in den Leitlinien unterschiedlich gehandhabt. In der GINA-Leitlinie werden Patienten, die über mehrere Monate stabil eine bestimmte Therapie erhalten haben, in drei Schweregrade eingeteilt. Bei Patienten, die bei einer Therapie der Stufen 1 und 2 kontrolliert werden können, wird die Erkrankung als leichtes Asthma bezeichnet. Mittelschweres Asthma kann mit Therapieoptionen der Stufe 3 kontrolliert

werden. Zum Kontrollerhalt des schweren Asthmas sind Therapieoptionen der Stufen 4 und 5 notwendig. Die Patienten, die trotz höchstmöglicher Therapie unkontrolliert verbleiben, werden als Patienten mit dauerhaft unzureichend kontrolliertem schwerem Asthma bezeichnet.

In der NVL wird lediglich eine Definition für schweres Asthma genannt und auf eine Schweregradeinteilung des gesamten Stufenschemas verzichtet. Demnach haben Patienten mit schwerem Asthma die höchstmögliche Therapieeskalation erreicht. Dies umfasst die Therapie mit hochdosierten ICS und mindestens einem weiteren Langzeitmedikament oder OCS als Erhaltungstherapie für mind. 6 Monate. Die Patienten weisen trotz dieser Therapie eine Atemwegsobstruktion, häufige und schwere Exazerbationen und nicht gut zu kontrollierendes Asthma auf [3].

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Zielpopulation des vorliegenden Dossiers sind Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.

Art und Größe der Zielpopulation werden in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 hergeleitet.

#### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Das Ziel einer Asthmatherapie ist das Erreichen bzw. der Erhalt einer guten Asthmakontrolle. Dazu gehört die Reduktion von Exazerbationen, die Verbesserung der Lungenfunktion, die Steigerung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und eine Senkung des OCS-Gebrauchs zur Reduktion arzneimittelassoziierter Nebenwirkungen [1, 3].

Trotz der bisher zur Verfügung stehenden Therapiealternativen werden bei einem Großteil der Asthmapatienten dennoch hohe Exazerbationsraten, eine schlechte Lungenfunktion, verminderte Lebensqualität, wie z.B. häufiges nächtliches Erwachen, oder Einschränkungen in den täglichen Aktivitäten sowie der Bedarf an OCS beobachtet. Bei diesen Patienten kann die Erkrankung demnach nur unzureichend kontrolliert werden. Häufig müssen erhebliche arzneimittelassozierte Nebenwirkungen in Kauf genommen werden. Bei unkontrolliertem Asthma wird die Therapie entsprechend der in den Leitlinien beschriebenen Eskalationsstufen angepasst. Dupilumab ist geeignet für Patienten, die trotz einer Therapie mit hochdosierten ICS und einem weiteren Langzeitmedikament unkontrolliertes Asthma aufweisen. Daher werden

im Folgenden die Limitationen der Therapien beschrieben, die für die Behandlung dieser Patienten ebenfalls in Frage kommen.

### **Limitation der Therapie mit Tiotropium**

Das Mittel der Wahl bei der medikamentösen Behandlung von Asthma ist ein anti-inflammatorisch-wirkendes ICS. Zunächst nur in niedriger Dosierung eingesetzt, kann die ICS-Dosis bei Bedarf erhöht oder im nächsten Schritt mit LABA kombiniert werden. Wenn die Erhaltungstherapie mit mitteldosierten bzw. mittel- bis hochdosierten ICS und LABA ausgeschöpft ist, soll laut GINA-Leitlinie und NVL ein Therapieversuch mit Tiotropium angestrebt werden [3]. Tiotropium besitzt eine hauptsächlich bronchodilatatorische Wirkung und führt bei einem Teil der Patienten zu einer symptomatischen Verbesserung. Für einen Großteil der schwer erkrankten Patienten ist die Behandlung mit Tiotropium jedoch nicht ausreichend, um eine angemessene Asthmakontrolle zu erreichen [54-57]. Bei diesen Patienten sind die Erkrankung und damit die Zerstörung der Gewebsstruktur der Lunge häufig schon so weit fortgeschritten, dass ein weiteres bronchodilatatorisches Medikament keine ausreichende, zusätzliche Wirkung zeigt. In diesen Fällen muss eine Intensivierung der anti-inflammatorischen Therapie, z.B. durch Antikörper oder OCS, angestrebt werden.

### **Limitationen der Therapie mit bisher zugelassenen Biologika**

Eine weitere Behandlungsoption in Stufe 5 ist der Einsatz von spezifischer Antikörpertherapie. Derzeit stehen vier Antikörper im Anwendungsgebiet für bestimmte Teilpopulationen zur Verfügung.

Omalizumab wird als Anti-IgE-Antikörper bei allergischem Asthma eingesetzt. Durch Anti-IgE-Therapie kann die Anzahl von Exazerbationen verringert werden. Allerdings wurde in einer systematischen Übersicht gezeigt, dass die Ergebnisse bezüglich der Lungenfunktion in verschiedenen Studien heterogen ausfallen und durch die unterschiedlichen verwendeten Studienbedingungen zudem kaum vergleichbar sind [58].

Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab sind Antikörper, die in den IL-5-Signalweg eingreifen und bei eosinophilem Asthma eingesetzt werden können. In einem systematischen Review wurden die Ergebnisse der Behandlung mit verschiedenen Anti-IL-5-Therapien verglichen. Dabei wurde gezeigt, dass die Exazerbationsrate durch die Behandlung mit Anti-IL-5-Antikörpern halbiert werden kann. Bei der Lungenfunktion zeigte sich eine geringe, statistisch signifikante, Verbesserung. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde durch die Anti-IL-5 Behandlung verbessert, jedoch liegt diese Verbesserung unterhalb eines für Patienten relevanten Bereichs [59].

Die Anti-IL-5(R)- und Anti-IgE-Therapie zielen jeweils auf einen speziellen Teilbereich der Typ-2-vermittelten Immunreaktion ab (vgl. Abbildung 1). Zur Beurteilung, ob einer der beiden Antikörper-Therapieansätze geeignet sein könnte, werden Biomarker herangezogen. Wenn die Zahl der Eosinophilen im Serum eine bestimmte Grenze überschreitet, kann die Anwendung von Anti-IL-5- bzw. Anti-IL-5-Rezeptor-Antikörpern in Frage kommen. Bei Anti-IgE-

Therapie müssen nicht nur der IgE-Gesamtserumspiegel, sondern auch noch weitere Faktoren berücksichtigt werden, die im Therapiehinweis des G-BA zu Omalizumab benannt sind [60]. Eine Typ-2-Inflammation kann sich neben den oben genannten Biomarkern auch in einem erhöhten Messwert des fraktionierten, exhalierten Stickstoffmonoxid (FeNO) widerspiegeln. Der FeNO-Wert spielt jedoch in der Beurteilung zur Eignung für eine Anti-IgE- oder Anti-IL-5(R)-Therapie keine Rolle. Demnach sind nicht alle Patienten mit unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation für eine Antikörpertherapie mit den bisher zugelassenen Biologika geeignet. Ergebnisse der IDEAL-Studie zeigen, dass ca. 53-67% der Patienten mit schwerem Asthma nicht für eine Therapie mit Omalizumab, Mepolizumab oder Reslizumab in Frage kommen [61]. Für diese Patienten besteht nach wie vor ein hoher therapeutischer Bedarf.

Da für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen lediglich Omalizumab und erst seit Kurzem Mepolizumab zugelassen sind, stehen in dieser Altersgruppe deutlich weniger Optionen für eine Antikörpertherapie zur Verfügung.

### **Limitationen der Erhaltungstherapie mit OCS**

Aufgrund der potenziell schwerwiegenden und kumulativen Nebenwirkungen, werden OCS lediglich als letzte Therapieoption der Erhaltungstherapie bei Patienten eingesetzt, die ein dauerhaft unkontrolliertes Asthma aufweisen [1, 3]. Durch kontinuierliche Einnahme von OCS kann eine gute Systemkontrolle erwirkt werden, allerdings steigt das arzneimittelassoziierte Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen deutlich an. Aktuelle Untersuchungen bei Patienten mit Asthma weisen darauf hin, dass jede Einnahme von OCS, unabhängig von Dauer und Dosis, zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen führt [62]. Bereits eine kurzzeitige Behandlung mit OCS erhöht das Risiko der Patienten an einer Sepsis zu erkranken, einen venösen Thromboembolismus oder eine Fraktur zu erleiden deutlich [63]. Daher gilt es, die Einnahme von OCS möglichst zu vermeiden.

Wenn eine Therapie mit OCS erforderlich ist, sollte die Dosis so niedrig wie möglich gehalten werden, da das Ausmaß der Nebenwirkungen mit steigender Dosis und Dauer der Therapie ebenfalls ansteigt [3] [63]. Zu den bekannten Nebenwirkungen einer häufigen OCS-Einnahme zählen unter anderem Knochenentkalkung (Osteoporose), Störungen des Mineralhaushalts, erhöhtes Risiko für grauen oder grünen Star (Katarakte), Pneumonien, Gewichtszunahme, Anstieg des Blutzuckerspiegels (erhöhtes Risiko für Diabetes), Hypercholesterinämie und Hypertriglycerinämie, Muskelerkrankungen und Gewebeschwund der Haut (dünne Haut) sowie das Cushing Syndrom (typische Symptome u.a. Stammfettsucht, Vollmondgesicht, Plethora) [50]. Asthmapatienten, die auf OCS angewiesen sind haben außerdem ein deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskulären Erkrankungen [64]. Patienten, die OCS über lange Zeit einnehmen, sind auch oft emotional labil, entwickeln Angstzustände, Schlafstörungen und Depressionen [40, 65, 66].

Bei Kindern und Jugendlichen kommen zusätzlich zu den o.g. Nebenwirkungen außerdem mögliche Wachstumsverzögerungen und Entwicklungsstörungen hinzu [67]. Die Gefahr schwerer Nebenwirkungen hat zur Folge, dass insbesondere bei Kindern und Jugendlichen OCS

lediglich in begründeten Ausnahmefällen und nach Abwägen des Nutzen-Risiko-Verhältnisses in niedrigst-wirksamer Dosis angewendet werden sollen.

### **Dupilumab adressiert den therapeutischen Bedarf für Patienten mit schwerem Asthma**

Für die Zielpopulation ergibt sich ein ganz erheblicher, bisher ungedeckter therapeutischer Bedarf für eine hochwirksame und zielgerichtete Therapie, die das Risiko von Exazerbationen verringert, die Lungenfunktion verbessert und es den Patienten ermöglicht, die Dosis der mit starken Nebenwirkungen behafteten OCS-Therapie zu verringern oder diese ganz abzusetzen.

Für Patienten, die nicht ausreichend auf verfügbare Arzneimittel ansprechen, die für eine Therapie aufgrund der Ausprägung der Erkrankung nicht in Frage kommen oder diese aufgrund von Unverträglichkeiten nicht anwenden können, stehen zudem derzeit keinerlei weitere zugelassene Therapieoptionen mehr zur Verfügung.

Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen sollen Kortikosteroide möglichst vermieden oder in niedrigst-wirksamer Dosis verabreicht werden, um die Gefahr von Nebenwirkungen zu reduzieren.

Mit der Zulassung des vollhumanen Antikörpers Dupilumab im Anwendungsgebiet schweres Asthma werden die bisherigen Therapiemöglichkeiten durch einen Wirkstoff ergänzt, der den therapeutischen Bedarf dieser schwer zu behandelnden Population adressiert. Patienten mit schwerem Asthma haben meist eine sehr geringe Lungenfunktion ( $< 60\%$  vorhergesagter Pre-Bronchodilatator FEV<sub>1</sub>), die mit einem stark erhöhten Sterberisiko assoziiert ist [68, 69]. Dupilumab ist die derzeit einzige verfügbare Antikörpertherapie, bei der die Lungenfunktion bei Patienten mit OCS-abhängigem Asthma signifikant gesteigert werden kann. Der Einsatz von Dupilumab führt außerdem zu einer signifikant reduzierten Exazerbationsrate und einer erhöhten Lebensqualität. Außerdem konnte durch die Therapie mit Dupilumab bei Patienten, die dauerhaft OCS einnehmen müssen, die OCS-Dosis signifikant gesenkt werden. Bei einem wesentlichen Teil der Patienten konnte durch Dupilumab vollständig auf die OCS-Einnahme verzichtet werden. Dadurch kann das durch Kortikosteroideinnahme verursachte Risiko von langfristigen, schwerwiegenden Nebenwirkungen deutlich reduziert werden.

### **Zusammenfassung**

Trotz diverser Therapieoptionen ist bei einem Teil der Asthmapatienten mit Typ-2-Inflammation bislang kein dauerhaft zufriedenstellender Therapieerfolg zu erreichen. Gerade bei Patienten mit schwerem Asthma ist darauf zu achten, dass OCS nur kurzzeitig und in der niedrigst-wirksamen Dosis eingesetzt werden sollten, um die Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten. Es sollte nach wie vor eine Reduktion von OCS im Behandlungsalltag dieser Patientengruppe angestrebt werden. Außerdem ist insbesondere bei Patienten, bei denen trotz des dauerhaften Einsatzes von OCS keine zufriedenstellende Linderung der Symptomatik erreicht wird, sowie bei Patienten, die für eine systemische Therapie mit den bisher verfügbaren Antikörpern nicht in Frage kommen oder eine Therapie keine ausreichende Wirkung zeigt, der medizinische Bedarf hoch. Der Leidensdruck der Patienten ist aufgrund der klinischen

Symptomatik, der Chronizität der Erkrankung und der durch die Krankheit verursachten Einschränkungen groß. Häufig ist eine dauerhafte Behandlung über Jahre und Jahrzehnte hinweg notwendig. Dabei besteht in vielen Fällen keine Aussicht auf Besserung; im Gegenteil häufen sich über diesen langen Zeitraum aufgrund der dauerhaften Systemtherapie die arzneimittelassoziierten Nebenwirkungen und erhöhen so zusätzlich die Krankheitslast.

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### **Prävalenz und Inzidenz von Asthma**

Die aktuellsten epidemiologischen Studien in Deutschland, mithilfe derer eine Aussage zur Häufigkeit von Asthma getroffen werden kann, stammen vom Robert-Koch Institut (RKI) sowie vom Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland (Zi).

Das RKI als Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) ist die zentrale Einrichtung der Bundesrepublik Deutschland auf dem Gebiet der Krankheitsüberwachung. Zentraler Bestandteil des Gesundheitsmonitorings am RKI sind die drei Gesundheitsstudien:

- Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS)
- Gesundheit in Deutschland aktuell (GEDA)
- Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS)

Der Versorgungsatlas des Zi enthält Informationen zur medizinischen Versorgung in Deutschland. In der systematischen Aufarbeitung werden vertragsärztliche Abrechnungsdaten analysiert.

Tabelle 3-1: Übersicht über die relevanten Studien zur Prävalenz von Asthma in Deutschland.

Quelle	Studienort	Studienpopulation	Methoden der Datenerhebung	Studienzeitraum	Alter	12-Monats Prävalenz [95% KI]
<b>RKI</b>						
GEDA 2014/2015-EHIS [38]	Deutschland	n= 22.671*	Befragungen	November 2014- Juli 2015	≥ 18 Jahre	6,2% [5,8 – 6,7]
DEGS1-Studie [70]	Deutschland	n= 7.988	Befragungen und medizinische Untersuchungen	2008 - 2011	≥ 18 Jahre	5,0% [4,4 – 5,6]
KiGGS Studie; Welle 2 [71, 72]	Deutschland	n= 14.719*	Befragungen und medizinische Untersuchungen	2014 – 2018	0-17 Jahre	3,5% [3,1 – 4,0]
					davon:	
					11-13 Jahre	5,1% [4,0 – 6,5]
					14-17 Jahre	4,2% [3,4 – 5,1]
<b>Zi</b>						
Versorgungs atlas [73]	Deutschland	2016: n=70.416.019	Auswertung bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungssowie Arzneiverordnungsdaten	2009-2016	keine Einschränkung	rohe Prävalenz 5,73% [5,72; 5,73]  altersstandardisierte Prävalenz** 5,76%
* Teilnehmer mit vorliegenden Angaben zu Asthma. ** Als Standardpopulation wurde die Bevölkerung des Jahres 2015 herangezogen (www.destatis.de).						

Die aktuellste derzeit verfügbare Studie zur Prävalenz von Asthma bei Erwachsenen des RKI ist die GEDA 2014/2015-EHIS Studie, die 2017 veröffentlicht wurde. Im Zuge der Erhebung der GEDA 2014/2015 wurde erstmals vollständig der Fragebogen des „European Health Interview Survey“ (EHIS, Wave 2) integriert, um eine Harmonisierung auf Europäischer Ebene zu ermöglichen [38]. An der Studie nahmen 24.016 Personen in Deutschland teil, deren Gesundheitszustand über einen schriftlich oder online ausgefüllten Fragebogen erfasst wurde. Die darin gestellte Frage „Hatten Sie in den letzten 12 Monaten eine der folgenden Krankheiten oder Beschwerden?“, konnte in einer nachfolgenden Liste mit „Asthma, einschließlich allergischem Asthma“ beantwortet werden. Dabei gaben 6,3% der Befragten an, von Asthma

betroffen zu sein. Von der Analyse der Prävalenz für Asthma wurden insgesamt 1.345 Teilnehmer aufgrund fehlender Angaben ausgeschlossen [38, 74].

Des Weiteren ist die DEGS1 Studie verfügbar, die 2013 veröffentlicht wurde [70]. In der DEGS1 Studie wurden im Zeitraum zwischen 2008 und 2011 Befragungen innerhalb eines standardisierten, computergestützten ärztlichen Interviews (CAPI) unter anderem die ärztliche Diagnose Asthma erfragt. Die Erhebung berücksichtigt medizinische Untersuchungen und Laboranalysen, was validere Messungen und bessere Häufigkeitsschätzungen für Krankheiten ermöglicht. In der DEGS1-Studie wurde eine Prävalenz von 5% für Asthma ermittelt.

In der 2018 publizierten Analyse des Zi zur Diagnoseprävalenz und -inzidenz von Asthma wurden bundesweitete vertragsärztliche Abrechnungsdaten ausgewertet. Für insgesamt 70.416.019 Versicherte lagen Daten für das Jahr 2016 vor. Grundlage der Prävalenzberechnung war die zweimalige Diagnose nach ICD-10-Klassifikation (Code J45.-, „Asthma bronchiale“) in zwei unterschiedlichen Quartalen eines Kalenderjahres. Für das Jahr 2016 ergab sich so eine rohe Prävalenz von 5,73%. Bei Altersstandardisierung der rohen Prävalenz nach der Bevölkerung des Jahres 2015 laut Statistischem Bundesamt ergab sich eine standardisierte Prävalenz von 5,76%.

In den KiGGS Studien des RKI werden Prävalenzdaten zur gesundheitlichen Situation der in Deutschland lebenden Kinder und Jugendlichen erhoben. Die KiGGS-Basiserhebung von 2003 bis 2006 umfasste Befragungen, Untersuchungen und Laboranalysen von Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren. In der Welle 1-Erhebung von 2009 bis 2012 wurden die ehemaligen Teilnehmer, die inzwischen 6 bis 24 Jahre alt waren, als geschlossene Kohorte weitergeführt und mithilfe von telefonischen Interviews befragt. Für die Kinder von 0 bis 6 Jahren wurde eine neue Querschnittsprobe hinzugefügt. In der Welle 2-Erhebung von 2014 bis 2018 folgte das zweite Follow-Up der ursprünglichen KiGGS-Kohorte. Die mittlerweile 10-29-jährigen Teilnehmer wurden in Interviews befragt und teilweise ärztlich untersucht. Zusätzlich wurde parallel dazu eine zweite, national repräsentative Querschnittsstudie mit Kindern und Jugendlichen von 0 bis 17 Jahren durchgeführt [71, 75].

Die für das vorliegende Dossier relevanten Altersgruppen sind die 11 bis 13-jährigen, für die eine Prävalenz von 5,1% berichtet wird, sowie die 14 bis 17-jährigen, für die eine Prävalenz von 4,2% berichtet wird.

### *Zusammenfassung*

Während in der DEGS1-Studie objektive Mess- und Untersuchungswerte erhoben und Analysen über den Lebensverlauf hinweg vorgenommen werden, liegt der Schwerpunkt von GEDA in der Bereitstellung aktueller Gesundheitsindikatoren, der Möglichkeit der Regionalisierung der Daten und der Erstellung von Zeitreihenanalysen. Die Befragung der Patienten ohne den klinischen Befund einzubeziehen, führt zu einer höheren Unsicherheit und möglichen Überschätzung der Zielpopulation. Aus diesem Grund wird im vorliegenden Dossier eine Spanne der in der DEGS1-Studie ermittelten Prävalenz von 5% und der im Versorgungsatlas des Zi ermittelten und standardisierten Prävalenz von 5,76% dargestellt

(Prävalenz: **5,0 – 5,76%**; Mittelwert: **5,38%**). Auch in vergangenen Verfahren wurde die DEGS1-Studie herangezogen und sowohl vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), als auch vom G-BA als valide Quelle anerkannt [76, 77].

Bei jugendlichen Patienten werden die Prävalenzangaben der KiGGS Welle 2-Studie herangezogen. Da davon auszugehen ist, dass ein Großteil der Patienten innerhalb der hier relevanten Altersgruppen bereits an der Basiserhebung teilnahm, ist die Diagnose nicht ausschließlich auf eine Selbsteinschätzung der Patienten zurückzuführen. Die KiGGS Welle 2 Studie stellt damit eine valide Quelle für die Prävalenz von Asthma bei Jugendlichen dar. Entsprechend wird im Folgenden für 12 und 13 Jahre alte Patienten eine Prävalenz von **5,1%** dargestellt. Für Patienten im Alter von 14-17 Jahren, eine Prävalenz von **4,2%**. Da bei jugendlichen Patienten lediglich eine Quelle zur Prävalenz vorliegt, wird der dadurch entstehenden Unsicherheit mit einer Spanne von  $\pm 10\%$  Rechnung getragen.

#### ***Angaben zu alters- und geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Prävalenz von Asthma***

Sowohl in der DEGS1-Studie als auch im Versorgungsatlas wird ein häufigeres Auftreten von Asthma bei erwachsenen Frauen berichtet. Laut DEGS1-Studie sind demnach Frauen mit einer Prävalenz von 6,3% öfter betroffen als Männer mit einer Prävalenz von 3,7% [70]. Vergleichbare geschlechtsspezifische Unterschiede werden auch in europaweiten oder internationalen Studien beobachtet [78, 79].

Bei Kindern und Jugendlichen wird ebenfalls ein geschlechtsspezifischer Unterschied bei Asthma beobachtet. Im Gegensatz zu den Erwachsenen wird hier jedoch bei Jungen häufiger ein Asthma diagnostiziert als bei Mädchen (für 0-17-jährige Jungen beträgt die Prävalenz 4,4%, bei 0-17-jährigen Mädchen beträgt die Prävalenz 2,6%) [71].

Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen wird im Versorgungsatlas des Zi ebenfalls ein geschlechtsspezifischer Unterschied festgestellt, der eine höhere Prävalenz bei Jungen gegenüber Mädchen, sowie eine höhere Prävalenz von erwachsenen Frauen gegenüber erwachsenen Männern zeigt. Zwischen dem 18. und 35. Lebensjahr liegen minimale Unterschiede zwischen den Geschlechtern vor [70].

Das Geschlecht hat demnach einen Einfluss auf die Prävalenz von Asthma, jedoch hat dies keine Auswirkungen auf die Bestimmung der Zielpopulation, da in den nationalen und internationalen Leitlinien keine geschlechtsspezifischen Therapieempfehlungen ausgesprochen werden.

Auch altersspezifische Unterschiede werden beobachtet. Die Prävalenz bei Jugendlichen ist in der Altersgruppe von 11-13 Jahren mit 5,1% am Höchsten und dort etwa auf dem gleichen Niveau, wie bei der Altersgruppe ab 18 Jahren. Bei Jugendlichen im Alter von 14-17 Jahren liegt die Prävalenz mit 4,2% entsprechend etwas niedriger. Den altersabhängigen Unterschieden wird durch die getrennte Betrachtung der Prävalenz von 12-13-jährigen Patienten, 14-17-jährigen Patienten und Patienten ab 18 Jahren Rechnung getragen [71, 72].

## **Prävalenz und Inzidenz von schwerem Asthma**

Schätzungen zur Prävalenz innerhalb der verschiedenen Schweregrade und Therapiestufen von Asthma sind nur begrenzt vorhanden und weisen teilweise große Unterschiede auf. Die ERS/ATS-Leitlinie nennt einen Anteil von ca. 5-10% an schweren Asthmatikern innerhalb der Asthmapatienten [34]. Die Einschätzung der ERS/ATS wurde im Dossier zu Mepolizumab dargestellt und vom G-BA anerkannt [34].

In dem abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren zu Reslizumab wurde in Modul 3 eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um den Anteil von Patienten mit schwerem Asthma zu identifizieren [80]. Die Recherche vom 07.11.2016 ergab insgesamt sechs Treffer mit relevanten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz von „schwerem Asthma“ bzw. „schwerem Asthma mit erhöhten Eosinophilenwerten“. Da im vorliegenden Dossier nicht nur Patienten mit erhöhten Eosinophilenwerten, sondern auch mit erhöhtem FeNO betrachtet werden, werden Publikationen, die ausschließlich auf „erhöhte Eosinophile“ einschränken, nicht weiter betrachtet. Für das vorliegende Dossier wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt, um zusätzlich relevante aktuelle Publikationen im Anwendungsgebiet zu identifizieren (Beschreibung der Suche in Abschnitt 3.2.6). Dabei ergab sich kein zusätzlicher Treffer mit relevanten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz von schwerem Asthma in Deutschland. Die folgende Tabelle 3-2 fasst die relevante Literatur zusammen.

Tabelle 3-2: Übersicht über die relevanten Studien zur Prävalenz von schwerem Asthma

Quelle	Studienort	Studienpopulation	Methoden der Datenerhebung	Studienzeitraum	Alter	Prävalenz von schwerem Asthma <sup>a</sup>	Weitere Angaben
Barros et al. 2015 [81]	Portugal	n= 32.644	Analyse mithilfe eines Fragebogens	2005 bis 2006	≥ 20 Jahre	12-Monats Prävalenz 1,4%	12-Monats-Inzidenz 0,2%
Kauppi et al. 2015 [82]	Finnland	<b>5 bis 75 Jahre</b> 2001: n= 1.933 2010: n=655 <b>18 bis 75 Jahre</b> 2001: n= 1.673 2010: n=655	Selbsteinschätzung der Patienten	2001 bis 2010	5-75 Jahre	Punktprävalenz bei Erwachsenen 2001: 27% 2010: 4%	keine Angaben zur Inzidenz
Hekking et al. 2014 [83]	Niederlande	n= 2.312	Analyse mithilfe eines Fragebogens	2011	18-79 Jahre	Prävalenz: 17,4%	keine Angaben zur Inzidenz
von Bülow et al. 2014 [84]	Dänemark	n= 61.583	Angaben aus einer Datenbank für die Erfassung von Arzneimittelverschreibungen	2010	18- 44 Jahre	12-Monats Prävalenz 8,1%	hiervon unkontrolliert <sup>b</sup> 19,6%
<sup>a</sup> innerhalb aller Asthmapatienten <sup>b</sup> definiert durch ≥ 1 Exazerbation							

Die Daten der Studien Barros et al. (2015), Kauppi et al. (2015) und Hekking et al. (2014) stammen jeweils aus einer Befragung von Patienten und deren Selbsteinschätzung ihres Schweregrades und sind somit mit hohen Unsicherheiten belastet. In von Bülow et al. (2014) werden Arzneimittelverschreibungen zur Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung herangezogen, und eine Prävalenz von schwerem Asthma von 8,1% ermittelt. Da der Schweregrad mithilfe der Therapiestufen, also des medikamentösen Bedarfs eines Patienten, bestimmt wird, wird dieses Vorgehen prinzipiell als adäquat eingestuft.

Mithilfe einer Handsuche wurde außerdem mit dem Qualitätsbericht der „Nordrheinischen Gemeinsamen Einrichtung Disease-Management-Programme GbR“ eine weitere relevante Quelle ermittelt [85]. Dieser Bericht fasst die Daten zu den im Jahr 2017 im Rahmen des DMP in Deutschland betreuten Asthmapatienten zusammen. Insgesamt wurden 115.329 Patienten innerhalb des DMP betreut; davon sind 89,9% erwachsene Asthmapatienten und 10,1% Kinder und jugendliche Patienten. Anhand der angegebenen Verordnungshäufigkeiten kann eine

annähernde Schätzung der Patienten in den verschiedenen Therapiestufen unternommen werden.

OCS wird als Dauermedikation bei 3,0% der erwachsenen Patienten im DMP Asthma eingesetzt. Da die dauerhafte Therapie mit OCS die letzte Therapiealternative des Stufenschemas darstellt, ist davon auszugehen, dass diese Patienten alle an einer schweren Asthmaerkrankung leiden. Daher kann diese Zahl als Annäherung für die untere Spanne für schwere Asthmapatienten dienen.

Innerhalb der schweren Asthmapatienten, finden sich jedoch auch Patienten, die keine OCS-Dauertherapie erhalten. Im Verfahren zu Mepolizumab wurde von der Schiedsstelle bestimmt, dass der Anteil der Patienten mit schwerem Asthma, die „dauerhaft mit OCS behandelt werden“, 80% der schweren Asthmapatienten insgesamt darstellen, während 20% der Patienten mit schwerem Asthma keine OCS-Dauertherapie erhalten [86]. Im AMNOG-Report 2018 der Deutschen Angestellten-Krankenkasse (DAK) wird der entsprechende Versorgungsanteil der Patienten mit OCS-Dauertherapie auf 76%, und ohne OCS-Dauertherapie auf 24% beziffert und zeigt damit eine hohe Kongruenz mit den Zahlen des Schiedsspruches [87].

Die 3,0% der erwachsenen Patienten mit OCS-Dauertherapie entsprechen demnach lediglich 76% der schweren Asthmapatienten. Rechnet man den Anteil von 24% erwachsenen Patienten ohne OCS-Dauertherapie hinzu, errechnet sich somit ein Anteil von 3,9% schwerer Asthmapatienten innerhalb der gesamten Asthmapopulation (siehe Tabelle 3-3).

Für Kinder und Jugendliche unter OCS-Dauertherapie wird im DMP Asthma ein Anteil von 0,5% berichtet. In der Literatur konnten keine Angaben zum Verhältnis von jugendlichen Patienten mit schwerem Asthma unter OCS-Dauertherapie und ohne OCS-Dauertherapie identifiziert werden. Daher wird zur Bildung einer unteren Spanne das Verhältnis der erwachsenen Population (76% mit OCS-Dauertherapie vs. 24% ohne OCS-Dauertherapie) auf die Jugendlichen übertragen. Aufgrund der schweren Nebenwirkungen einer OCS-Therapie insbesondere bei Kindern und Jugendlichen ist davon auszugehen, dass eine OCS-Therapie erst nach Ausschluss aller anderen Therapiemöglichkeiten angewendet wird. Die NVL Leitlinie verweist deutlich auf die Gefahren einer Langzeittherapie mit OCS bei Kindern und Jugendlichen und empfiehlt den Einsatz nicht, außer die Asthmakontrolle ist trotz des kombinierten Einsatzes der verschiedenen Therapieoptionen unzureichend [3]. Der wahre Anteil der jugendlichen Patienten mit schwerem Asthma unter OCS-Dauertherapie liegt daher vermutlich deutlich niedriger als bei Erwachsenen. Durch das Übertragen des Verhältnisses der Erwachsenen (76% vs. 24%), wird der wahre Anteil der jugendlichen Patienten mit schwerem Asthma bei diesem Vorgehen daher vermutlich unterschätzt.

Tabelle 3-3: Übersicht zur Berechnung der unteren Spanne der Prävalenz von schwerem Asthma

	Patienten mit schwerem Asthma mit OCS-Dauertherapie	Patienten mit schwerem Asthma ohne OCS-Dauertherapie	Patienten mit schwerem Asthma insgesamt	Quelle
Verhältnis innerhalb der Patienten mit schwerem Asthma	76%	24%	100%	[87]
<b>Erwachsene</b>				
Anteil der Patienten an Asthmapatienten insgesamt	3,0%	0,9%*	3,9%*	[85]
<b>Jugendliche</b>				
Anteil der Patienten an Asthmapatienten insgesamt	0,5%	0,16%*	0,66%*	[85]
*eigene Berechnung				

### Zusammenfassung

Es existieren verschiedene Angaben für den Anteil der Patienten mit schwerem Asthma. Die Angaben variieren innerhalb der Studien jedoch stark. Dies liegt zum einen an den teilweise unterschiedlich umgesetzten Definitionen von schwerem Asthma oder von Asthma-Schweregraden, und zum anderen an der Art der Messung oder Erhebung. Die Ergebnisse der Studien sind daher nur eingeschränkt miteinander vergleichbar. Betrachtet man die relevanten Quellen, ergibt sich für Erwachsene eine untere Spanne von 3,9% und für Jugendliche eine untere Spanne von 0,66%. Die Angaben der Expertengruppe von ERS/ATS geben eine Schätzung von 5-10% an. Im Folgenden wird zur Bestimmung der Patienten mit schwerem Asthma bei Erwachsenen eine Spanne von **3,9 – 10%** (Mittelwert: 6,95%) der Asthmapatienten herangezogen. Bei Jugendlichen wird eine Spanne von **0,66 – 10%** (Mittelwert: 5,3%) betrachtet, wobei die untere Spanne vermutlich eine Unterschätzung, die obere Spanne eine Überschätzung darstellt. Diese Spanne deckt damit jedoch den Bereich der international berichteten Annahmen der Prävalenz von schwerem Asthma bei Jugendlichen ab (2,1% bei 12-Jährigen) [88].

### Prävalenz und Inzidenz von schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation

Als wesentliche Merkmale einer Typ-2-Inflammation gelten ein erhöhter Eosinophilenwert im Blut und/oder ein erhöhter FeNO-Wert [1, 5]. Die Häufigkeit des Vorliegens dieses Phänotyps wurde auf Basis von Daten des German Asthma Net e.V. (GAN) bestimmt. Das GAN ist ein gemeinnütziger Verein, der sich vorrangig mit schwerem Asthma bronchiale beschäftigt und im Dezember 2009 in Berlin gegründet wurde [89]. Das Register „schweres Asthma“ dient unter anderem der Erfassung und Phänotypisierung von Patienten mit schwerem Asthma, der Evaluation und Optimierung der Behandlung sowie der Identifizierung von Komorbiditäten.

Derzeit sind 72 Zentren, hauptsächlich aus Deutschland aber auch aus Österreich, Slowenien, der Tschechischen Republik und der Schweiz, an dem Register beteiligt, und es liegen Informationen zu 1056 Patienten mit schwerem Asthma vor. Die Aufnahme von Patienten in das Register geschieht vorwiegend durch Ärztinnen und Ärzte, die Patienten mit schwerem Asthma versorgen. Dabei können prinzipiell alle Patienten mit schwerem Asthma in das Register aufgenommen werden, ohne Selektion bestimmter Phänotypen. Die Daten, die im GAN zu Patienten mit schwerem Asthma vorliegen, sind demnach geeignet um eine Abschätzung der Population mit Typ-2-Phänotyp vorzunehmen.

In einer Datenanalyse vom 20.05.2019 wurden 736 Patienten identifiziert, bei denen Informationen zu den Eosinophilen im Blut, sowie zum FeNO-Wert vorlagen [90]. Bei insgesamt 550 Patienten mit schwerem Asthma wurde eine Eosinophilenzahl von  $\geq 150$  Zellen/ $\mu\text{l}$  und/oder ein FeNO von  $\geq 25$  ppb berichtet. Demensprechend lag der Anteil der Patienten, bei denen die Kriterien für eine Typ-2-Inflammation im Sinne der Zulassung Dupilumab zutrafen, bei 74,7%.

### *Zusammenfassung*

Das GAN-Register stellt eine valide Quelle zur Identifizierung von Patienten mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation dar. Im vorliegenden Dossier wird daher mit einem Anteil von 74,7% für Patienten mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, gerechnet.

### **Prävalenz und Inzidenz von unkontrolliertem, schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation**

Für die Herleitung des Anteils der Patienten mit unkontrolliertem Asthma liegen nur wenige Quellen vor. Im Qualitätsbericht des DMP Nordrhein [85] wird berichtet, dass bei ca. 11,3% der erwachsenen Patienten im vergangenen Jahr keine ausreichende Symptomkontrolle erreicht wurde (gute Symptomkontrolle: keine stationäre Aufnahme im vorhergehenden Quartal und Symptome nicht häufiger als zwei Mal pro Woche). In einer Studie zur Versorgungslage aus Patientensicht gaben jedoch 49,2% der Befragten an, unter unkontrolliertem Asthma zu leiden [91]. Beide Analysen schließen jedoch Patienten aller Therapiestufen ein und sind somit stark verzerrt. Von Bülow et al. (2014) berichtet, dass ca. 19,6% der schweren Asthmatiker im vergangenen Jahr mindestens eine Exazerbation erlitten und demnach als unkontrolliert eingestuft wurden [84].

Tabelle 3-4: Übersicht über die relevanten Studien zur Prävalenz von unkontrolliertem schwerem Asthma

Quelle	Studienort	Studienpopulation	Methoden der Datenerhebung	Alter	Studienzeitraum	Anteil der unkontrollierten Asthmapatienten
von Bülow et al. 2014	Dänemark	n=61.583	Angaben aus einer Datenbank für die Erfassung von Arzneimittelverschreibungen	18 – 44 Jahre	2010	innerhalb der schweren Asthmatiker unkontrolliert <sup>a</sup> 19,6%
<sup>a</sup> definiert durch $\geq 1$ Exazerbation im letzten Jahr						

Für jugendliche Asthmapatienten liegt keine geeignete Quelle zur Bestimmung der Asthmakontrolle vor. Daher werden für Jugendliche von 12 bis 17 Jahren die Angaben der erwachsenen Patienten übernommen.

### Zusammenfassung

Die einzige identifizierte Quelle, die eine Aussage zum Kontrollgrad bei schweren Asthmatikern zulässt, ist die Studie von Bülow et al. (2014). Diese wurde bereits im Verfahren zu Reslizumab zur Herleitung der Patienten mit unkontrolliertem schwerem Asthma herangezogen [80]. Dieses Vorgehen wurde von IQWiG und G-BA nicht beanstandet. Im vorliegenden Dossier wird daher von einem Anteil von 19,6% an unkontrollierten Patienten innerhalb der Patientenpopulation mit schwerem Asthma ausgegangen.

### Zusammenfassung der Prävalenz und Inzidenz von unkontrolliertem, schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation

Zur Abschätzung der Zielpopulation werden die Prävalenzen aus einer aktualisierenden, orientierenden Literaturrecherche aus den in bereits abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren verwendeten Quellen, sowie die Treffer aus einer Handsuche herangezogen. Die folgende Tabelle 3-5 stellt eine Übersicht über die im vorliegenden Dossier verwendeten Prävalenzen dar.

Tabelle 3-5: Zusammenfassung der Prävalenz

	Erwachsene ≥ 18 Jahre		Jugendliche 12 – 13 Jahre		Jugendliche 14 – 17 Jahre	
	Prävalenz	Quelle	Prävalenz	Quelle	Prävalenz	Quelle
<b>Asthma</b>	5,0% – 5,76%	DEGS1-Studie [70], Zi-Studie [73]	5,1% (± 10%)	KiGGS Welle 2 [71]	4,2% (± 10%)	KiGGS Welle 2 [71]
<b>Schweres Asthma</b>	3,9 – 10%	DMP Asthma [85] ERS/ATS [34] Greiner et al. 2018 [87]	0,66 – 10%	DMP Asthma [85] ERS/ATS [34] Greiner et al. 2018 [87]	0,66 – 10%	DMP Asthma [85] ERS/ATS [34] Greiner et al. 2018 [87]
<b>Schweres Asthma mit Typ-2-Inflammation</b>	74,7%	GAN-Register [90]	74,7%	GAN-Register [90]	74,7%	GAN-Register [90]
<b>Unkontrolliertes, schweres Asthma mit Typ-2-Inflammation</b>	19,6%	von Bülow et al. 2014 [84]	19,6%	von Bülow et al. 2014 [84]	19,6%	von Bülow et al. 2014 [84]

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die GEDA-Studien stellen eine gute Quelle zur Abschätzung der zeitlichen Entwicklung der Asthmaprävalenz dar, da in mittlerweile vier Veröffentlichungen Daten von 2009 bis 2015 eingingen. Im Gegensatz zu dem Trend einer Zunahme der Prävalenz in den Jahren von 2009 bis 2012, sind die Ergebnisse der GEDA 2014/2015-EHIS zur Prävalenz von Asthma konsistent mit den Ergebnissen aus dem Jahr 2012 (6,2% vs. 6,3%). Dies deutet auf eine Stagnation der Prävalenz in Deutschland hin (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Darstellung der zeitlichen Entwicklung der 12-Monats-Prävalenz bei Erwachsenen

<b>GEDA Studie</b>	<b>12-Monats-Prävalenz</b>
GEDA 2009	5,4%
GEDA 2010	5,3%
GEDA 2012	6,3%
GEDA 2014/2015-EHIS	6,2%
Quellen: [38, 92-94]	

Auch für die geschlechtsspezifischen Schätzungen ergeben sich im Gegensatz zu den bis 2012 beobachteten Daten konsistente Prävalenzen in der GEDA 2014/2015-EHIS-Studie (Frauen: 7,1% vs. 7,5%; Männer: 5,4% vs. 5,0%).

Der zuvor beobachtete Trend einer Zunahme der Asthmaprävalenz wurde mit der geografischen Verteilung, verschiedenen Lebensstilen und Umweltfaktoren in Verbindung gebracht. Die genauen Gründe bleiben jedoch unklar [94]. Eine Zunahme der Asthmaprävalenz wurde in den vergangenen Jahrzehnten auch in anderen Ländern beobachtet [95-100]. Es häufen sich jedoch auch Hinweise darauf, dass in Ländern mit hoher Prävalenz kein weiterer Anstieg stattfindet [96, 101-103].

Die DGSI-Studie, die 2013 publiziert wurde und Daten von 2008 bis 2011 enthält, berichtet eine 12-Monatsprävalenz von 5,0%. Im Vergleich zu der Vorgängerstudie BGS98 aus dem Jahr 1999 wird in der DGSI Studie eine Zunahme von Asthma bronchiale berichtet und bestätigt damit die Aussage der GEDA-Studien bis 2012. [70]. Da jedoch seit 2013 keine Nachfolgestudie der DEGS1-Studie durchgeführt wurde, kann aktuell nicht auf einen zeitlichen Trend geschlossen werden.

Tabelle 3-7: Darstellung der zeitlichen Entwicklung der 12-Monats-Prävalenz bei Jugendlichen

<b>KiGGS Studie</b>	<b>12-Monats-Prävalenz; % [95% KI]</b>		
	<b>11-13 Jahre</b>	<b>14-17 Jahre</b>	<b>0-17 Jahre</b>
Basiserhebung	4,4 [3,6–5,3]	3,9 [3,3–4,7]	3,0 [2,7–3,3]
Welle 1	5,0 [3,7–6,8]	4,5 [3,6–5,6]	4,1 [3,6–4,6]
Welle 2	5,1 [4,0-6,5]	4,2 [3,4-5,1]	3,5 [3,1-4,0]
Quellen: [71] [72] [104]			

Auch bei der zeitlichen Entwicklung der Prävalenz für Asthma bei Jugendlichen wird kein Anstieg der Prävalenz beobachtet. Die drei vorliegenden KiGGS Studien zeigen, dass die Prävalenz Schwankungen unterworfen ist, jedoch tendenziell weder zu- noch abnimmt.

Im Versorgungsatlas wurde bei Kindern und Jugendlichen ebenfalls keine zunehmende oder abnehmende Tendenz beobachtet [73]. Bei Erwachsenen wurde eine steigende Tendenz beobachtet. Die Autoren weisen jedoch darauf hin, dass sich daraus nicht ableiten lässt, inwiefern der Anstieg auf eine tatsächliche Zunahme der Erkrankungs- bzw. Versorgungslast oder auf strukturelle Effekte wie Veränderungen im Kodierverhalten von Ärzten zurückzuführen ist.

Die Entwicklung in den kommenden fünf Jahren in Deutschland ist nur schwer abzuschätzen. Die Ergebnisse der letzten Jahre deuten jedoch darauf hin, dass die Prävalenz sich auf einem in etwa gleichbleibenden Level befindet. Dies wird daher auch für die Prognose für die Entwicklung der Prävalenz von Asthma in den kommenden fünf Jahren angenommen und in Tabelle 3-8 dargestellt.

Tabelle 3-8: Bevölkerungsentwicklung und 5-Jahresprognose für die Prävalenz von Asthma in Deutschland

	<b>Prävalenz</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>
Bevölkerungsstärke Jugendliche (12-13 Jahre) <sup>a</sup>	<b>5,1%</b>	1,5 Mio.					
Asthmapatienten Jugendliche (12-13 Jahre) <sup>b</sup>		0,08 Mio.					
Bevölkerungsstärke Jugendliche (14-17 Jahre) <sup>a</sup>	<b>4,2%</b>	3,0 Mio.	3,1 Mio.				
Asthmapatienten Jugendliche (14-17 Jahre) <sup>b</sup>		0,13 Mio.					
Bevölkerungsstärke Erwachsene (≥ 18 Jahre) <sup>a</sup>	<b>5,38%</b>	69,5 Mio.	69,6 Mio.	69,7 Mio.	69,7 Mio.	69,7 Mio.	69,8 Mio.
Asthmapatienten Erwachsene (≥ 18 Jahre) <sup>b</sup>		3,74 Mio.	3,74 Mio.	3,75 Mio.	3,75 Mio.	3,75 Mio.	3,76 Mio.
<b>Bevölkerungsstärke Jugendliche und Erwachsene ab 12 Jahren</b>		<b>74,0 Mio.</b>	<b>74,1 Mio.</b>	<b>74,2 Mio.</b>	<b>74,2 Mio.</b>	<b>74,2 Mio.</b>	<b>74,4 Mio.</b>
<b>Asthmapatienten ab 12 Jahren</b>		<b>3,94 Mio.</b>	<b>3,95 Mio.</b>	<b>3,95 Mio.</b>	<b>3,95 Mio.</b>	<b>3,95 Mio.</b>	<b>3,96 Mio.</b>
a: Quelle: Prognose der Bevölkerungsentwicklung durch das Statistische Bundesamt (Destatis) in der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [105]							
b: Unter Annahme einer konstanten Prävalenz für die kommenden fünf Jahre wie in Tabelle 3-5 berichtet.							

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Dupilumab (DUPIXENT®)	39.628 20.019 – 61.873	<b>34.790</b> <b>17.565 – 54.331</b>

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

### Herleitung der Zielpopulation

#### Schritt 1: Patienten mit Asthma

##### Erwachsene

Die Prävalenz von erwachsenen Patienten mit Asthma in Deutschland wird mithilfe des Versorgungsatlas des Zi und der DEGS1-Studie bestimmt, da diese Studie verlässliche Daten liefert und vom G-BA in früheren Nutzenbewertungsverfahren anerkannt wurde [46, 70, 80]. Im Versorgungsatlas wird für Asthma eine Prävalenz von 5,76%, in der DEGS1-Studie wird eine Prävalenz von 5% berichtet. Dementsprechend ergibt sich eine Spanne von 5,0 bis 5,76% mit einer mittleren Prävalenz von 5,38%.

Das Statistische Bundesamt (Destatis) errechnet in der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für das Jahr 2019 eine deutsche Gesamtbevölkerung von 83,2 Mio. [105]. Die Größe der erwachsenen Bevölkerung  $\geq 18$  Jahre wird mit 69,5 Millionen angegeben.

Es ergibt sich ein Anteil von **3.739.100** erwachsenen Asthmapatienten innerhalb der deutschen Bevölkerung mit einer Spanne von **3.475.000** bis **4.003.200**.

### Jugendliche

Die Prävalenz von jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren wird mithilfe der KiGGS Studie bestimmt. In der Studie werden Prävalenzen für die Altersgruppen der 11- bis 13-Jährigen sowie der 14- bis 17-Jährigen getrennt berichtet. Für die 12- und 13-jährigen Patienten wird daher mit einer Prävalenz von 5,1%, für die 14- bis 17-Jährigen mit einer Prävalenz von 4,2% gerechnet.

Das Statistische Bundesamt gibt, mithilfe des Zensus 2011 für das Jahr 2019, die Größe der jugendlichen Bevölkerung von 12 bis 13 Jahren mit 1,5 Mio. an. Für die jugendliche Bevölkerung von 14 bis 17 Jahren wird eine Größe von 3,0 Mio. angegeben.

Aufgrund der limitierten Daten bei jugendlichen Patienten, wird eine Unsicherheitsspanne von  $\pm 10\%$  berücksichtigt. Damit errechnet sich ein Anteil von 76.500 mit einer Spanne von 68.850 bis 84.150 für die 12 bis 13-Jährigen und ein Anteil von 126.000 mit einer Spanne von 113.400 bis 138.600 für die 14 bis 17-Jährigen. Insgesamt ergibt sich daher für Jugendliche von 12 bis 17 Jahre ein Anteil von **202.500** mit einer Spanne von **182.250** bis **222.750**.

### Zusammenfassung

Insgesamt ergibt sich für Patienten mit Asthma ab 12 Jahren eine Population von **3.941.600** Patienten mit einer Spanne von **3.657.250** bis **4.225.950**.

### ***Schritt 2: Patienten mit schwerem Asthma***

Die Zielpopulation umfasst Patienten ab 12 Jahren mit schwerem Asthma.

### Erwachsene

Die Häufigkeit für schweres Asthma bei Erwachsenen wird in verschiedenen Publikationen mit hohen Schwankungen berichtet. Wie in Tabelle 3-5 dargestellt, wird hier die Spanne von 3,9% bis 10%, mit einem Mittelwert von 6,95% verwendet.

Bezogen auf die Anzahl der erwachsenen Patienten mit Asthma, ergibt sich damit eine Anzahl von **259.867** Patienten mit schwerem Asthma mit einer Spanne von **135.525** bis **400.320**.

### Jugendliche

Die Häufigkeit für schweres Asthma bei Jugendlichen wird in verschiedenen Publikationen mit hohen Schwankungen berichtet. Wie in Tabelle 3-5 dargestellt wird hier die Spanne von 0,66% bis 10% verwendet.

Bezogen auf die Anzahl der jugendlichen Patienten mit Asthma im Alter von 12 bis 17 Jahren, ergibt sich damit eine Anzahl von **10.793** Patienten mit schwerem Asthma mit einer Spanne von **1.203** bis **22.275**.

### Zusammenfassung

Insgesamt ergibt sich für Patienten mit schwerem Asthma ab 12 Jahren eine Population von **270.661** Patienten mit einer Spanne von **136.728** bis **422.595**.

### *Schritt 3: Patienten mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation*

Die Zielpopulation umfasst Patienten mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, charakterisiert durch hohe Eosinophilen- und/oder hohe FeNO-Werte. Im GAN-Register konnte unter den Patienten mit schwerem Asthma ein Anteil von 74,7% von Patienten mit Typ-2-Inflammation, charakterisiert durch hohe Eosinophilen- und/oder hohe FeNO-Werte, identifiziert werden.

### Erwachsene

Bezogen auf die Anzahl der erwachsenen Patienten mit schwerem Asthma, ergibt sich eine Anzahl von **194.121** Patienten mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation mit einer Spanne von **101.237** bis **299.039**.

### Jugendliche

Bezogen auf die Anzahl der jugendlichen Patienten von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma ergibt sich eine Anzahl von **8.063** Patienten mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation mit einer Spanne von **899** bis **16.639**.

### Zusammenfassung

Demnach ergibt sich eine Anzahl von Patienten ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation von **202.184** mit einer Spanne von **102.136** bis **315.678**.

### *Schritt 4: Patienten mit unkontrolliertem, schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation*

Die hier dargestellte Zielpopulation umfasst außerdem lediglich Patienten, die unter der bestehenden Therapie ein unkontrolliertes Asthma aufweisen, d.h. die Symptommhäufigkeit sehr hoch ist. Die Angaben zur Bestimmung der Asthmakontrolle sind mit hoher Unsicherheit behaftet. Viele Publikationen nennen den Anteil der unkontrollierten Asthmapatienten lediglich im Kontext aller Asthmapatienten. Als einzige identifizierte Publikation gibt von Bülow et al.

(2014) an, dass 19,6% der schweren Asthmatiker unkontrolliertes Asthma aufweisen (definiert als mindestens eine Exazerbation innerhalb der vergangenen 12 Monate) [84].

### Erwachsene

Bezogen auf die Anzahl der erwachsenen Patienten mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, ergibt sich damit eine Anzahl von **38.048** Patienten mit unkontrolliertem, schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, mit einer Spanne von **19.842** bis **58.612**.

### Jugendliche

Bezogen auf die Anzahl der jugendlichen Patienten von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, ergibt sich damit eine Anzahl von **1.580** Patienten mit unkontrolliertem, schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation mit einer Spanne von **176** bis **3.261**.

### Zusammenfassung

Demnach ergibt sich eine Anzahl von Patienten ab 12 Jahren mit unkontrolliertem, schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation von **39.628** mit einer Spanne von **20.019** bis **61.873**.

### ***Schritt 5: Patienten mit unkontrolliertem, schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation in der GKV-Population***

Nach Angaben des BMG liegt die Anzahl der GKV-Versicherten bei 72.781.000 (Stand: Juli 2019) [106]. Laut Statistischem Bundesamt wird der Bevölkerungsstand 2019 bei 83,2 Mio. Personen liegen [105]. Daraus ergibt sich ein Anteil an GKV-Versicherten in der Gesamtbevölkerung in Deutschland von 87,48%.

Gemäß Modulvorlage ist zur Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV die Quelle des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) „Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln“ zu verwenden. Da innerhalb dieser Quelle jedoch keine Angaben zur Altersverteilung der Versicherten gemacht werden, wurden für die Hochrechnung zusätzliche Quellen hinzugezogen. Die Hochrechnung auf gesetzlich krankenversicherte Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren bzw. auf gesetzlich krankenversicherte Erwachsene ab 18 Jahren erfolgte mit Hilfe der Auswertungen des Bundesversicherungsamtes „GKV-Ausgabenprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen, 1996-2016“ [107] und mit Hilfe der Daten des Bundesministeriums für Gesundheit zur GKV-Statistik [106].

Die Erhebungen des Bundesversicherungsamtes zum morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich liefern repräsentative und aktuelle Daten zum Geschlecht und Alter der gesetzlich krankenversicherten Bevölkerung. Mit Hilfe der Auswertung zu den GKV-Ausgabenprofilen nach Alter lässt sich bestimmen, wie viele GKV-Versicherte ein Alter von 12 bis 17 Jahren bzw. von 18 bis > 99 Jahren aufweisen. Die für jede Altersgruppe und für Männer und Frauen separat dokumentierten Versichertentage wurden für die Altersklassen jeweils durch 365 dividiert und anschließend aufsummiert.

Tabelle 3-10: Anteil der Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren und der Erwachsenen ab 18 Jahren in der GKV.

	Jugendliche von 12 bis 17 Jahren	Erwachsene ab 18 Jahren	Gesamtbevölkerung
Personen in der Gesamtbevölkerung in Deutschland	4.500.000	69.500.000	83.200.000
GKV Versicherte in der Gesamtbevölkerung in Deutschland	4.015.581	60.973.392	72.781.000
GKV Anteil	89,24%	87,73%	87,48%

Erwachsene

Unter Berücksichtigung des GKV-Anteils von Erwachsenen in Deutschland von 87,73% errechnet sich eine Anzahl von **33.380** erwachsenen Patienten mit unkontrolliertem, schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, mit einer Spanne von **17.408** bis **51.421**.

Jugendliche

Unter Berücksichtigung des GKV-Anteils von Jugendlichen von 12 bis 17 in Deutschland von 89,24% errechnet sich eine Anzahl von **1.410** Patienten mit unkontrolliertem, schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, mit einer Spanne von **157** bis **2.910**.

Zusammenfassung

Insgesamt ergibt sich für Patienten mit unkontrolliertem, schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation ab 12 Jahren eine Population von **34.790** Patienten, mit einer Spanne von **17.565** bis **54.331**.

Tabelle 3-11: Zusammenfassende Übersicht über die Herleitung der Anzahl der Patienten in der GKV

	<b>Erwachsene ab 18 Jahren</b> Mittelwert [Untere Grenze – Obere Grenze]	<b>Jugendliche von 12 bis 17 Jahren</b> Mittelwert [Untere Grenze – Obere Grenze]	<b>Jugendliche und Erwachsene ab 12 Jahren</b> Mittelwert [Untere Grenze – Obere Grenze]
Personen in der Gesamtbevölkerung in Deutschland	69.500.000	4.500.000	74.000.000
Schritt 1: Patienten mit Asthma	3.739.100 3.475.000 – 4.003.200	202.500 182.250 – 222.750	3.941.600 3.657.250 – 4.225.950
Schritt 2: Patienten mit schwerem Asthma	259.867 135.525 – 400.320	10.793 1.203 – 22.275	270.661 136.728 – 422.595
Schritt 3: Patienten mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation	194.121 101.237 – 299.039	8.063 899 – 16.639	202.184 102.136 – 31.5678
Schritt 4: Patienten mit unkontrolliertem, schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation	38.048 19.842 – 58.612	1.580 176 – 3.261	39.628 20.019 – 61.873
<b>Schritt 5: Patienten mit unkontrolliertem, schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation in der GKV</b>	<b>33.380</b> <b>17.408 – 51.421</b>	<b>1.410</b> <b>157 – 2.910</b>	<b>34.790</b> <b>17.565 – 54.331</b>
Berechnet anhand der Prävalenzen dargestellt in Tabelle 3-5.			

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV Mittelwert [Untere Grenze – Obere Grenze]
Dupilumab (DUPIXENT®)	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist	erheblicher Zusatznutzen	<b>34.790</b> <b>[17.565 – 54.331]</b>

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Die Patientenpopulation, für die auf Basis der in Modul 4 dargestellten Evidenz ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht wird, entspricht in vollem Umfang der in Abschnitt 3.2.4 abgeleiteten Zielpopulation für die Anwendung von Dupilumab. Die Herleitung dieser Patientenpopulation ist in Abschnitt 3.2.4 ausführlich beschrieben.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an*

*die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Für die Beschreibung des Krankheitsbildes wurde medizinisch-wissenschaftliche Fachliteratur herangezogen. Informationen zu einzelnen Wirkstoffen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Zudem wurden internationale und national anerkannte Leitlinien, sowie abgeschlossene Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet herangezogen.

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz von Asthma in Deutschland wurde zur Identifikation weiterer relevanter Quellen zur Epidemiologie eine orientierende bibliographische Recherche in PubMed ([www.ncbi.de](http://www.ncbi.de)) durchgeführt. (Details: (asthma[MeSH Terms] OR (asthma[tiab] AND severe[tiab]) OR severe asthma[tiab]) AND (germany[MeSH Terms] OR german\*[tiab]) AND (epidemiology[MeSH Terms] OR epidemiology[MeSH Subheading] OR epidemiol\*[tiab] OR prevalence[MeSH Terms] OR prevalen\*[tiab]) AND (2013[Date-Publication]: 3000[Date-Publication])). Es wurden insgesamt 120 Publikationen identifiziert (Stand: 10.07.2019). Die Auswahl der Publikationen erfolgte auf Basis des Titels und Abstracts, wobei keine der Quellen als relevant eingestuft wurden. Außerdem wurde anhand allgemeiner Suchmaschinen-basierter Handsuche nach geeigneten Publikationen gesucht.

Zur Hochrechnung der Zielpopulation und der Berechnung des Anteils an GKV-Patienten an der Zielpopulation wurden Daten des Statistischen Bundesamtes zur Gesamtbevölkerung in Deutschland sowie Informationen des Bundesministeriums für Gesundheit zum Versichertenstatus in der GKV verwendet.

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Global Initiative For Asthma (2019): Global strategy for asthma management and prevention - Updated 2019. [Zugriff: 10.07.2019]. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>.
2. Buhl R, Bais R, Baur X, Berdel D, Criée C-P, Gappa M, et al. (2017): S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. AWMF. [Zugriff: 29.11.2017]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-009l\\_S2k\\_Asthma\\_Diagnostik\\_Therapie\\_2017-11\\_1.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-009l_S2k_Asthma_Diagnostik_Therapie_2017-11_1.pdf).
3. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2018): Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma; 3. Auflage. Version 1 2018. [Zugriff: 21.03.2019]. URL: <https://www.leitlinien.de/nvl/asthma>.

4. Israel E, Reddel HK (2017): Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *New England Journal of Medicine*; 377(10):965-76.
5. Global Initiative For Asthma (2019): Difficult-To-Treat & Severe Asthma in adolescent and adult patients - A GINA Pocket Guide For Health Professionals; V2.0 April 2019. [Zugriff: 16.04.2019]. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-2019-main-Pocket-Guide-wms.pdf>.
6. Wenzel SE (2006): Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet (London, England)*; 368(9537):804-13.
7. Fahy JV (2015): Type 2 inflammation in asthma - present in most, absent in many. *Nature reviews Immunology*; 15(1):57-65.
8. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. (2009): T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*; 180(5):388-95.
9. Hammad H, Lambrecht BN (2008): Dendritic cells and epithelial cells: linking innate and adaptive immunity in asthma. *Nature reviews Immunology*; 8(3):193-204.
10. Robinson D, Humbert M, Buhl R, Cruz AA, Inoue H, Korom S, et al. (2017): Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy*; 47(2):161-75.
11. Wynn TA (2015): Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies. *Nature Reviews Immunology*; 15:271-82.
12. Hamilton JD, Ungar B, Guttman-Yassky E (2015): Drug evaluation review: dupilumab in atopic dermatitis. *Immunotherapy*; 7(10):1043-58.
13. Wills-Karp M, Finkelman FD (2008): Untangling the complex web of IL-4- and IL-13-mediated signaling pathways. *Science signaling*; 1(51):pe55.
14. Kaesler S, Volz T, Skabytska Y, Koberle M, Hein U, Chen KM, et al. (2014): Toll-like receptor 2 ligands promote chronic atopic dermatitis through IL-4-mediated suppression of IL-10. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 134(1):92-9.
15. Defrance T, Carayon P, Billian G, Guillemot JC, Minty A, Caput D, et al. (1994): Interleukin 13 is a B cell stimulating factor. *The Journal of experimental medicine*; 179(1):135-43.
16. Pene J, Rousset F, Briere F, Chretien I, Bonnefoy JY, Spits H, et al. (1988): IgE production by normal human lymphocytes is induced by interleukin 4 and suppressed by interferons gamma and alpha and prostaglandin E2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*; 85(18):6880-4.
17. Punnonen J, Aversa G, Cocks BG, McKenzie AN, Menon S, Zurawski G, et al. (1993): Interleukin 13 induces interleukin 4-independent IgG4 and IgE synthesis and CD23 expression by human B cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*; 90(8):3730-4.
18. Galli SJ, Tsai M (2012): IgE and mast cells in allergic disease. *Nature medicine*; 18(5):693-704.
19. Zhu Z, Homer RJ, Wang Z, Chen Q, Geba GP, Wang J, et al. (1999): Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *The Journal of clinical investigation*; 103(6):779-88.
20. Brusselle G, Kips J, Joos G, Bluethmann H, Pauwels R (1995): Allergen-induced airway inflammation and bronchial responsiveness in wild-type and interleukin-4-deficient mice. *American journal of respiratory cell and molecular biology*; 12(3):254-9.

21. Gangwar RS, Friedman S, Seaf M, Levi-Schaffer F (2016): Mast cells and eosinophils in allergy: Close friends or just neighbors. *European journal of pharmacology*; 778:77-83.
22. Hall IP (2000): Second messengers, ion channels and pharmacology of airway smooth muscle. *The European respiratory journal*; 15(6):1120-7.
23. Tomlinson KL, Davies GC, Sutton DJ, Palframan RT (2010): Neutralisation of interleukin-13 in mice prevents airway pathology caused by chronic exposure to house dust mite. *PloS one*; 5(10)
24. Venkayya R, Lam M, Willkom M, Grunig G, Corry DB, Erle DJ (2002): The Th2 lymphocyte products IL-4 and IL-13 rapidly induce airway hyperresponsiveness through direct effects on resident airway cells. *American journal of respiratory cell and molecular biology*; 26(2):202-8.
25. Elliot JG, Jones RL, Abramson MJ, Green FH, Mauad T, McKay KO, et al. (2015): Distribution of airway smooth muscle remodelling in asthma: relation to airway inflammation. *Respirology*; 20(1):66-72.
26. Fehrenbach H, Wagner C, Wegmann M (2017): Airway remodeling in asthma: what really matters. *Cell Tissue Res*; 367(3):551-69.
27. Firszt R, Francisco D, Church TD, Thomas JM, Ingram JL, Kraft M (2014): Interleukin-13 induces collagen type-1 expression through matrix metalloproteinase-2 and transforming growth factor-beta1 in airway fibroblasts in asthma. *The European respiratory journal*; 43(2):464-73.
28. Mauad T, Bel EH, Sterk PJ (2007): Asthma therapy and airway remodeling. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 120(5):997-1009; quiz 10-1.
29. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD (2016): Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nature reviews Drug discovery*; 15(1):35-50.
30. Chibana K, Trudeau JB, Mustovich AT, Hu H, Zhao J, Balzar S, et al. (2008): IL-13 induced increases in nitrite levels are primarily driven by increases in inducible nitric oxide synthase as compared with effects on arginases in human primary bronchial epithelial cells. *Clin Exp Allergy*; 38(6):936-46.
31. Matsusaka M, Kabata H, Fukunaga K, Suzuki Y, Masaki K, Mochimaru T, et al. (2015): Phenotype of asthma related with high serum periostin levels. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*; 64(2):175-80.
32. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. (2016): Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting beta2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet (London, England)*; 388(10039):31-44.
33. Heck S, Al-Shobash S, Rapp D, Le DD, Omlor A, Bekhit A, et al. (2017): High probability of comorbidities in bronchial asthma in Germany. *NPJ primary care respiratory medicine*; 27(1):28.
34. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. (2014): International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *The European respiratory journal*; 43(2):343-73.
35. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Roberts G, Corfield J, et al. (2015): Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *The European respiratory journal*; 46(5):1308-21.

36. Fuchs O, Bahmer T, Rabe KF, von Mutius E (2017): Asthma transition from childhood into adulthood. *The Lancet Respiratory medicine*; 5(3):224-34.
37. Gibson J, Loddenkemper R, Sibille Y (2013): Major respiratory diseases - adult asthma. In: *European Respiratory Society: The European Lung White Book - Respiratory Health and Disease in Europe*. European Respiratory Society, Sheffield.[Zugriff: 11.07.2019]. URL: <https://www.erswhitebook.org/chapters/adult-asthma/>.
38. Steppuhn H, Kuhnert R, Scheidt-Nave C (2017): 12-Monats-Prävalenz von Asthma bronchiale bei Erwachsenen in Deutschland. *Journal of Health Monitoring*; 2(3):36-45.
39. Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM, Ainslie M, Gupta S, Lemiere C, et al. (2017): Reevaluation of Diagnosis in Adults With Physician-Diagnosed Asthma. *Jama*; 317(3):269-79.
40. Eassey D, Reddel HK, Foster JM, Kirkpatrick S, Locock L, Ryan K, et al. (2018): "...I've said I wish I was dead, you'd be better off without me": A systematic review of people's experiences of living with severe asthma. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*; 56(3):1-12.
41. Gough H, Grabenhenrich L, Reich A, Eckers N, Nitsche O, Schramm D, et al. (2015): Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*; 26(5):431-7.
42. Grabenhenrich LB, Gough H, Reich A, Eckers N, Zepp F, Nitsche O, et al. (2014): Early-life determinants of asthma from birth to age 20 years: a German birth cohort study. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 133(4):979-88.
43. Hartmann B, Leucht V, Loerbroks A (2017): Work stress, asthma control and asthma-specific quality of life: Initial evidence from a cross-sectional study. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*; 54(2):210-6.
44. Loerbroks A, Bosch JA, Douwes J, Angerer P, Li J (2014): Job insecurity is associated with adult asthma in Germany during Europe's recent economic crisis: a prospective cohort study. *Journal of epidemiology and community health*; 68(12):1196-9.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Mepolizumab. [Zugriff: 26.03.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3894/2016-07-21\\_AM-RL-XII\\_Mepolizumab\\_D-211\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3894/2016-07-21_AM-RL-XII_Mepolizumab_D-211_TrG.pdf).
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Reslizumab. [Zugriff: 19.12.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4458/2017-07-06\\_AM-RL-XII\\_Reslizumab\\_D-271\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4458/2017-07-06_AM-RL-XII_Reslizumab_D-271_TrG.pdf).
47. NICE (2017): Resource impact report: Mepolizumab for treating severe refractory eosinophilic asthma (TA431). [Zugriff: 18.07.2018]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta431/resources/resource-impact-report-pdf-4358984509>.
48. NICE (2017): Resource impact report: Reslizumab for treating severe eosinophilic asthma (TA479). [Zugriff: 18.07.2018]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta479/resources/resource-impact-report-pdf-4607198317>.

49. Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, Niven RM, Mansur AH, Bucknall C, et al. (2016): Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: cross-sectional data from the Optimum Patient Care Research Database and the British Thoracic Difficult Asthma Registry. *Thorax*; 71(4):339-46.
50. Lefebvre P, Duh MS, Lafeuille MH, Gozalo L, Desai U, Robitaille MN, et al. (2015): Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 136(6):1488-95.
51. Böhmer MM, Brandl M, Brandstetter S, Finger T, Fischer W, Pfeifer M, et al. (2017): Factors associated with generic health-related quality of life in adult asthma patients in Germany: Cross-sectional study. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*; 54(3):325-34.
52. Adams RJ, Wilson DH, Taylor AW, Daly A, Tursan d'Espaignet E, Dal Grande E, et al. (2004): Psychological factors and asthma quality of life: a population based study. *Thorax*; 59(11):930-5.
53. Price D, Fletcher M, van der Molen T (2014): Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ primary care respiratory medicine*; 24:14009.
54. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel §19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - Hier: Wirkstoff Reslizumab. [Zugriff: 18.07.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-274/2017-05-22\\_Wortprotokoll\\_Reslizumab\\_D-271.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-274/2017-05-22_Wortprotokoll_Reslizumab_D-271.pdf).
55. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel §19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - Hier: Wirkstoff Benralizumab. [Zugriff: 18.07.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-347/2018\\_06\\_25\\_Wortprotokoll\\_Benralizumab\\_D-341.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-347/2018_06_25_Wortprotokoll_Benralizumab_D-341.pdf).
56. Peters SP, Bleecker ER, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, et al. (2013): Predictors of response to tiotropium versus salmeterol in asthmatic adults. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 132(5):1068-74.e1.
57. Park H-W, Yang M-S, Park C-S, Kim T-B, Moon H-B, Min K-U, et al. (2009): Additive role of tiotropium in severe asthmatics and Arg16Gly in ADRB2 as a potential marker to predict response. *Allergy*; 64(5):778-83.
58. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P (2014): Omalizumab for asthma in adults and children. *The Cochrane database of systematic reviews*; (1):Cd003559.
59. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ (2017): Anti-IL5 therapies for asthma. *The Cochrane database of systematic reviews*; 9:Cd010834.
60. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung - Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von Arzneimitteln, letzte Änderung in Kraft getreten am 21.12.2016. [Zugriff: 09.11.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-436/AM-RL-IV-Therapiehinweise\\_2016-12-21.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-436/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2016-12-21.pdf).
61. Albers FC, Müllerová H, Gunsoy NB, Shin JY, Nelsen LM, Bradford ES, et al. (2018): Biologic treatment eligibility for real-world patients with severe asthma: The IDEAL study. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*; 55(2):152-60.
62. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Globe G, Schatz M (2018): Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 141(1):110-6.

63. Waljee AK, Rogers MA, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM, et al. (2017): Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*; 357:j1415.
64. Iribarren C, Tolstykh IV, Miller MK, Sobel E, Eisner MD (2012): Adult asthma and risk of coronary heart disease, cerebrovascular disease, and heart failure: a prospective study of 2 matched cohorts. *American journal of epidemiology*; 176(11):1014-24.
65. Amelink M, Hashimoto S, Spinhoven P, Pasma HR, Sterk PJ, Bel EH, et al. (2014): Anxiety, depression and personality traits in severe, prednisone-dependent asthma. *Respiratory medicine*; 108(3):438-44.
66. acis Arzneimittel GmbH (1999): Prednison acis®; Fachinformation. Stand: August 2017 [Zugriff: 19.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
67. Aljebab F, Choonara I, Conroy S (2017): Systematic Review of the Toxicity of Long-Course Oral Corticosteroids in Children. *PloS one*; 12(1):e0170259.
68. Fernandes AGO, Souza-Machado C, Coelho RCP, Franco PA, Esquivel RM, Souza-Machado A, et al. (2014): Risk factors for death in patients with severe asthma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*; 40(4):364-72.
69. Becker EC, Wölke G, Heinrich J (2013): Bronchial responsiveness, spirometry and mortality in a cohort of adults. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*; 50(4):427-32.
70. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H (2013): Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland. [Zugriff: 5-6]. URL: <https://doi.org/10.1007/s00103-012-1652-7>.
71. Thamm R, Poethko-Müller C, Hüther A, Thamm M (2018): Allergische Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland - Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. *Journal of Health Monitoring*; 3(3):e13136.
72. Schmitz R, Thamm M, Ellert U, Kalcklösch M, Schlaud M (2014): Verbreitung häufiger Allergien bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt*; 57:771-8.
73. Akmatov M, Holstiege J, Steffen A, Bätzing J (2018): Diagnoseprävalenz und -inzidenz von Asthma bronchiale – Ergebnisse einer Studie mit Versorgungsdaten aller gesetzlich Versicherten in Deutschland (2009-2016). Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) Versorgungsatlas-Bericht Nr 18/08.
74. Steppuhn H, Buda S, Wienecke A, Kraywinkel K, Tolksdorf K, Haberland J, et al. (2017): Zeitliche Trends in der Inzidenz und Sterblichkeit respiratorischer Krankheiten von hoher Public-Health-Relevanz in Deutschland. *Journal of Health Monitoring*; 2(3):3-35.
75. Hoffmann R, Lange M, Butschalowsky H, Houben R, Schmich P (2018): Querschnittserhebung von KiGGS Welle 2 - Teilnehmergebinnung, Response und Repräsentativität. *Journal of Health Monitoring*; 3(1):78-91.
76. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Reslizumab. [Zugriff: 20.07.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4861/2017-07-06\\_AM-RL-XII\\_Reslizumab\\_D-271\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4861/2017-07-06_AM-RL-XII_Reslizumab_D-271_ZD.pdf).
77. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2017): Reslizumab (Asthma) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung. [Zugriff: 22.12.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1778/2017-01-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Reslizumab-D-271.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1778/2017-01-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Reslizumab-D-271.pdf).

78. Leynaert B, Sunyer J, Garcia-Esteban R, Svanes C, Jarvis D, Cerveri I, et al. (2012): Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: a population-based cohort. *Thorax*; 67(7):625-31.
79. Zemp E, Hansen S, Schneider C, Dratva J (2014): Sex, gender and respiratory health. . In: *Respiratory Epidemiology*. Sheffield: European Respiratory Society; (65):125-38.
80. TEVA GmbH (2017): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Reslizumab (CINQAERO®) Modul 3. [Zugriff: URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1776/2017-01-15\\_Modul3A\\_Reslizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1776/2017-01-15_Modul3A_Reslizumab.pdf)].
81. Barros R, Moreira A, Padrao P, Teixeira VH, Carvalho P, Delgado L, et al. (2015): Dietary patterns and asthma prevalence, incidence and control. *Clin Exp Allergy*; 45(11):1673-80.
82. Kauppi P, Peura S, Salimäki J, Järvenpää S, Linna M, Haahtela T (2015): Reduced severity and improved control of self-reported asthma in Finland during 2001-2010. *Asia Pacific Allergy*; 5(1):32-9.
83. Hekking PP, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH (2015): The prevalence of severe refractory asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 135(4):896-902.
84. von Bülow A, Kriegbaum M, Backer V, Porsbjerg C (2014): The prevalence of severe asthma and low asthma control among Danish adults. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*; 2(6):759-67.
85. Groos S, Kretschmann J, Macare C, Weber A, Hagen B (2019): Qualitätsbericht 2017 - Disease-Management-Programme in Nordrhein; Herausgeber: Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme GbR. [Zugriff: 09.07.2019]. URL: [https://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe\\_dmp17.pdf](https://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp17.pdf).
86. Schiedsstelle (2017): Schiedsspruch nach §130b Abs. 5 SGB V - Verfahren 130b-SSt. 2-17 (Mepolizumab).
87. Greiner W, Witte J (2018): AMNOG-Report 2018 Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland. Bielefeld & Hamburg: Medhochzwei Verlag GmbH.
88. Nordlund B, Melen E, Schultz ES, Grönlund H, Hedlin G, Kull I (2014): Prevalence of severe childhood asthma according to the WHO. *Respiratory medicine*; 108(8):1234-7.
89. German Asthma Net e.V. (2019): Datenauswertung aus dem "Schweren Asthma Register" des GAN e.V. bezüglich Patienten mit bestimmten Eosinophilenzahlen im Blut UND/ODER FeNO-Werten.
90. German Asthma Net e.V. (2019): Anteil der Patienten mit Typ-2 Phänotyp im GAN-Register.
91. Bücken B, Löscher S, Schürer C, Schaper K, Abholz HH, Wilm S (2015): Asthma in Deutschland: Versorgungslage aus Patientensicht. Eine Fragebogenstudie zum Disease-Management-Programm Asthma. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*; 140(6):e60-6.
92. Robert Koch-Institut (2011): Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2009".
93. Robert Koch-Institut (2012): Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2010".
94. Robert Koch-Institut (2014): Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2012".
95. Eder W, Ege MJ, von Mutius E (2006): The asthma epidemic. *The New England journal of medicine*; 355(21):2226-35.

96. Bjerg A, Ekerljung L, Middelveld R, Dahlén S-E, Forsberg B, Franklin K, et al. (2011): Increased Prevalence of Symptoms of Rhinitis but Not of Asthma between 1990 and 2008 in Swedish Adults: Comparisons of the ECRHS and GA2LEN Surveys. *PloS one*; 6(2):e16082.
97. de Marco R, Cappa V, Accordini S, Rava M, Antonicelli L, Bortolami O, et al. (2012): Trends in the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy between 1991 and 2010. *The European respiratory journal*; 39(4):883-92.
98. Moorman JE, Akinbami LJ, Bailey CM, Zahran HS, King ME, Johnson CA, et al. (2012): National surveillance of asthma: United States, 2001-2010. *Vital & health statistics Series 3, Analytical and epidemiological studies*; (35):1-58.
99. Kainu A, Pallasaho P, Piirilä P, Lindqvist A, Sovijärvi A, Pietinalho A (2013): Increase in prevalence of physician-diagnosed asthma in Helsinki during the Finnish Asthma Programme: improved recognition of asthma in primary care? A cross-sectional cohort study. *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group*; 22(1):64-71.
100. Simpson CR, Sheikh A (2010): Trends in the epidemiology of asthma in England: a national study of 333,294 patients. *Journal of the Royal Society of Medicine*; 103(3):98-106.
101. Australian Centre for Asthma Monitoring (2011): Asthma in Australia 2011: with a focus chapter on chronic obstructive pulmonary disease. *AIHW Asthma Series no. 4. Cat. no. ACM 22. Canberra: AIHW. [Zugriff: 20.07.2018]. URL: <https://www.aihw.gov.au/reports/asthma-other-chronic-respiratory-conditions/asthma-in-australia-2011-with-chapter-on-copd/contents/table-of-contents>.*
102. Anandan C, Nurmatov U, van Schayck OC, Sheikh A (2010): Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy*; 65(2):152-67.
103. Robert Koch-Institut (2014): Asthma bronchiale. Faktenblatt zu GEDA 2012: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell". RKI, Berlin (Stand: 08.04.2015).
104. Schlaud M, Atzpodien K, Thierfelder W (2007): Allergische Erkrankungen - Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt*; 50:701-10.
105. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2019): 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Variante 3: Moderate Entwicklung bei hohem Wanderungssaldo (G2L2W3). [Zugriff: 11.07.2019]. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/>.
106. Bundesministerium für Gesundheit (2018): Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln- (Stand: Juli 2019). [Zugriff: 19.08.2019]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statis\\_tiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2019Bund\\_Juli\\_2019.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis_tiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf).
107. Bundesversicherungsamt (2018): GKV-Altersausgabeprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen, 1996-2017 (Stand: 07.11.2018). [Zugriff: 19.08.2019]. URL: <https://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen.html>.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### Vorbetrachtungen

##### *Chronischer Charakter der Erkrankung*

Bei der Indikation Asthma handelt es sich um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf. Daher wird sowohl bei dem zu bewertenden Arzneimittel Dupilumab (Dupixent®) als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie von einer Dauertherapie ausgegangen. Die Kosten werden dementsprechend für einen Jahreszeitraum ausgewiesen.

##### *Erhaltungsdosierungen*

Grundsätzlich werden zur Kostenberechnung die Erhaltungsdosierungen zugrunde gelegt. Dosierungen, die nur für einen kurzen Zeitraum benötigt werden oder nur für eine spezielle Gruppe innerhalb der Patienten mit schwerem Asthma angezeigt sind, werden nicht dargestellt.

Im Fall der inhalativen Kortikosteroide werden für die Herleitung des hochdosierten Dosierungsbereichs zusätzlich zu den Angaben der Fachinformationen die Therapieempfehlungen der GINA-Leitlinie und der NVL herangezogen [1, 2].

##### *Berücksichtigte Darreichungsformen*

Im Rahmen der Asthmatherapie kann es innerhalb einzelner Wirkstoffgruppen Unterschiede in den Darreichungsformen und den entsprechenden Dosierungsangaben geben. In der Folge wird jeweils die Alternative gewählt, welche den therapeutischen Bedarf am kostengünstigsten realisiert. Konkret beeinflusst das die Wahl der Packungen in folgenden Fällen:

- Beclometason: Dosieraerosole dieses Wirkstoffes haben eine feinere Partikelgrößenverteilung, sodass im Gegensatz zum Inhalationspulver eine niedrigere Dosierung benötigt wird [2]. Im Umkehrschluss führt der geringere Verbrauch zu geringeren Therapiekosten, was auch das IQWiG in seiner Nutzenbewertung zu Reslizumab anmerkte [3].
- Budesonid: Suspensionen für einen Vernebler werden nicht beachtet, da diese nur zur Behandlung von Patienten indiziert sind, bei denen Druckgas- oder Pulverinhalatoren ungenügend wirken oder nicht anwendbar sind.
- Fluticason: Die kostengünstigste Therapieoption stellt das Inhalationspulver (Diskus à 500 µg, 250 µg und 100 µg Fluticasonpropionat) dar.

- **Salmeterol:** Die kostengünstigste Therapieoption stellt das Inhalationspulver (Diskus à 50 µg Salmeterol) dar.
- **Fluticason/Salmeterol:** Im Gegensatz zum Inhalationspulver benötigt die Druckgasinhalation in der hohen Dosierung mehr Hübe. Im Rahmen einer Dauerbehandlung führt das zu höheren Jahrestherapiekosten, sodass in der Folge das Inhalationspulver dargestellt wird.
- **Tiotropium:** Tiotropiumbromid-Lösungen sind lediglich in der 2,5 µg Formulierung zur Behandlung von Asthma zugelassen. Diese stehen nur als Inhalationslösungen zur Verfügung (Spiriva® Respimat®).

### ***Behandlungsmodus der oralen Kortikosteroide***

Die Therapie mit oralen Kortikosteroiden kann einerseits als Langzeitbehandlung mit einer möglichst niedrigen Erhaltungsdosis und andererseits als Kurzzeitbehandlung mit einer höheren Dosierung erfolgen. Die GINA-Leitlinie empfiehlt im Rahmen einer Kurzzeitbehandlung 40 bis 50 mg täglich über einen Zeitraum von 5 bis 7 Tagen [1]. Die Langzeitbehandlung mit OCS soll laut Leitlinien aufgrund der schweren Nebenwirkungen lediglich in der niedrigst-wirksamen Dosis erfolgen. Eine Dosisreduktion bzw. ein Absetzen der OCS-Therapie ist dabei wenn möglich anzustreben [1, 2]. In den Beschlüssen des G-BA zu Reslizumab und Mepolizumab vermerkt der G-BA die Therapiedauer und die Anzahl der Behandlungen als patientenindividuell unterschiedlich [4, 5]. Aufgrund dieser Unsicherheiten werden im Folgenden die Therapiedauer und der Verbrauch pro Gabe als patientenindividuell unterschiedlich dargestellt.

### ***Kosten der Hilfstaxe als „sonstige GKV-Leistungen“***

Der GKV-Spitzenverband und der Deutsche Apothekerverband (DAV) treffen im Rahmen der sogenannten Hilfstaxe Vereinbarungen über die Preisfindung für Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln und Stoffen [6]

Die gemäß der Hilfstaxe abrechenbaren Zuschläge für die Herstellung einer parenteralen Lösung stellen im ambulanten Bereich sonstige Leistungen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung dar. Diese Kosten („sonstige GKV-Leistungen“) fallen zusätzlich zu den im Dossier unter Abschnitt 3.3.5 ausgewiesenen Kosten pro Patient und Jahr an. Analog zum Vorgehen des G-BA werden diese Kosten nicht in die Berechnung der Jahrestherapiekosten mit einbezogen. Dies liegt darin begründet, dass die Hilfstaxe dynamisch verhandelt wird und die Abrechnungsmodalitäten zum Teil nicht öffentlich einsehbar sind. Aus diesen Gründen werden diese sonstigen Leistungen im Rahmen der standardisierten Kostenerhebung nicht betrachtet (vgl. Nutzenbewertung Reslizumab – Verfahrensnummer D271) [5].

### **3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die*

*zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Dupilumab (Dupixent®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	Kontinuierlich 1-mal alle 2 Wochen <sup>1)</sup>	26	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Inhalative Kortikosteroide (ICS)				
Beclometason (bspw. Ventolair®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	Kontinuierlich 2-mal täglich 1-2 Sprühstöße	365	1
Budesonid (bspw. Budesonid Easyhaler®)		Kontinuierlich 2-mal täglich 1 Inhalation	365	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Ciclesonid (Alvesco®)		Kontinuierlich 1-mal täglich 1 Sprühstoß	365	1
Fluticason (bspw. Flutide®)		Kontinuierlich 2-mal täglich 1-2 Inhalation	365	1
Mometason (ASMANEX® Twisthaler®)		Kontinuierlich 2-mal täglich 1 Inhalation	365	1
<b>Langwirksame Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika (LABA)</b>				
Formoterol (bspw. Formatrix® Novolizer®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ- 2-Inflammation	Kontinuierlich 2-mal täglich 1-2 Inhalationen	365	1
Salmeterol (bspw. Serevent® Diskus®)		Kontinuierlich 2-mal täglich 1-2 Inhalationen	365	1
Bambuterol (Bambec®)		Kontinuierlich 1-mal täglich 1-2 Tabletten	365	1
Clenbuterol (Spiropent®)		Kontinuierlich 2-mal täglich ½ - 1 Tablette	365	1
<b>ICS + LABA Fixkombination</b>				
Beclometason/Formoterol (bspw. KANTOS®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ- 2-Inflammation	Kontinuierlich 2-mal täglich 2 Inhalationen	365	1
Budesonid/Formoterol (bspw. Bufori Easyhaler®)		Kontinuierlich 2-mal täglich 1 Inhalation	365	1
Fluticason/Formoterol (flutiform®)		Kontinuierlich 2-mal täglich 2 Sprühstöße	365	1
Fluticason/Salmeterol (bspw. Viani®)		Kontinuierlich, 2-mal täglich 1 Inhalation	365	1
Fluticason/Vilanterol (bspw. Relvar® Ellipta®)		Kontinuierlich 1-mal täglich 1 Inhalation	365	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Orale Kortikosteroide (OCS)				
Prednison (bspw. Prednison acis®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ- 2-Entzündung	<i>patientenindividuell unterschiedlich</i>		
Prednisolon (bspw. Decortin® H)		<i>patientenindividuell unterschiedlich</i>		
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)				
Tiotropium (Spiriva® Respimat®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ- 2-Entzündung	Kontinuierlich 1-mal täglich 2 Inhalationen	365	1
Monoklonale Antikörper				
Omalizumab (Xolair®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ- 2-Entzündung	Kontinuierlich 1-mal alle 2 oder 4 Wochen	13 – 26	1
Mepolizumab (Nucala®)		Kontinuierlich 1-mal alle 4 Wochen	13	1
Reslizumab (CINQAERO®)		Kontinuierlich 1-mal alle 4 Wochen	13	1
Benralizumab (Fasenra®)		Kontinuierlich 1-mal alle 8 Wochen <sup>1)</sup>	6,5	1
1) Hierbei handelt es sich jeweils um die Erhaltungsdosis. Das Dosierungsschema in den ersten Wochen weicht von diesen Angaben ab. Wie in den Vorbemerkungen erwähnt, wird aufgrund des langfristigen Charakters der Behandlung nur die Erhaltungstherapie berücksichtigt.				
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Tabelle 3-13 stellt die Angaben zu den Behandlungsmodi des zu bewertenden Arzneimittels Dupilumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma dar. Die Informationen wurden den aktuellen Fachinformationen der entsprechenden Arzneimittel entnommen.

Bei Arzneimitteln, für die in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen.<sup>1</sup>

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### *Dupilumab (Dupixent®)*

Basierend auf den Angaben der Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Dupilumab [7, 8] als subkutane Injektion 1-mal alle 2 Wochen.

Gemäß Fachinformation ist Dupilumab für die Langzeitbehandlung bestimmt und wird daher als eine Dauertherapie betrachtet. Bezogen auf ein Jahr ergeben sich somit 26 Behandlungen (= 365 Tage / 14 Tage) und 26 Behandlungstage (= 26 Behandlungen × 1 Behandlungstag).

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### *Inhalative Kortikosteroide (ICS)*

Bei der Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden handelt es sich um eine kontinuierliche Dauertherapie, die im Fall von Beclometason, Budesonid, Fluticason sowie Mometason eine 2-mal tägliche und bei Ciclesonid eine 1-mal tägliche Applikation voraussetzt [9-13]. Als Dauertherapie ergeben sich somit jeweils 365 Behandlungstage.

#### *Langwirksame Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika (LABA)*

Formoterol und Salmeterol werden im Rahmen der Therapie von Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma 2-mal täglich als Kombinationstherapie mit entzündungshemmenden Arzneimitteln angewendet [14, 15]. Eine Behandlung mit Bambuterol erfolgt ergänzend zu einer entzündungshemmenden Dauertherapie als 1-mal tägliche Gabe [16]. Clenbuterol wird täglich jeweils morgen und abends verabreicht [17]. Dementsprechend ergeben sich je Wirkstoff 365 Behandlungstage.

#### *ICS + LABA Fixkombination*

Bei der Therapie mit Fixkombinationen aus inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika handelt es sich um kontinuierliche Dauertherapien, die im Fall von Beclometason/Formoterol, Budesonid/Formoterol, Fluticason/Formoterol sowie Fluticason/Salmeterol eine 2-mal tägliche und bei Fluticason/Vilanterol eine 1-mal tägliche Anwendung vorsieht [18-22]. Als Dauertherapie ergeben sich somit jeweils 365 Behandlungstage.

#### *Orale Kortikosteroide*

Gemäß der Fachinformationen zu Prednison und Prednisolon wird der jeweilige Wirkstoff 1-mal täglich eingenommen [23, 24]. Wie in den Vorbetrachtungen dargelegt, bestehen Unterschiede in dem konkreten Behandlungsmodus der OCS in der Indikation. Die Behandlungsdauer unterscheidet sich dementsprechend je nach Patient.

---

<sup>1</sup> 365 Tage / 52 Wochen

**Langwirksame Anticholinergika (LAMA)****Tiotropium**

Tiotropium ist als zusätzlicher dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator indiziert zur Dauerbehandlung von Asthma in einer Kombination aus langwirksamen Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika und inhalativen Kortikosteroiden [25]. Gemäß Fachinformation erfolgt eine Anwendung mit Tiotropium 1-mal täglich. Als Dauertherapie ergeben sich somit 365 Behandlungstage.

**Monoklonale Antikörper****Omalizumab (Xolair®)**

Omalizumab ist eine Zusatztherapie zur Langzeitbehandlung des schweren persistierenden allergischen Asthmas [26]. Die Dosierungsangaben der Fachinformation richten sich nach dem Körpergewicht und dem Basis-IgE-Spiegel. Demnach wird Omalizumab alle 2- oder alle 4-Wochen als subkutane Injektion verabreicht [26]. Bezogen auf ein Jahr ergibt sich folgende Spanne:

- 4-wöchentlich: 13 Behandlungen (= 365 Tage / 28 Tage) und 13 Behandlungstage (= 13 Behandlungen × 1 Behandlungstag)
- 2-wöchentlich: 26 Behandlungen (= 365 Tage / 14 Tage) und 26 Behandlungstage (= 26 Behandlungen × 1 Behandlungstag)

**Mepolizumab (Nucala®)**

Mepolizumab ist indiziert zur Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Patienten ab 6 Jahren [27]. Gemäß Fachinformation erfolgt die Behandlung als subkutane Injektion 1-mal alle 4 Wochen. Des Weiteren ist Mepolizumab zur Langzeitbehandlung bestimmt. Als Dauertherapie ergeben sich pro Jahr 13 Behandlungen (= 365 Tage / 28 Tage) und 13 Behandlungstage (= 13 Behandlungen × 1 Behandlungstag).

**Reslizumab (CINQAERO®)**

Reslizumab wird angewendet als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma. Gemäß Fachinformation [28] erfolgt eine Applikation 1-mal alle 4 Wochen als intravenöse Infusion.

Als Langzeittherapie ergeben sich bezogen auf ein Jahr 13 Behandlungen (= 365 Tage / 28 Tage) und 13 Behandlungstage (= 13 Behandlungen × 1 Behandlungstag).

**Benralizumab (Fasenra®)**

Benralizumab ist eine Zusatztherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma. Laut Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Benralizumab in der Erhaltungstherapie 1-mal alle 8 Wochen als subkutane Injektion. Dementgegen werden die ersten 3 Dosen in einem Abstand von jeweils 4 Wochen appliziert [29]. Da es sich hierbei um

eine Dauertherapie handelt, wird lediglich die Erhaltungsdosis zur Kalkulation der Kosten herangezogen.

Bezogen auf ein Jahr ergeben sich 6,5 Behandlungen (= 365 Tage / 56 Tage) und 6,5 Behandlungstage (= 6,5 Behandlungen × 1 Behandlungstag).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Dupilumab (Dupixent®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2- Inflammation	Kontinuierlich 1-mal alle 2 Wochen <sup>1)</sup>	26
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Inhalative Kortikosteroide (ICS)</b>			
Beclometason (bspw. Ventolair®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2- Inflammation	Kontinuierlich 2-mal täglich 1-2 Sprühstöße	365
Budesonid (bspw. Budesonid Easyhaler®)		Kontinuierlich 2-mal täglich 1 Inhalation	365
Ciclesonid (Alvesco®)		Kontinuierlich 1-mal täglich 1 Sprühstoß	365
Fluticason (bspw. Flutide®)		Kontinuierlich 2-mal täglich 1-2 Inhalation	365
Mometason (ASMANEX® Twisthaler®)		Kontinuierlich 2-mal täglich 1 Inhalation	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Langwirksame Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika (LABA)</b>			
Formoterol (bspw. Formatrix® Novolizer®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2- Inflammation	Kontinuierlich 2-mal täglich 1-2 Inhalationen	365
Salmeterol (bspw. Serevent® Diskus®)		Kontinuierlich 2-mal täglich 1-2 Inhalationen	365
Bambuterol (Bambec®)		Kontinuierlich 1-mal täglich 1-2 Tabletten	365
Clenbuterol (Spiropent®)		Kontinuierlich 2-mal täglich ½ - 1 Tablette	365
<b>ICS + LABA Fixkombination</b>			
Beclometason/Formoterol (bspw. KANTOS®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2- Inflammation	Kontinuierlich 2-mal täglich 2 Inhalationen	365
Budesonid/Formoterol (bspw. Bufori Easyhaler®)		Kontinuierlich 2-mal täglich 1 Inhalation	365
Fluticason/Formoterol (flutiform®)		Kontinuierlich 2-mal täglich 2 Inhalationen	365
Fluticason/Salmeterol (bspw. Viani®)		Kontinuierlich, 2-mal täglich 1 Inhalation	365
Fluticason/Vilanterol (bspw. Relvar® Ellipta®)		Kontinuierlich 1-mal täglich 1 Inhalation	365
<b>Orale Kortikosteroide (OCS)</b>			
Prednison (bspw. Prednison acis®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2- Inflammation	<i>Patientenindividuell unterschiedlich</i>	
Prednisolon (bspw. Decortin® H)		<i>Patientenindividuell unterschiedlich</i>	
<b>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</b>			
Tiotropium (Spiriva® Respimat®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2- Inflammation	Kontinuierlich 1-mal täglich 2 Inhalationen	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Monoklonale Antikörper			
Omalizumab (Xolair®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2- Inflammation	Kontinuierlich 1-mal alle 2 oder 4 Wochen	13 – 26
Mepolizumab (Nucala®)		Kontinuierlich 1-mal alle 4 Wochen	13
Reslizumab (CINQAERO®)		Kontinuierlich 1-mal alle 4 Wochen	13
Benralizumab (Fasenra®)		Kontinuierlich 1-mal alle 8 Wochen <sup>1)</sup>	6,5
1) Hierbei handelt es sich jeweils um die Erhaltungsdosis. Das Dosierungsschema in den ersten Wochen weicht von diesen Angaben ab. Wie in den Vorbemerkungen erwähnt, wird aufgrund des langfristigen Charakters der Behandlung nur die Erhaltungstherapie berücksichtigt.			
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) <sup>a)</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Dupilumab (Dupixent®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	<i>Erwachsene und Jugendliche</i>		
		26	200 mg ( $\cong$ 1 Fertigspritze à 200 mg)	5.200 mg ( $\cong$ 26 Fertigspritzen à 200 mg)
			300 mg ( $\cong$ 1 Fertigspritze à 300 mg)	7.800 mg ( $\cong$ 26 Fertigspritzen à 300 mg)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Inhalative Kortikosteroide (ICS)</b>				
Beclometason (bspw. Ventolair®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	<i>Erwachsene und Jugendliche</i>		
		365	500 µg ( $\cong$ 2-mal täglich 1 Sprühstoß à 250 µg)	182.500 µg ( $\cong$ 730 Sprühstöße à 250 µg)
			1.000 µg ( $\cong$ 2-mal täglich 2 Sprühstöße à 250 µg)	365.000 µg ( $\cong$ 1.460 Sprühstöße à 250 µg)
Budesonid (bspw. Budesonid Easyhaler®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	<i>Erwachsene und Jugendliche</i>		
		365	800 µg ( $\cong$ 2-mal täglich 1 Inhalation à 400 µg)	292.000 µg ( $\cong$ 730 Inhalationen à 400 µg)
Ciclesonid (Alvesco®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	<i>Erwachsene und Jugendliche</i>		
		365	160 µg ( $\cong$ 1-mal täglich 1 Sprühstoß à 160 µg)	58.400 µg ( $\cong$ 365 Inhalationen à 160 µg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) <sup>a)</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Fluticason (bspw. Flutide <sup>®</sup> )	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	<i>Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren</i>		
		365	750 µg ( $\cong$ 1-mal täglich 1 Inhalation und 1-mal täglich 2 Inhalationen à 250 µg)	273.750 µg ( $\cong$ 1.095 Inhalationen à 250 µg)
			1.000 µg ( $\cong$ 2-mal täglich 1 Inhalation à 500 µg)	365.000 µg ( $\cong$ 730 Inhalationen à 500 µg)
		<i>Jugendliche bis 16 Jahren</i>		
		365	200 µg ( $\cong$ 2-mal täglich 1 Inhalation à 100 µg)	73.000 µg ( $\cong$ 730 Inhalationen à 100 µg)
Mometason (ASMANEX <sup>®</sup> Twisthaler <sup>®</sup> )	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	<i>Erwachsene und Jugendliche</i>		
		365	800 µg ( $\cong$ 2-mal täglich 1 Inhalation à 400 µg)	292.000 µg ( $\cong$ 730 Inhalationen à 400 µg)
<b>Langwirksame Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika (LABA)</b>				
Formoterol (bspw. Formatrix <sup>®</sup> Novolizer <sup>®</sup> )	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	<i>Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren</i>		
		365	24 µg <sup>b)</sup> ( $\cong$ 2-mal täglich 1 Inhalation à 12 µg)	8.760 µg ( $\cong$ 730 Hübe à 12 µg)
			48 µg ( $\cong$ 2-mal täglich 2 Inhalationen à 12 µg)	17.520 µg ( $\cong$ 1.460 Hübe à 12 µg)
		<i>Jugendliche bis einschließlich 12 Jahren</i>		
		365	24 µg <sup>b)</sup> ( $\cong$ 2-mal täglich 1 Inhalation à 12 µg)	8.760 µg ( $\cong$ 730 Hübe à 12 µg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) <sup>a)</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Salmeterol (bspw. Serevent® Diskus®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	<i>Erwachsene</i>		
		365	100 µg (≙ 2-mal täglich 1 Inhalation à 50 µg)	36.500 µg (≙ 730 Sprühstöße à 50 µg)
			200 µg (≙ 2-mal täglich 2 Inhalationen à 50 µg)	73.000 µg (≙ 1.460 Sprühstöße à 50 µg)
		<i>Jugendliche ab 12 Jahren<sup>c)</sup></i>		
		365	100 µg <sup>c)</sup> (≙ 2-mal täglich 1 Inhalation à 50 µg)	36.500 µg (≙ 730 Sprühstöße à 50 µg)
		Bambuterol (Bambec®)		<i>Erwachsene und Jugendliche</i>
365	10 mg (≙ 1-mal täglich 1 Tablette à 10 mg)			3.650 mg (≙ 365 Tabletten à 10 mg)
365	20 mg (≙ 1-mal täglich 2 Tabletten à 10 mg)			7.300 mg (≙ 730 Tabletten à 10 mg)
Clenbuterol (Spiropent®)	<i>Erwachsene und Jugendliche</i>			
	365	20 µg (≙ 2-mal täglich ½ Tablette à 20 µg)	7.300 µg (≙ 365 Tabletten à 20 µg)	
	365	40 µg (≙ 2-mal täglich 1 Tablette à 20 µg)	14.600 µg (≙ 730 Tabletten à 20 µg)	
<b>ICS + LABA Fixkombination</b>				
Beclometason/Formoterol (bspw. KANTOS®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma	<i>Erwachsene</i>		
		365	800 µg/24 µg (≙ 2-mal täglich 2 Inhalationen à 200 µg/6 µg)	292.000 µg/8.760 µg (≙ 1.460 Inhalationen à 200 µg/6 µg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) <sup>a)</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	mit Typ-2-Inflammation	<i>Jugendliche ab 12 Jahren</i>		
		- d)	- d)	- d)
Budesonid/Formoterol (bspw. Bufori Easyhaler®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	<i>Erwachsene und Jugendliche</i>		
		365	640 µg/18 µg (≅ 2-mal täglich 1 Inhalation à 320 µg/9 µg)	233.600 µg/6.570 µg (≅ 730 Inhalationen à 320 µg/9 µg)
Fluticason/Formoterol (flutiform®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	<i>Erwachsene</i>		
		365	1.000 µg/40 µg (≅ 2-mal täglich 2 Sprühstöße à 250 µg/10 µg)	365.000 µg/14.600 µg (≅ 1.460 Inhalationen à 250 µg/10 µg)
		<i>Jugendliche ab 12 Jahren</i>		
		365	500 µg/20 µg (≅ 2-mal täglich 2 Sprühstöße à 125 µg/5 µg)	182.500 µg/7.300 µg (≅ 1.460 Inhalationen à 125 µg/5 µg)
Fluticason/Salmeterol (bspw. Viani®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	<i>Erwachsene und Jugendliche</i>		
		365	1.000 µg/100 µg (≅ 2-mal täglich 1 Inhalation à 500 µg/50 µg)	365.000 µg/36.500 µg (≅ 730 Inhalationen à 500 µg/50 µg)
Fluticason/Vilanterol (bspw. Relvar® Ellipta®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	<i>Erwachsene und Jugendliche</i>		
		365	184 µg/22 µg (≅ 1-mal täglich 1 Inhalation à 184 µg/22 µg)	67.160 µg/8.030 µg (≅ 365 Inhalationen à 184 µg/22 µg)
<b>Orale Kortikosteroide (OCS)</b>				
Prednison (bspw. Prednison acis®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	<i>Patientenindividuell unterschiedlich</i>		
Prednisolon (bspw. Decortin® H)		<i>Patientenindividuell unterschiedlich</i>		

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) <sup>a)</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)				
Tiotropium (Spiriva® Respimat®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	<i>Erwachsene und Jugendliche</i>		
		365	5 µg (≅ 1-mal täglich 2 Inhalationen à 2,5 µg)	1.825 µg (≅ 730 Inhalationen à 2,5 µg)
Monoklonale Antikörper				
Omalizumab (Xolair®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	<i>Erwachsene und Jugendliche</i>		
		13	150 mg (≅ 1 Fertigspritze à 150 mg)	1.950 mg (≅ 13 Fertigspritzen à 150 mg)
		26	600 mg (≅ 4 Fertigspritzen à 150 mg)	15.600 mg (≅ 104 Fertigspritzen à 150 mg)
Mepolizumab (Nucala®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	<i>Erwachsene und Jugendliche</i>		
		13	100 mg (≅ 1 Durchstechflasche à 100 mg)	1.300 mg (≅ 13 Durchstechflaschen à 100 mg)
Reslizumab (CINQAERO®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	<i>Erwachsene</i>		
		13	225 mg (≅ 2 Durchstechflaschen à 100 mg und 1 Durchstechflasche à 25 mg)	2.925 mg (≅ 26 Durchstechflaschen à 100 mg und 13 Durchstechflaschen à 25 mg)
Benralizumab (Fasenra®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	<i>Erwachsene</i>		
		6,5	30 mg (≅ 1 Fertigspritze à 30 mg)	195 mg (≅ 6,5 Fertigspritzen à 30 mg)
		<i>Jugendliche ab 12 Jahren<sup>d)</sup></i>		
		- d)	- d)	- d)
a) Zur besseren Nachvollziehbarkeit der Herleitung des Jahresdurchschnittsverbrauchs wird der tägliche Verbrauch dargestellt. Der Verbrauch pro Gabe befindet sich in den Klammern.				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) <sup>a)</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
b) Für Kinder bis einschließlich 12 Jahre stellt 24 µg die tägliche Höchstdosis dar [14]. c) Für Jugendliche und Kinder ab 4 Jahre beträgt die Tagesgesamtdosis 100 µg [15]. d) Fixkombinationen aus Beclometason und Formoterol sowie die Biologika Benralizumab und Reslizumab sind nicht angezeigt zur Behandlung von Jugendlichen [28-39].				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Die Einschätzung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient erfolgt anhand der jeweiligen Dosierungsangaben in den Fachinformationen der betrachteten Arzneimittel und der prognostizierten Behandlungstage pro Jahr (Tabelle 3-14). Zusätzlich werden die GINA-Leitlinie und die NVL zur Definition des hochdosierten Bereichs der ICS herangezogen.

Für Wirkstoffe, deren Dosierung auf Grundlage des Körpergewichts oder der Körperoberfläche ermitteln werden, erfolgt die Berechnung der Dosis anhand der Daten des Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes von 2017 [40]. Demnach beträgt für einen Erwachsenen das durchschnittliche Körpergewicht 77,0 kg und die durchschnittliche Körpergröße 172 cm. Jugendliche zwischen 12 und 18 Jahren wiegen im Durchschnitt zwischen 47,1 kg und 67,0 kg.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### *Dupilumab (Dupixent®)*

Die empfohlene Dosis für Dupilumab entspricht in der Anfangsdosis 400 mg, gefolgt von 200 mg alle 2 Wochen [7, 8]. Für Patienten mit schwerem Asthma und die auf OCS eingestellt sind oder bei Patienten mit schwerem Asthma und komorbider mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, wird eine Anfangsdosis von 600 mg, gefolgt von 300 mg alle 2 Wochen, empfohlen. Die Initialdosis wird hier jeweils nicht berücksichtigt, da sie nur einmalig zu Behandlungsbeginn verabreicht wird.

Bei 26 Behandlungstagen ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 26 Fertigspritzen à 200 mg bzw. 5.200 mg (26 Fertigspritzen × 200 mg) oder 26 Fertigspritzen à 300 mg bzw. 7.800 mg (26 Fertigspritzen × 300 mg).

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### *Inhalative Kortikosteroide (ICS)*

Zur Herleitung des Dosierungsbereichs der hochdosierten ICS werden die Therapieempfehlungen der GINA-Leitlinie und der NVL und die Angaben der entsprechenden Fachinformationen herangezogen.

Hierbei werden lediglich die größten Wirkstärken der Präparate betrachtet, da diese am ehesten eine hochdosierte Therapie darstellen. Somit wird dem Vorgehen des G-BA in seinem Beschluss zu Reslizumab gefolgt [5].

Die Informationen zur Herleitung der Dosisspanne werden konsolidiert in Tabelle 3-16 dargestellt.

Tabelle 3-16: Hochdosierter Dosierungsbereich der ICS (Erwachsene)

Arzneimittel	Hohe Dosierung laut Leitlinien	Empfohlene Dosierung laut Fachinformation	mittlere Erhaltungsdosis
<b>Beclometason<sup>a)</sup></b>	> 400 µg	<u>Dosieraerosol à 200 µg</u> 400 µg – 800 µg	500 µg – 1.000 µg
		<u>Dosieraerosol à 250 µg</u> 500 µg – 1.000 µg	
<b>Budesonid</b>	> 800 µg	200 µg – 800 µg	800 µg <sup>b)</sup>
<b>Ciclesonid</b>	≥ 320 µg <sup>c)</sup>	80 µg – 160 µg <sup>d)</sup>	160 µg
<b>Fluticason</b>	> 500 µg	≤ 1.000 µg <sup>e)</sup>	750 µg – 1.000 µg
<b>Mometason</b>	> 400 µg <sup>e)</sup>	800 µg	800 µg

a) Dosieraerosole ermöglichen zum Teil eine feinere Partikelgrößenverteilung. Der damit verbundene niedrigere Verbrauch führt zu geringeren Therapiekosten [1-3].

b) Analog zum Beschluss des G-BA zu Reslizumab [5].

c) Hier kommt es zu Unterschieden zwischen der GINA Leitlinie und der NVL. Bei Ciclesonid definiert die GINA Leitlinie den hochdosierten Bereich ab > 320 µg und bei Mometason ab > 440 µg. Die Tabelle stellt die Werte nach NVL dar, da diese mit den tieferen Grenzwerten den unteren Schwellenwert beider Leitlinien darstellt.

d) Höhere Tagesdosen sind angezeigt für Patienten mit schwerem Asthma und während des Reduzierens oder Absetzens von oralen Glukokortikosteroiden [12].

e) Tagesdosen oberhalb von 1,0 mg sollten nach Möglichkeit nicht längerfristig eingesetzt werden [11].

Die Angaben zum hochdosierten Bereich der GINA-Leitlinie gelten für Erwachsene und Jugendliche, während sich die Angaben der NVL lediglich auf Erwachsene beziehen [1, 2] Die Angaben der NVL für Jugendliche unterscheiden sich hierbei von denen der GINA. Auch die Fachinformationen unterscheiden sich teilweise hinsichtlich der Angaben zur Dosierung bei Jugendlichen. Um diesen Sachverhalt zu berücksichtigen, wird in folgender Tabelle 3-17 die hohe Dosierung bei jugendlichen Patienten dargestellt und eine mittlere Erhaltungsdosis hergeleitet.

Tabelle 3-17: Hochdosierter Dosierungsbereich der ICS (Jugendliche)

Arzneimittel	Hohe Dosierung laut Leitlinien	Empfohlene Dosierung laut Fachinformation	mittlere Erhaltungsdosis
<b>Beclometason<sup>a)</sup></b>	> 400 µg <sup>b)</sup>	<u>Dosieraerosol à 200 µg</u> 400 µg – 800 µg	500 µg – 1.000 µg
		<u>Dosieraerosol à 250 µg</u> 500 µg – 1.000 µg	
<b>Budesonid</b>	> 800 µg <sup>b)</sup>	200 µg – 800 µg	800 µg
<b>Ciclesonid</b>	> 160 µg <sup>c)</sup>	80 µg – 160 µg <sup>d)</sup>	160 µg
<b>Fluticason</b>	> 250 µg <sup>c)</sup>	<u>Jugendliche unter 16</u> ≤ 200 µg <sup>e)</sup>	200 µg – 1.000 µg
		<u>Jugendliche ab 16</u> ≤ 1.000 µg <sup>f)</sup>	
<b>Mometason</b>	> 400 µg <sup>c)</sup>	800 µg	800 µg

a) Dosieraerosole ermöglichen zum Teil eine feinere Partikelgrößenverteilung. Der damit verbundene niedrigere Verbrauch führt zu geringeren Therapiekosten [1-3].

b) Diese Angaben beziehen sich auf die Angaben der GINA Leitlinien[1]. Hier spezifizieren die Autoren keinen hohen Dosierungsbereich [2].

c) Dosisbereich bezieht sich auf die Angaben der NVL [2].

d) Höhere Tagesdosen sind angezeigt für Patienten mit schwerem Asthma und während des Reduzierens oder Absetzens von oralen Glucokortikosteroiden [12].

e) Tagesdosen oberhalb von 0,2 mg sollten nach Möglichkeit nicht längerfristig eingesetzt werden [11].

f) Tagesdosen oberhalb von 1,0 mg sollten nach Möglichkeit nicht längerfristig eingesetzt werden [11].

Im Vergleich zum hochdosierten Bereich der Erwachsenen unterscheidet sich die mittlere Erhaltungsdosis lediglich bei Fluticason. Im Folgenden werden die Dosisspannen der ICS einzeln erläutert.

### *Beclometason*

Die Dosierung mit Beclometason orientiert sich an den Erfordernissen des Einzelfalls und des klinischen Ansprechens des Patienten [9]. Die GINA-Leitlinie und die NVL definieren den hochdosierten Bereich für Beclometason in Form der Dosieraerosole ab einer Dosis über 400 µg. Im Gegensatz zu den Inhalationspulvern ermöglichen diese eine feinere Partikelgrößenverteilung bei der Arzneistoffabgabe und damit eine höhere Lungendeposition des Arzneistoffs [1, 2]. In der Nutzenbewertung zu Reslizumab merkt das IQWiG an, dass die Aerosole dementsprechend einen niedrigeren Verbrauch benötigen und zu geringeren Therapiekosten führen [3]. Dementsprechend wird in der Folge der Verbrauch des Dosieraerosols dargestellt. Gemäß GINA-Leitlinie gilt die Definition des hochdosierten Bereiches auch für Jugendliche, während die NVL einen Einsatz mit hochdosiertem Beclometason bei Jugendlichen nicht empfiehlt. Im Folgenden werden die Angaben der GINA-Leitlinie berücksichtigt.

In der 250 µg Formulierung gibt die Fachinformation [9] eine Anwendung von 1 bis 2 Sprühstößen 2-mal täglich bei Patienten ab 12 Jahren vor. In der Regel sollte eine Tageshöchstdosis von 2.000 µg nicht überschritten werden. Da die Dosierung laut den Kriterien der GINA-Leitlinie und der NVL ab einer Gabe von über 400 µg als hochdosiert eingestuft wird, wird eine Dosisspanne von 500 µg bis 1.000 µg angesetzt, wofür 2 bzw. 4 Sprühstöße benötigt werden [9].

Auf das Jahr bezogen entspricht das einem Verbrauch von 182.500 µg (= 365 Behandlungstage × 500 µg) bis 365.000 µg (= 365 Behandlungstage × 1.000 µg), bzw. 730 bis 1.460 Sprühstößen à 250 µg Beclometason.

#### *Budesonid*

Die GINA-Leitlinie und die NVL definieren für Budesonid den hochdosierten Bereich ab einer Dosis von über 800 µg [1, 2]. Auch bei Budesonid gibt die NVL keine Empfehlung im hochdosierten Bereich für Jugendliche. Im Folgenden wird die Empfehlung der GINA-Leitlinie herangezogen, nach der der hochdosierte Bereich dem der Erwachsenen entspricht. Die übliche Erhaltungsdosis entspricht laut Fachinformation bei Patienten ab 12 Jahren mit schwerem Asthma 100 µg bis 400 µg 2-mal täglich. Zeitweise kann die Dosis auf bis zu 1.600 µg gesteigert werden [10]. Unter Berücksichtigung der Definition der Leitlinien und der Angaben der Fachinformation wird die tägliche Gabe von 800 µg als mittlere Erhaltungsdosis bei schwerem Asthma gewählt. Dieses Vorgehen folgt dem des G-BA in seinen Tragenden Gründen zu Reslizumab und Benralizumab [5, 41].

Jährlich entspricht das einem Verbrauch von 292.000 µg (= 365 Behandlungstage × 800 µg), bzw. 730 Inhalationen à 400 µg.

#### *Ciclesonid*

Laut GINA-Leitlinie und der NVL ist Ciclesonid ab einer Dosis von 320 µg als hochdosiert einzustufen [1, 2]. Die NVL definiert den hochdosierten Bereich bei Jugendlicher ab einer Dosis von über 160 µg. In der deutschen Fachinformation von Ciclesonid wird erwähnt, dass zeitweise eine Dosis von bis zu 640 µg angewendet werden kann. Diese Erhöhung ist lediglich für schwere Asthmatiker während der Reduktion oder des Absetzens oraler Kortikosteroide angezeigt. Im Rahmen der Erhaltungsdosis wird in der Fachinformation eine tägliche Dosis von 160 µg für Patienten ab 12 Jahren empfohlen. Da höhere Dosierungen demnach lediglich für kurzfristige Anwendungen vorgesehen sind, wird im Folgenden für Patienten ab 12 Jahren eine Erhaltungsdosis von 160 µg angesetzt [12].

Bei einer Dauertherapie ergibt das einen jährlichen Verbrauch von 58.400 µg (= 365 Behandlungstage × 160 µg). Das entspricht 365 Inhalationen à 160 µg.

#### *Fluticason*

Die Leitlinien definieren den hochdosierten Bereich bei Fluticasonpropionat ab einer Dosis von über 500 µg. Die nächstmögliche Dosis, die sich mit den verfügbaren Wirkstärken erreichen lässt, beträgt 750 µg. In der Fachinformation für Fluticason wird für schwere Asthmatiker über 16 Jahren eine Initialdosis von 2-mal täglich 500 µg bis 1.000 µg angegeben. Tagesdosen

oberhalb von 1.000 µg sollen nach Möglichkeit nicht längerfristig eingesetzt werden. Nur in wenigen Fällen werden Dosierungen bis zu 2.000 µg notwendig. Somit ergibt sich eine Dosisspanne von 750 µg bis 1.000 µg für Patienten über 16 Jahren [11].

Im Rahmen einer Dauertherapie ergibt das einen jährlichen Verbrauch von 273.750 µg (= 365 Behandlungstage × 750 µg) bis 365.000 µg (= 365 Behandlungstage × 1.000 µg). Das entspricht 1.095 Inhalationen à 250 µg und 730 Inhalationen à 500 µg.

Für Jugendliche Patienten stuft die NVL eine Dosis über 250 µg als hochdosiert ein [1, 2]. Gemäß Fachinformation soll eine Dosis von 400 µg für Patienten bis 16 Jahre nicht überschritten werden. Tagesdosen oberhalb von 200 µg sollen nach Möglichkeit nicht längerfristig eingesetzt werden. Somit ergibt sich eine untere Dosierung von 200 µg für Patienten ab 12 Jahren. Da die Dosierungsempfehlung bei Patienten über 16 Jahren denen der Erwachsenen entspricht, ist hier eine obere Dosis von 1.000 µg anzusetzen [11].

Im Rahmen einer Dauertherapie ergibt das einen jährlichen Verbrauch von 73.000 µg (= 365 Behandlungstage × 200 µg) bis 365.000 µg (= 365 Behandlungstage × 1.000 µg). Das entspricht 730 Inhalationen à 100 µg und 730 Inhalationen à 500 µg.

#### *Mometason*

Laut GINA-Leitlinie und der NVL ist Mometason ab einer Dosis über 400 µg bzw. 440 µg als hochdosiert einzustufen [1, 2]. In der Fachinformation wird eine Initialdosis von 400 µg 2-mal täglich empfohlen. Sobald die Symptome kontrolliert sind, soll auf die niedrigste wirksame Dosis titriert werden [13]. Da laut Leitlinie der hochdosierte Bereich sowohl bei Erwachsenen als auch bei Jugendlichen über 400 µg liegt, wird eine Erhaltungsdosis von 800 µg gewählt.

Bei einer Dauertherapie leitet sich dementsprechend ein jährlicher Verbrauch von 292.000 µg (= 365 Behandlungstage × 800 µg) ab. Das entspricht 730 Inhalationen à 400 µg Mometason pro Jahr.

#### ***Langwirksame Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika (LABA)***

##### *Formoterol*

Gemäß Fachinformation beträgt die übliche Erhaltungsdosis 24 µg pro Tag (2-mal täglich 12 µg). Die tägliche Höchstdosis liegt bei 48 µg pro Tag (2-mal täglich 2-mal 12 µg) und kann eingesetzt werden, wenn es chronische Symptome erfordern. Bei Kindern bis einschließlich 12 Jahre liegt die tägliche Höchstdosis bei 24 µg [14]. Analog zu dem Vorgehen des G-BA in seinen Tragenden Gründen zu Reslizumab ergibt sich hieraus eine Spanne von 24 µg bis 48 µg pro Tag [5].

Auf das Jahr bezogen entspricht das einem Verbrauch von 8.760 µg (= 365 Behandlungstage × 24 µg) bis 17.520 µg (= 365 Behandlungstage × 48 µg), bzw. 730 bis 1.460 Hübe à 12 µg Formoterol.

### *Salmeterol*

Die Fachinformation von Salmeterol gibt eine empfohlene Dosierung von 100 µg (2-mal täglich 50 µg) vor, wobei diese bei stärkeren Beschwerden auf 200 µg erhöht werden kann (2-mal täglich 2-mal 50 µg) [15]. Hieraus ergibt sich für erwachsene Patienten eine Dosisspanne von 100 µg bis 200 µg. Für Jugendliche ist nach Fachinformation keine Dosiserhöhung auf 200 µg vorgesehen [15].

Bezogen auf ein Jahr entspricht das einem Verbrauch von 36.500 µg (= 365 Behandlungstage × 100 µg) bis 73.000 µg (= 365 Behandlungstage × 200 µg), bzw. 730 bis 1.460 Inhalationen à 50 µg Salmeterol.

### *Bambuterol*

Gemäß Fachinformation beträgt die übliche Erhaltungsdosis 10 mg pro Tag. Im Bedarfsfall kann in Abhängigkeit des klinischen Effektes die Dosis auf 20 mg pro Tag verdoppelt werden. Bei Patienten, die zuvor orale Beta-2-Sympathomimetika gut vertragen haben, kann die Therapie mit einer Dosis von 20 mg begonnen werden [16]. Für erwachsene Patienten ergibt sich hieraus eine Dosisspanne von 10 mg bis 20 mg.

In Bezug auf ein Jahr ergibt das einen Verbrauch von 3.650 mg (= 365 Behandlungstage × 10 mg) bis 7.300 mg (= 365 Behandlungstage × 20 mg), bzw. 365 bis 730 Tabletten Bambuterol.

### *Clenbuterol*

Die Fachinformation von Clenbuterol gibt eine empfohlene Dosierung von 40 µg (2-mal täglich 20 µg) vor, wobei diese auf 20 µg reduziert werden kann (2-mal täglich 10 µg) [17]. Hieraus ergibt sich eine Dosisspanne von 20 µg bis 40 µg.

Bezogen auf ein Jahr entspricht das einem Verbrauch von 7.300 µg (= 365 Behandlungstage × 20 µg) bis 14.600 µg (= 365 Behandlungstage × 40 µg), bzw. 365 bis 730 Tabletten à 20 µg Clenbuterol.

### ***ICS + LABA Fixkombinationen***

Weder die GINA-Leitlinie noch die NVL machen explizite Vorgaben zur ICS-Dosierung im Rahmen der Behandlung mit Fixkombinationen aus LABA und ICS [1, 2]. Eine Übertragbarkeit der Vergleichstabelle der hochdosierten ICS (vgl. Tabelle 3-16) ist insbesondere aufgrund der damit verbundenen LABA-Gabe nicht vollumfänglich gegeben, sodass hierbei auf die Angaben der Fachinformationen abgestellt wird. Zusätzlich kann das Vorgehen des G-BA bei Reslizumab und Benralizumab herangezogen werden. In den Tragenden Gründen zu beiden Verfahren stellt der G-BA die Kosten von Fluticason/Vilanterol dar. Hierbei merkt er an, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet eine höhere Dosis zur Kontrolle des Asthmas angezeigt ist und wählt demnach die höchste Wirkstärke [5, 41]. Analog hierzu wird in der Folge zur Abbildung der hochdosierten Asthmatherapie die Dosierungsanweisung der größten Wirkstärke gewählt.

*Beclometason/Formoterol*

Die Fachinformation von Beclometason/Formoterol empfiehlt in der 200 µg/6 µg Formulierung eine tägliche Dosis von 800 µg Beclometason und 24 µg Formoterol (2-mal täglich 2 Inhalationen). Diese Dosierung entspricht gleichzeitig der Maximaldosis. Beclometason und Formoterol sind in Kombination nicht zugelassen zur Behandlung jugendlicher Patienten [18].

Bezogen auf ein Jahr entspricht das einem Verbrauch von 292.000 µg Beclometason und 8.760 µg Formoterol (= 365 Behandlungstage × 800 µg/24 µg), bzw. 1.460 Inhalationen à 200 µg/6 µg Beclometason und Formoterol.

*Budesonid/Formoterol*

Budesonid/Formoterol ist in der höchsten Wirkstärke als 320 µg/9 µg Formulierung verfügbar. Die entsprechende Fachinformation empfiehlt 1 Inhalation von 320 µg Budesonid und 9 µg Formoterol 2-mal täglich [19]. Bei manchen Patienten kann eine Dosis von maximal 2 Inhalationen 2-mal täglich erforderlich sein. Da diese jedoch nicht regelhaft angezeigt sind, wird in der Folge die empfohlene Dosis zur Herleitung der Jahrestherapiekosten herangezogen.

Bei einer Dauertherapie leitet sich dementsprechend ein jährlicher Verbrauch von 233.600 µg Budesonid und 6.570 µg Formoterol (= 365 Behandlungstage × 640 µg/18 µg) ab. Das entspricht 730 Inhalationen à 320 µg/9 µg Budesonid und Formoterol.

*Fluticason/Formoterol*

Die Fachinformation von Fluticason/Formoterol empfiehlt in der 250 µg/10 µg Formulierung eine tägliche Dosis von 1.000 µg Fluticasonpropionat und 40 µg Formoterol (2-mal täglich 2 Inhalationen) [20].

Bezogen auf ein Jahr entspricht das einem Verbrauch von 365.000 µg Fluticasonpropionat und 14.600 µg Formoterol (= 365 Behandlungstage × 1.000 µg/40 µg), bzw. 1.460 Inhalationen à 250 µg/10 µg Fluticason und Formoterol.

Die Fixkombination in der Wirkstärke 250 µg/10 µg ist nicht zur Behandlung Jugendlicher zugelassen. In der Wirkstärke 125 µg/5 µg empfiehlt die Fachinformation bei Patienten ab 12 Jahren eine Gabe von 2-mal täglich 2 Inhalationen (500 µg/20 µg) [20].

Bezogen auf ein Jahr entspricht das einem Verbrauch von 182.500 µg Fluticasonpropionat und 7.300 µg Formoterol (= 365 Behandlungstage × 500 µg/20 µg), bzw. 1.460 Inhalationen à 125 µg/5 µg Fluticason und Formoterol.

### *Fluticason/Salmeterol*

In der Wirkstärke 500 µg/50 µg beträgt die übliche Erhaltungsdosis gemäß Fachinformation 1.000 µg Fluticasonpropionat und 100 µg Salmeterol pro Tag (2-mal täglich 1 Inhalation) [21].<sup>2</sup>

Bei einer Dauertherapie leitet sich dementsprechend ein jährlicher Verbrauch von 365.000 µg Fluticasonpropionat und 36.500 µg Salmeterol (= 365 Behandlungstage × 1.000 µg/100 µg) ab. Das entspricht einem Verbrauch von 730 Inhalationen à 500 µg/50 µg Fluticason und Salmeterol.

### *Fluticason/Vilanterol*

Laut Fachinformation entspricht die empfohlene Dosis der Fixkombination Fluticason/Vilanterol in der Wirkstärke 184 µg/22 µg 1-mal täglich 1 Inhalation [22]. Analog zu dem Vorgehen des G-BA in seinen Tragenden Gründen zu Reslizumab ergibt sich hieraus eine hochdosierte Anwendung mit 184 µg Fluticason und 22 µg Vilanterol täglich [5].

Bezogen auf ein Jahr entspricht das einem Verbrauch von 67.160 µg Fluticasonfuroat und 8.030 µg Vilanterol (= 365 Behandlungstage × 184 µg/22 µg), bzw. 365 Inhalationen à 184 µg/22 µg Fluticason und Vilanterol.

### ***Orale Kortikosteroide***

Im Rahmen einer Langzeittherapie soll sowohl bei einer Therapie mit Prednison als auch bei einer Therapie mit Prednisolon je nach klinischer Symptomatik und Ansprechverhalten eine möglichst niedrige Erhaltungsdosis angewendet werden. Gemäß den Fachinformationen dieser Wirkstoffe hängt die Dosierung von der Art und Schwere der Erkrankung sowie vom individuellen Ansprechen des Patienten ab. Zur Behandlung von Asthma wird hierbei eine initiale Spanne von 10 mg bis 100 mg angegeben. In der Folge wird diese Dosis, je nach Ansprechverhalten und der klinischen Symptomatik, auf eine möglichst niedrige Dosis titriert, die im Allgemeinen zwischen 5 mg und 15 mg liegt [23, 24].

Darüber hinaus empfiehlt die GINA Leitlinie eine Kurzzeitbehandlung mit einer täglichen Dosierung in Höhe von 40 bis 50 mg über einen Zeitraum von 5 bis 7 Tage im Falle von Exazerbationen[1].

Da sich die Dosierung von Patient zu Patient unterscheidet, erfolgt die Darstellung des Verbrauchs in der Folge als patientenindividuell unterschiedlich.

---

<sup>2</sup> Im Gegensatz zum Inhalationspulver benötigt die Druckgasinhalation in der hohen Dosierung mehr Hübe. In Verbindung mit dem Festbetrag führt das zu höheren Jahrestherapiekosten, sodass hier das Inhalationspulver dargestellt wird.

### ***Langwirksame Anticholinergika (LAMA)***

#### *Tiotropium*

Laut Fachinformation entspricht die empfohlene Tagesdosis 5 µg Tiotropium (2 Hübe à 2,5 µg täglich). Diese Dosis soll nicht überschritten werden [25].

Bei einer Dauertherapie leitet sich dementsprechend ein jährlicher Verbrauch von 1.825 µg (= 365 Behandlungstage × 5 µg) ab. Das entspricht 730 Inhalationen à 2,5 µg Tiotropium.

### ***Monoklonale Antikörper***

#### *Omalizumab (Xolair®)*

Die empfohlene Dosis von Omalizumab ist abhängig von dem IgE-Basiswert (gemessen in I.E./ml) und dem Körpergewicht (in Kilogramm) des Patienten [26]. Zur Bestimmung von körpereigenschaftsabhängigen Verbräuchen wird auf das durchschnittliche Gewicht eines Unisex-Standardpatienten gemäß des Mikrozensus 2017 in Höhe von 77,0 kg zurückgegriffen [40]. Für Patienten mit diesem Körpergewicht sieht die Fachinformation eine Dosisspanne von 150 mg alle 4 Wochen bis 600 mg alle 2 Wochen in Abhängigkeit des IgE Basiswerts vor. Die minimale Dosis von 75 mg alle 4 Wochen ist lediglich für Patienten unter 40 kg mit einem IgE-Basiswert von 30 – 100 Internationalen Einheiten / ml angezeigt. Für Jugendliche ab 12 Jahren benennt der Mikrozensus ein durchschnittliches Körpergewicht von 47,1 kg [40]. Auch in diesem Fall ist mindestens eine Dosierung von 150 mg alle 4 Wochen angezeigt.

Dementsprechend ergibt sich eine Dosisspanne von 150 mg alle 4 Wochen bis 600 mg alle 2 Wochen, wofür entweder 1 Fertigspritze à 150 mg oder 4 Fertigspritzen à 150 mg benötigt werden.

Bezogen auf ein Jahr ergibt sich ein minimaler Verbrauch von 1.950 mg (= 13 Behandlungstage × 150 mg) und ein maximaler Verbrauch von 15.600 mg (= 26 Behandlungstage × 600 mg), entsprechend 13 Fertigspritzen à 150 mg bis 104 Fertigspritzen à 150 mg.

#### *Mepolizumab (Nucala®)*

Laut Fachinformation entspricht die empfohlene Dosis von Mepolizumab 1-mal 100 mg alle 4 Wochen, wofür 1 Durchstechflasche benötigt wird [27].

Bezogen auf ein Jahr entspricht das einem Verbrauch von 1.300 mg Mepolizumab (= 13 Behandlungstage × 100 mg), bzw. 13 Durchstechflaschen à 100 mg.

#### *Reslizumab (CINQAERO®)*

Die empfohlene Dosierung von Reslizumab bemisst sich anhand des Körpergewichts des Patienten. Die Fachinformation gibt hierzu ein Dosierungsschema nach Durchstechflaschen in Abhängigkeit des Körpergewichts vor [28]. Unter Berücksichtigung des durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen in Höhe von 77,0 kg ergibt sich demnach eine Dosis von 225 mg 1-mal alle 4 Wochen, wofür 2 Durchstechflaschen à 100 mg und 1 Durchstechflasche à 25 mg Reslizumab benötigt werden [28, 40].

Bezogen auf ein Jahr entspricht das einem Verbrauch von 2.925 mg Reslizumab (= 13 Behandlungstage × 225 mg), wofür 26 Durchstechflaschen à 100 mg und 13 Durchstechflaschen à 25 mg benötigt werden.

### *Benralizumab (Fasenra®)*

Die empfohlene Dosis von Benralizumab beträgt 30 mg als subkutane Injektion, wofür 1 Fertigspritze à 30 mg benötigt wird [29].

Im Rahmen der Dauertherapie fallen jährlich 6,5 Behandlungszyklen an, was zu einem jährlichen Verbrauch von 195 mg führt (= 6,5 Behandlungstage × 30 mg).

### **3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Zu bewertendes Arzneimittel		
Dupilumab (Dupixent®)	PZN: 14350123 Dupixent®, [1,5 ml = 200 mg] 175 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze 6 Fertigspritzen AVP: 4.644,94 €	4.381,17 € [1,77 € <sup>1)</sup> ; 262,00 € <sup>2)</sup> ]
	PZN: 12727291 Dupixent®, [2 ml = 300 mg] 150 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze 6 Fertigspritzen AVP: 4.644,94 €	4.381,17 € [1,77 € <sup>1)</sup> ; 262,00 € <sup>2)</sup> ]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Inhalative Kortikosteroide (ICS)		
Beclometason (bspw. Ventolair®)	PZN: 00345644 Ventolair® 250 µg, Dosieraerosol Druckgasinhalation, Lösung 400 Sprühstöße FB: 74,21 €	72,44 € [1,77 € <sup>1)</sup> ; 0,00 € <sup>3)</sup>
Budesonid (bspw. Budesonid Easyhaler®)	PZN: 09235064 Budesonid Easyhaler® 400 µg, Pulver zur Inhalation 200 Einzeldosen FB: 48,02 €	44,43 € [1,77 € <sup>1)</sup> ; 1,82 € <sup>3)</sup>
Ciclesonid (Alvesco®)	PZN: 03418958 Alvesco®, 160 µg, Druckgasinhalation, Lösung 120 Sprühstöße FB: 33,15 €	31,38 € [1,77 € <sup>1)</sup> ; 0,00 € <sup>3)</sup>
Fluticason (bspw. Flutide® mite, FlutiHEXAL® Flutide® forte)	PZN: 00240388 Flutide® mite 100 µg Pulver zur Inhalation 120 Einzeldosen FB: 22,91 €	19,71 € [1,77 € <sup>1)</sup> ; 1,43 € <sup>3)</sup>
	PZN: 10099011 FlutiHEXAL® 250 Mikrogramm/Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension 240 Einzeldosen FB: 51,68 €	49,91 € [1,77 € <sup>1)</sup> ; 0,00 € <sup>3)</sup>
	PZN: 0240402 Flutide® forte 500 µg, Pulver zur Inhalation 120 Einzeldosen FB: 45,22 €	39,16 € [1,77 € <sup>1)</sup> ; 4,29 € <sup>3)</sup>
Mometason (ASMANEX® Twisthaler®)	PZN: 02735510 ASMANEX® Twisthaler®, 400 µg, Pulver zur Inhalation 60 Einzeldosen FB: 26,23 €	24,46 € [1,77 € <sup>1)</sup> ; 0,00 € <sup>3)</sup>
Langwirksame Beta <sub>2</sub> -Sympathomimetika (LABA)		
Formoterol (bspw. Formatrix® Novolizer®)	PZN: 09617707 Formatrix® Novolizer® 12 µg/Dosis, Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation 180 Hartkapseln FB: 83,67 €	81,90 € [1,77 € <sup>1)</sup> ; 0,00 € <sup>3)</sup>

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Salmeterol (bspw. Serevent® Diskus®)	PZN: 8652498 Serevent® Diskus® 50 µg/Dosis, Pulver zur Inhalation 120 Einzeldosen FB: 66,02 €	56,30 € [1,77 € <sup>1)</sup> ; 7,95 € <sup>3)</sup>
Bambuterol (Bambec®)	PZN: 04424530 Bambec® Tabletten, 10 mg 100 Tabletten FB: 60,24 €	58,47 € [1,77 € <sup>1)</sup> ; 0,00 € <sup>3)</sup>
Clenbuterol (Spiropent®)	PZN: 01980325 Spiropent® Tabletten, 20 µg 100 Tabletten FB: 35,38 €	33,61 € [1,77 € <sup>1)</sup> ; 0,00 € <sup>3)</sup>
<b>ICS + LABA Fixkombination</b>		
Beclometason/Formoterol (bspw. KANTOS®)	PZN: 11374494 KANTOS® 200 µg/6 µg Pulver zur Inhalation 240 Einzeldosen FB: 226,58 €	224,81 € [1,77 € <sup>1)</sup> ; 0,00 € <sup>3)</sup>
Budesonid/Formoterol (bspw. Bufori Easyhaler®)	PZN: 12484279 Bufori Easyhaler® 320 µg/9 µg Pulver zur Inhalation 180 Einzeldosen FB: 148,32 €	146,55 € [1,77 € <sup>1)</sup> ; 0,00 € <sup>3)</sup>
Fluticason/Formoterol (flutiform®)	PZN: 09101487 flutiform®, 125 µg/5 µg Dosieraerosol 360 Sprühstöße FB: 106,61 €	104,84 € [1,77 € <sup>1)</sup> ; 0,00 € <sup>3)</sup>
	PZN: 09101501 flutiform®, 250 µg/10 µg Dosieraerosol 360 Sprühstöße FB: 183,31 €	181,54 € [1,77 € <sup>1)</sup> ; 0,00 € <sup>3)</sup>
Fluticason/Salmeterol (bspw. Viani®)	PZN: 03180818 Viani® forte 50 µg/500 µg Pulver zur Inhalation 180 Einzeldosen FB: 133,59 €	131,82 € [1,77 € <sup>1)</sup> ; 0,00 € <sup>3)</sup>
Fluticason/Vilanterol (bspw. Relvar® Ellipta®)	PZN: 02360754 Relvar® Ellipta®, 184 µg/22 µg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation 90 Einzeldosen FB: 137,09 €	135,32 € [1,77 € <sup>1)</sup> ; 0,00 € <sup>3)</sup>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Orale Kortikosteroide (OCS)		
Prednison (bspw. Prednison acis®)	PZN: 01998495 5 mg Tablette 100 Tabletten FB: 16,41 €	14,57 € [1,77 € <sup>1)</sup> ; 0,07 € <sup>3)</sup>
Prednisolon (bspw. Decortin® H)	PZN: 00263047 5 mg Tablette 100 Tabletten FB: 15,10 €	13,00 € [1,77 € <sup>1)</sup> ; 0,33 € <sup>3)</sup>
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)		
Tiotropium (Spiriva® Respimat®)	PZN: 13832788 Spiriva® Respimat®, 2,5 µg Lösung zur Inhalation 180 Einzeldosen AVP: 179,26 €	168,17 € [1,77 € <sup>1)</sup> ; 9,32 € <sup>2)</sup>
Monoklonale Antikörper		
Omalizumab (Xolair®)	PZN: 09175149 Xolair®, [1 ml = 150 mg] 150 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze 10 Fertigspritzen AVP: 4.926,09 €	4.646,26 € [1,77 € <sup>1)</sup> ; 278,06 € <sup>2)</sup>
Mepolizumab (Nucala®)	PZN: 11329849 Nucala®, [1 ml = 100 mg] 100 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung 3 Durchstechflaschen AVP: 3.753,46 €	3.751,69 € [1,77 € <sup>1)</sup> ; 0,00 € <sup>2)</sup>
Reslizumab (CINQAERO®)	PZN: 13827818 CINQAERO®, [2,5 ml = 25 mg] 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2 Durchstechflaschen AVP: 303,43 €	285,47 € [1,77 € <sup>1)</sup> ; 16,19 € <sup>2)</sup>
	PZN: 13827824 CINQAERO®, [10 ml = 100 mg] 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2 Durchstechflaschen AVP: 1.180,69 €	1.114,16 € [1,77 € <sup>1)</sup> ; 64,76 € <sup>2)</sup>
Benralizumab (Fasenra®)	PZN: 13475325 Fasenra®, [1 ml = 30 mg] 30 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze 1 Fertigspritze AVP: 2.605,92 €	2.458,60 € [1,77 € <sup>1)</sup> ; 145,55 € <sup>2)</sup>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
1) Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V 2) Rabatt nach § 130a SGB V 3) Herstellerrabatt bzw. Generikarabatt auf festbetragsregulierte Arzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V, soweit diese in der Lauer-Taxe tatsächlich angegeben sind und damit an die GKV erstattet werden 4) Es ist kein Produkt zum Festbetrag verfügbar		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### 3.3.3.1 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben in Tabelle 3-18 stellen die Apothekenverkaufspreise (inkl. 19% Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen dar. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden, sofern zutreffend, von dem jeweiligen Apothekenverkaufspreis abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V

Die aufgeführten Abschläge werden sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den Handelsformen der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt. In den Apothekenverkaufspreisen der Lauer-Taxe, die für die Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen werden, sind auf Basis der Nutzenbewertung verhandelte Erstattungsbeträge nach § 130b SGB V, soweit zutreffend, miteingerechnet. Die Preisabfragen erfolgten für alle medikamentösen Therapien am 15.08.2019 aus der Lauer-Taxe.

Zudem werden bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel der Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V abgezogen. Generikarabatte für Festbetragsarzneimittel gem. § 130a Abs. 3b SGB V werden nur dann abgezogen, wenn sie in der Lauer-Taxe aufgeführt sind.

Für diese Darstellung werden nur im Verkehr befindliche Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße herangezogen. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-) importiert wurden, werden ausgeschlossen. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten für die Präparate wird jeweils die Packung und Packungsgrößenkombination herangezogen, die den minimalen bzw. maximalen Verbrauch am kostengünstigsten realisiert.

## Zu bewertendes Arzneimittel

### *Dupilumab (Dupixent®)*

Der Apothekenabgabepreis für Dupilumab (Dupixent®) beträgt 4.644,94 € für die 300 mg Injektionslösung mit 6 Fertigspritzen und 4.644,94 € für die 200 mg Injektionslösung mit 6 Fertigspritzen.

Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (jeweils 262,00 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (jeweils 1,77 €) ergeben sich Kosten in Höhe von 4.381,17 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### *Inhalative Kortikosteroide (ICS)*

Die hier aufgelisteten Präparate der inhalativen Kortikosteroide fallen unter die Festbetragsgruppe der *inhalativen, oralen Glucocorticoide*, einer Festbetragsgruppe der Stufe 2 [42].

#### *Beclometason*

Der Festbetrag von Beclometason beläuft sich für die Packung mit 2 Dosieraerosolen zu je 200 Sprühstößen à 250 µg auf 74,21 €. Es entfällt kein Herstellerrabatt auf die Arzneimittel, die auf dem Festbetrag liegen. Dementsprechend entfällt eine Anrechnung.

Somit ergeben sich nach Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V (0,00 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) Kosten von 72,44 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

#### *Budesonid*

Für Budesonid beträgt der Festbetrag einer Packung mit 2 Pulverinhalatoren zu je 100 Einzeldosen à 400 µg 48,02 €. In der entsprechenden Gruppe wird z.T. ein Herstellerrabatt gezahlt, welcher im Maximum 1,82 € beträgt.

Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V (1,82 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) Kosten von 44,43 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

#### *Ciclesonid*

Der Festbetrag von Ciclesonid (Alvesco®) beläuft sich für die Packung mit 1 Druckgasinhalator zu 120 Sprühstößen à 160 µg auf 33,15 €. Es entfällt kein Herstellerrabatt auf die Arzneimittel, die auf dem Festbetrag liegen. Dementsprechend entfällt eine Anrechnung.

Somit ergeben sich nach Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V (0,00 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) Kosten von 31,38 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

### *Fluticason*

Für Fluticason beträgt der Festbetrag einer Packung mit 2 Inhalationsgeräten zu je 60 Sprühstoßen à 500 µg 45,22 €. In der entsprechenden Gruppe ist nur ein Produkt verfügbar und dieses wird über Festbetrag (PZN: 00240402) angeboten. Auf dieses Produkt fällt ein 10-prozentiger Generikarabatt gemäß § 130a Abs. 3b SGB V an. Im Folgenden wird dementsprechend der entsprechende Generikaabschlag in Höhe von 4,29 € auf den Festbetrag angesetzt.

Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V (4,29 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) Kosten von 39,16 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

In der 250 µg Formulierung fallen die N3-Packungen à 240 Sprühstößen unter einen Festbetrag in Höhe von 51,68 €. Hierbei entfällt kein Herstellerrabatt auf die Arzneimittel, die auf dem Festbetrag liegen. Dementsprechend entfällt eine Anrechnung.

Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V (0,00 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) Kosten von 49,91 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

In der 100 µg Formulierung wird lediglich eine N2-Packung à 120 Sprühstöße angeboten. Diese fällt unter einen Festbetrag in Höhe von 22,91 €. Hierbei fällt ein Herstellerrabatt in Höhe von 1,43 € an.

Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V (1,43 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich Kosten von 19,71 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

### *Mometason*

Der Festbetrag von Mometason (ASMANEX® Twisthaler®) beläuft sich für die Packung mit 1 Pulverinhalator zu 60 Dosen à 400 µg auf 26,23 €. Es entfällt kein Herstellerrabatt auf die Arzneimittel, die auf dem Festbetrag liegen. Dementsprechend entfällt eine Anrechnung.

Somit ergeben sich nach Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V (0,00 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) Kosten von 24,46 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

### ***Langwirksame Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika (LABA)***

Die hier aufgelisteten Präparate der langwirksamen Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika fallen unter die Festbetragsgruppe der *Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika, inhalativ, oral* und die Festbetragsgruppe der *Beta<sub>2</sub>-sympathomimetischen Antiasthmatica*, jeweils Festbetragsgruppen der Stufe 2 [42].

### *Formoterol*

Für Formoterol beträgt der Festbetrag einer Packung mit 180 Hartkapseln à 12 µg 83,67 €. Es entfällt kein Herstellerrabatt auf die Arzneimittel, die auf dem Festbetrag liegen. Dementsprechend entfällt eine Anrechnung.

Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V (0,00 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) fallen Kosten in Höhe von 81,90 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung an.

#### *Salmeterol*

Der Festbetrag von Salmeterol beläuft sich für die Packung mit 120 Einzeldosen à 50 µg auf 66,02 €. Auf dieses Produkt fällt ein 10-prozentiger Generikarabatt gemäß § 130a Abs. 3b SGB V an. Im Folgenden wird dementsprechend der entsprechende Generikaabschlag in Höhe von 7,95 € auf den Festbetrag angesetzt.

Somit ergeben sich nach Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V (7,95 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) Kosten von 56,30 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

#### *Bambuterol*

Für Bambuterol beträgt der Festbetrag einer Packung mit 100 Tabletten à 10 mg 60,24 €. Da in dieser Gruppe kein Herstellerrabatt auf den Festbetrag gezahlt wird, entfällt eine Anrechnung.

Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V (0,00 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) fallen Kosten in Höhe von 58,47 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung an.

#### *Clenbuterol*

Der Festbetrag von Clenbuterol beläuft sich für die Packung mit 100 Tabletten à 20 µg auf 35,38 €. Es entfällt kein Herstellerrabatt auf die Arzneimittel, die auf dem Festbetrag liegen. Dementsprechend entfällt eine Anrechnung.

Somit ergeben sich nach Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V (0,00 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) Kosten von 33,61 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

#### ***ICS + LABA Fixkombinationen***

Die hier aufgelisteten Präparate der ICS + LABA Fixkombinationen fallen unter die Festbetragsgruppe der *Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen Beta2-Sympathomimetika*, einer Festbetragsgruppe der Stufe 3 [42].

#### *Beclometason/Formoterol*

Für die Fixkombination aus 200 µg Beclometason und 6 µg Formoterol beläuft sich der Festbetrag für die Packung mit 2 Inhalatoren zu je 120 Inhalationen auf 226,58 €. Es entfällt kein Herstellerrabatt auf die Arzneimittel, die auf dem Festbetrag liegen. Dementsprechend entfällt eine Anrechnung.

Somit ergeben sich nach Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V (0,00 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) Kosten von 224,81 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

*Budesonid/Formoterol*

Der Festbetrag der Fixkombination aus 320 µg Budesonid und 9 µg Formoterol für die Packung mit 3 Pulverinhalatoren zu je 60 Inhalationen beträgt 148,32 €. Es entfällt kein Herstellerrabatt auf die Arzneimittel, die auf dem Festbetrag liegen. Dementsprechend entfällt eine Anrechnung.

Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V (0,00 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich Kosten von 146,55 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

*Fluticason/Formoterol*

Für die Fixkombination aus 250 µg Fluticason und 10 µg Formoterol (flutiform®) beläuft sich der Festbetrag für die Packung mit 3 Aerosolen zu je 120 Inhalationen auf 183,31 €. Da in dieser Gruppe kein Herstellerrabatt auf den Festbetrag gezahlt wird, entfällt eine Anrechnung.

Demnach ergeben sich nach Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V (0,00 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) Kosten von 181,54 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

In der Fixkombination aus 125 µg Fluticason und 5 µg Formoterol (flutiform®) beträgt der Festbetrag 106,61 €. Da in dieser Gruppe kein Herstellerrabatt auf den Festbetrag gezahlt wird, entfällt eine Anrechnung.

Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V (0,00 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich Kosten von 104,84 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

*Fluticason/Salmeterol*

Der Festbetrag der Fixkombination aus 500 µg Fluticason und 10 µg Salmeterol für die Packung mit 3 Pulverinhalatoren zu je 60 Inhalationen beträgt 133,59 €. Es entfällt kein Herstellerrabatt auf die Arzneimittel, die auf dem Festbetrag liegen. Dementsprechend entfällt eine Anrechnung.

Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V (0,00 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich Kosten von 131,82 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

*Fluticason/Vilanterol*

Für die Fixkombination aus 184 µg Fluticason und 22 µg Vilanterol (Relvar® Ellipta®) beläuft sich der Festbetrag für die Packung mit 3 Inhalatoren zu je 30 Inhalationen auf 137,09 €. Es entfällt kein Herstellerrabatt auf die Arzneimittel, die auf dem Festbetrag liegen. Dementsprechend entfällt eine Anrechnung.

Demnach ergeben sich nach Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V (0,00 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) Kosten von 135,32 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

### ***Orale Kortikosteroide (OCS)***

Die Wirkstoffe Prednison und Prednisolon fallen jeweils in eine eigene Festbetragsgruppe der Stufe 1 [42].

#### *Prednison*

Der Festbetrag von Prednison für die Packung mit 100 Tabletten à 5 mg beträgt 16,41 €.

Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V (0,07 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich Kosten von 14,57 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

#### *Prednisolon*

Der Festbetrag von Prednisolon für die Packung mit 100 Tabletten à 5 mg beträgt 15,10 €.

Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V (0,33 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich Kosten von 13,00 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

### ***Langwirksame Anticholinergika (LAMA)***

#### *Tiotropium*

Die Kosten für die größte Packung Tiotropium mit 180 Einzeldosen à 2,5 µg (Spiriva® Respimat®) beträgt 179,26 €.

Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (9,32 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich Kosten von 168,17 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

### ***Monoklonale Antikörper***

#### *Omalizumab (Xolair®)*

Der Apothekenabgabepreis für Omalizumab (Xolair®) beträgt 4.926,09 € für die 150 mg Lösung mit 10 Fertigspritzen.

Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (278,06 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben Kosten in Höhe von 4.646,26 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

#### *Mepolizumab (Nucala®)*

Für Mepolizumab (Nucala®) beträgt der Apothekenverkaufspreis 3.753,46 € für die Packung mit 3 Durchstechflaschen à 100 mg.

Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (0,00 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich Kosten von 3.751,69 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

*Reslizumab (CINQAERO®)*

Für Reslizumab (CINQAERO®) beträgt der Apothekenabgabepreis 303,43 € für das 25 mg Konzentrat und 1.180,69 € für das 100 mg Konzentrat mit jeweils 2 Durchstechflaschen.

Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (16,19 €, bzw. 64,76 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (jeweils 1,77 €) ergeben sich folgende Kosten in Höhe von 285,47 € und 1.114,16 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung:

*Benralizumab (Fasenra®)*

Der Apothekenabgabepreis für Benralizumab (Fasenra®) beträgt 2.605,92 € für die Packung mit 1 Fertigspritze à 30 mg.

Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (145,55 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich Kosten in Höhe von 2.458,60 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

### 3.3.3.2 Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 3-19: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie	Produkt	Kosten pro Packung (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro)	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen (ggf. Spanne)	AM-Kosten pro Patient pro Jahr <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Dupilumab (Dupixent <sup>®</sup> )	<i>Erwachsene und Jugendliche</i>			
	Dupixent <sup>®</sup> 200 mg, 6 Fertigspritzen PZN: 14350123 AVP: 4.644,94 €	4.381,17 € [1,77 €; 262,00 €]	4,33 (= 26 Fertigspritzen)	18.985,07 €
	Dupixent <sup>®</sup> 300 mg, 6 Fertigspritzen PZN: 12727291 AVP: 4.644,94 €	4.381,17 € [1,77 €; 262,00 €]	4,33 (= 26 Fertigspritzen)	18.985,07 €
<b>Arzneimittelkosten Dupilumab</b>				<b>18.985,07 €</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Inhalative Kortikosteroide (ICS)</b>				
Beclometason (bspw. Ventolair <sup>®</sup> )	<i>Erwachsene und Jugendliche</i>			
	Beclometason- ratiopharm <sup>®</sup> 250 µg, 400 Sprühstöße PZN: 01660313 FB: 74,21 €	72,44 € [1,77 €; 0,00 €]	1,83 (= 730 Sprühstöße)	132,20 €
			3,65 (= 1.460 Sprühstöße)	264,41 €
<b>Arzneimittelkosten Beclometason</b>				<b>132,20 € - 264,41 €</b>
Budesonid (bspw. Budesonid Easyhaler <sup>®</sup> )	<i>Erwachsene und Jugendliche</i>			
	Budesonid Easyhaler <sup>®</sup> 400 µg 200 Einzeldosen PZN: 09235064 FB: 48,02 €	44,43 € [1,77 €; 1,82 €]	3,65 (= 730 Einzeldosen)	162,17 €
<b>Arzneimittelkosten Budesonid</b>				<b>162,17 €</b>

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie	Produkt	Kosten pro Packung (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro)	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen (ggf. Spanne)	AM-Kosten pro Patient pro Jahr <sup>a</sup>
Ciclesonid (Alvesco®)	<i>Erwachsene und Jugendliche</i>			
	Alvesco® 160 µg 120 Sprühstöße PZN: 03418958 FB: 33,15 €	31,38 € [1,77 €; 0,00 €]	3,04 (= 365 Sprühstöße)	95,45 €
	<b>Arzneimittelkosten Ciclesonid</b>			<b>95,45 €</b>
Fluticason (bspw. Flutide®)	<i>Erwachsene</i>			
	250 µg 240 Einzeldosen PZN: 10099011 FB: 51,68 €	49,91 € [1,77 €; 0,00 €]	4,56 (= 1.095 Einzeldosen)	227,71 €
	500 µg 120 Einzeldosen PZN: 0240402 FB: 45,22 €	39,16 € [1,77 €; 4,29 €]	6,08 (= 730 Einzeldosen)	238,22 €
	<b>Arzneimittelkosten Fluticason</b>			<b>227,71 € - 238,22 €</b>
	<i>Jugendliche</i>			
	100 µg 120 Einzeldosen PZN: 00240388 FB: 22,91 €	19,71 € [1,77 €; 1,43 €]	6,08 (= 730 Einzeldosen)	119,90 €
	500 µg 120 Einzeldosen PZN: 0240402 FB: 45,22 €	39,16 € [1,77 €; 4,29 €]	6,08 (= 730 Einzeldosen)	238,22 €
<b>Arzneimittelkosten Fluticason</b>			<b>119,90 € - 238,22 €</b>	
Mometason (ASMANEX® Twisthaler®)	<i>Erwachsene und Jugendliche</i>			
	ASMANEX® Twisthaler® 400 µg 60 Einzeldosen PZN: 02735510 FB: 26,23 €	24,46 € [1,77 €; 0,00 €]	12,16 (= 730 Einzeldosen)	297,60 €
<b>Arzneimittelkosten Mometason</b>			<b>297,60 €</b>	

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie	Produkt	Kosten pro Packung (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro)	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen (ggf. Spanne)	AM-Kosten pro Patient pro Jahr <sup>a</sup>
Langwirksame Beta2-Sympathomimetika (LABA)				
Formoterol (bspw. Formatrix® Novolizer®)	<i>Erwachsene und Jugendliche</i>			
	Formatris® Novolizer® 12 µg 180 Einzeldosen PZN: 09617707 FB: 83,67 €	81,90 € [1,77 €; 0,00 €]	4,0 <sup>5</sup> (= 730 Einzeldosen)	332,15 €
			8,1 <sup>1</sup> (= 1.460 Einzeldosen)	664,30 €
	<b>Arzneimittelkosten Formoterol</b>			<b>332,15 € - 664,30 €</b>
Salmeterol (bspw. Serevent® Diskus®)	<i>Erwachsene</i>			
	50 µg 120 Sprühstöße PZN: 8652498 FB: 66,02 €	56,30 € [1,77 €; 7,95 €]	6,08 (= 730 Sprühstöße)	342,49 €
			12,1 <sup>6</sup> (= 1.460 Sprühstöße)	684,98 €
	<b>Arzneimittelkosten Salmeterol</b>			<b>342,49 € - 684,98 €</b>
	<i>Jugendliche</i>			
	50 µg 120 Sprühstöße PZN: 8652498 FB: 66,02 €	56,30 € [1,77 €; 7,95 €]	6,08 (= 730 Sprühstöße)	342,49 €
<b>Arzneimittelkosten Salmeterol</b>			<b>342,49 €</b>	
Bambuterol (Bambec®)	<i>Erwachsene und Jugendliche</i>			
	Bambec® Tabletten 100 Tabletten PZN: 04424530 FB: 60,24 €	58,47 € [1,77 €; 0,00 €]	3,65 (= 365 Tabletten)	213,42 €
			7,30 (= 730 Tabletten)	426,83 €
	<b>Arzneimittelkosten Bambuterol</b>			<b>213,42 € - 426,83 €</b>
Clenbuterol (Spiropent®)	<i>Erwachsene und Jugendliche</i>			
	Spiropent® Tabletten 100 Tabletten PZN: 01980325 FB: 35,38 €	33,61 € [1,77 €; 0,00 €]	3,65 (= 365 Tabletten)	122,68 €
			7,30 (= 730 Tabletten)	245,35 €
	<b>Arzneimittelkosten Clenbuterol</b>			<b>122,68 € - 245,35 €</b>

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie	Produkt	Kosten pro Packung (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro)	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen (ggf. Spanne)	AM-Kosten pro Patient pro Jahr <sup>a</sup>
<b>ICS + LABA Fixkombination</b>				
Beclometason/ Formoterol (bspw. KANTOS®)	<i>Erwachsene</i>			
	KANTOS® 200 µg/6 µg 240 Einzeldosen PZN: 11374494 FB: 226,58 €	224,81 € [1,77 €; 0,00 €]	6,08 (= 1.460 Einzeldosen)	1.367,59 €
	<b>Arzneimittelkosten Beclometason/Formoterol</b>			<b>1.367,59 €</b>
Budesonid/ Formoterol (bspw. Bufori Easyhaler®)	<i>Erwachsene und Jugendliche</i>			
	Bufori Easyhaler® 320 µg/9 µg 180 Einzeldosen PZN: 12484279 FB: 148,32 €	146,55 € [1,77 €; 0,00 €]	4,05 (= 730 Einzeldosen)	594,34 €
	<b>Arzneimittelkosten Budesonid/Formoterol</b>			<b>594,34 €</b>
Fluticason/ Formoterol (flutiform®)	<i>Erwachsene</i>			
	flutiform® 250 µg/10 µg 360 Einzeldosen PZN: 09101501 FB: 183,31 €	181,54 € [1,77 €; 0,00 €]	4,05 (= 1.460 Einzeldosen)	736,25 €
	<b>Arzneimittelkosten Fluticason/Formoterol</b>			<b>736,25 €</b>
	<i>Jugendliche</i>			
	flutiform® 125 µg/10 µg 360 Einzeldosen PZN: 09101487 FB: 106,61 €	104,84 € [1,77 €; 0,00 €]	4,05 (= 1.460 Einzeldosen)	425,18 €
<b>Arzneimittelkosten Fluticason/Formoterol</b>			<b>425,18 €</b>	
Fluticason/ Salmeterol (bspw. Viani®)	<i>Erwachsene und Jugendliche</i>			
	Viani® 500 µg/10 µg 180 Einzeldosen PZN: 03180818 FB: 133,59 €	131,82 € [1,77 €; 0,00 €]	4,05 (= 730 Einzeldosen)	534,60 €
	<b>Arzneimittelkosten Fluticason/Salmeterol</b>			<b>534,60 €</b>

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie	Produkt	Kosten pro Packung (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro)	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen (ggf. Spanne)	AM-Kosten pro Patient pro Jahr <sup>a</sup>
Fluticason/ Vilanterol (bspw. Relvar <sup>®</sup> Ellipta <sup>®</sup> )	<i>Erwachsene und Jugendliche</i>			
	Relvar <sup>®</sup> Ellipta <sup>®</sup> 184 µg/22 µg 90 Einzeldosen PZN: 02360754 FB: 137,09 €	135,32 € [1,77 €; 0,00 €]	4,05 (= 365 Einzeldosen)	548,80 €
	<b>Arzneimittelkosten Fluticason/Vilanterol</b>			<b>548,80 €</b>
Orale Kortikosteroide (OCS)				
Prednison (bspw. Prednison acis <sup>®</sup> )	Patientenindividuell unterschiedlich			
Prednisolon (bspw. Decortin <sup>®</sup> H)	Patientenindividuell unterschiedlich			
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)				
Tiotropium (Spiriva <sup>®</sup> Respimat <sup>®</sup> )	<i>Erwachsene und Jugendliche</i>			
	Spiriva <sup>®</sup> Respimat <sup>®</sup> 2,5 µg 180 Einzeldosen PZN: 13832788 AVP: 179,26 €	168,17 € [1,77 €; 9,32 €]	4,05 (= 730 Einzeldosen)	682,02 €
	<b>Arzneimittelkosten Tiotropium</b>			<b>682,02 €</b>
Monoklonale Antikörper				
Omalizumab (Xolair <sup>®</sup> )	<i>Erwachsene und Jugendliche</i>			
	Xolair <sup>®</sup> 150 mg 10 Fertigspritzen PZN: 09175149 AVP: 4.926,09 €	4.646,26 € [1,77 €; 278,06 €]	1,3 (= 13 Fertigspritzen)	6.040,14 €
			10,40 (= 104 Fertigspritzen)	48.321,10 €
<b>Arzneimittelkosten Omalizumab</b>			<b>6.040,14 € - 48.321,10 €</b>	
Mepolizumab (Nucala <sup>®</sup> )	<i>Erwachsene und Jugendliche</i>			
	Nucala <sup>®</sup> 100 mg 3 Durchstechflaschen PZN: 13832788 AVP: 3.753,46 €	3.751,69 € [1,77 €; 0,00 €]	4,33 (= 13 Durchstechflaschen)	16.257,32 €
	<b>Arzneimittelkosten Mepolizumab</b>			<b>16.257,32 €</b>

Bezeichnung der Therapie	Produkt	Kosten pro Packung (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro)	Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen (ggf. Spanne)	AM-Kosten pro Patient pro Jahr <sup>a</sup>
Reslizumab (CINQAERO®)	<i>Erwachsene</i>			
	CINQAERO® 25 mg 2 Durchstechflaschen PZN: 13827818 AVP: 303,43 €	285,47 € [1,77 €; 16,19 €]	6,5 (= 13 Durchstechflaschen)	1.855,56 €
	CINQAERO® 100 mg 2 Durchstechflaschen PZN: 13827824 AVP: 1.180,69 €	1.114,16 € [1,77 €; 64,76 €]	13 (= 26 Durchstechflaschen)	14.484,08 €
	<b>Arzneimittelkosten Reslizumab</b>			<b>16.339,64 €</b>
Benralizumab (Fasenra®)	<i>Erwachsene</i>			
	Fasenra® 30 mg 1 Fertigspritze PZN: 13475325 AVP: 2.605,92 €	2.458,60 € [1,77 €; 145,55 €]	6,5 (6,5 Fertigspritzen)	15.980,90 €
	<b>Arzneimittelkosten Benralizumab</b>			<b>15.980,90 €</b>
a: Berechnung erfolgte mit der ungerundeten Packungszahl.				

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten in Tabelle 3-19 wurde zunächst anhand des Verbrauchs die Anzahl an Packungen ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Dupilumab (Dupixent®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	keine	-	-
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Inhalative Kortikosteroide (ICS)</b>				
Beclometason (bspw. Ventolair®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	keine	-	-
Budesonid (bspw. Budesonid Easyhaler®)		keine	-	-
Ciclesonid (Alvesco®)		keine	-	-
Fluticason (bspw. Flutide®)		keine	-	-
Mometason (ASMANEX® Twisthaler®)		keine	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Langwirksame Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika (LABA)</b>				
Formoterol (bspw. Formatrix® Novolizer®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	<i>keine</i>	-	-
Salmeterol (bspw. Serevent® Diskus®)		<i>keine</i>	-	-
Bambuterol (Bambec®)		<i>keine</i>	-	-
Clenbuterol (Spiropent®)		<i>keine</i>	-	-
<b>ICS + LABA Fixkombination</b>				
Beclometason/Formoterol (bspw. KANTOS®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	<i>keine</i>	-	-
Budesonid/Formoterol (bspw. Bufori Easyhaler®)		<i>keine</i>	-	-
Fluticason/Formoterol (flutiform®)		<i>keine</i>	-	-
Fluticason/Salmeterol (bspw. Viani®)		<i>keine</i>	-	-
Fluticason/Vilanterol (bspw. Relvar® Ellipta®)		<i>keine</i>	-	-
<b>Orale Kortikosteroide (OCS)</b>				
Prednison (bspw. Prednison acis®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	<i>keine</i>	-	-
Prednisolon (bspw. Decortin® H)		<i>keine</i>	-	-
<b>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</b>				
Tiotropium (bspw. Spiriva® Respimat®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	<i>keine</i>	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Monoklonale Antikörper				
Omalizumab (Xolair®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	<i>keine</i>	-	-
Mepolizumab (Nucala®)		<i>keine</i>	-	-
Reslizumab (CINQAERO®)		<i>keine</i> <sup>a</sup>	-	-
Benralizumab (Fasenra®)		<i>keine</i>	-	-
a: Gemäß der sogenannten Hilfstaxe sind Zuschläge für die Herstellung einer parenteralen Lösung durch die Apotheke im Rahmen der intravenösen Anwendung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung abrechnungsfähig. Pro applikationsfertiger Einheit ist jeweils die Abrechnung von maximal 71,00 Euro möglich (parenterale Lösung mit monoklonalen Antikörpern) [6]. Wie in der Vorbetrachtung beschrieben, werden diese Kosten nicht zu den Jahrestherapiekosten hinzugerechnet.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß § 4 Abs. 8 AM-NutzenV bezieht sich die Aufstellung auf zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformationen, bei denen regelhaft Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen. Hierbei sind gemäß den Vorgaben des G-BA lediglich solche Kosten zu berücksichtigen, welche mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen [4, 5]

Als Grundlage zur Bestimmung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dienen die aktuellen Fachinformationen der entsprechenden Arzneimittel [9-15, 18-27, 31, 43]. Mit Ausnahme von Omalizumab, Reslizumab, Mepolizumab und Dupilumab bestehen bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen.

Reslizumab erfordert die Gabe als intravenöse Infusion über 20 – 50 Minuten [28]. Da der G-BA in seinem Beschluss zu Reslizumab Kosten für die Infusion nicht berücksichtigt, wird in der Folge von einer Anrechnung dieser Kosten abgesehen [5].

Bei Omalizumab ist zu Beginn der Behandlung ein Gesamt-Serum-IgE-Test (EBM-Ziffer 32426; 4,60 €) durchzuführen, um eine adäquate Dosisfestlegung ermöglichen zu können [26]. Eine erneute Messung des IgE-Wertes wird erst dann notwendig, wenn die Therapie mit Omalizumab länger als ein Jahr ausgesetzt wurde. Die Behandlung mit Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab erfordert die Überprüfung der Eosinophilen im Blut. Auch bei Dupilumab fällt die Bestimmung der Eosinophilen für die Einstufung des zugrunde liegenden Phänotyps als Typ-2-Inflammation an. Entsprechend ist eine Bestimmung der Eosinophilen über eine routinemäßige Vollblutanalyse notwendig (EBM-Ziffer: 32122; 1,10 €). Da die genannten Positionen einmalige Aufwendungen darstellen und nicht regelmäßig zu höheren Kosten führen, wird in Anlehnung an die Beschlüsse zu Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab von einer Anrechnung der Analysen abgesehen [4, 5, 41].

Neben der Anzahl der Eosinophilen im Blut wird die Typ-2-Inflammation durch einen erhöhten FeNO-Wert bestimmt. Dazu ist eine Analyse der Atemluft mithilfe eines Messgerätes notwendig, die ebenfalls einmalig vor Beginn der Therapie anfällt. Diese Messung ist derzeit nicht über den aktuell gültigen EBM abgebildet. Entsprechend erfolgt in Abschnitt 3.1 eine Darstellung der Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) für den Test des FeNO-Wertes.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
<i>Keine</i>	-

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

In Anlehnung an die Beschlüsse des G-BA zu Reslizumab, Mepolizumab und Benralizumab werden keine zusätzlichen GKV-Leistungen angerechnet [4, 5, 44].

*Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-21 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-9 (Anzahl der Patienten in der*

Zielpopulation) und Tabelle 3-12 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Dupilumab (Dupixent®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	keine	-	-
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Inhalative Kortikosteroide (ICS)</b>				
Beclometason (bspw. Ventolair®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	keine	-	-
Budesonid (bspw. Budesonid Easyhaler®)		keine	-	-
Ciclesonid (Alvesco®)		keine	-	-
Fluticason (bspw. Flutide®)		keine	-	-
Mometason (ASMANEX® Twisthaler®)		keine	-	-
<b>Langwirksame Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika (LABA)</b>				
Formoterol (bspw. Formatris® Novolizer®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	keine	-	-
Salmeterol (bspw. Serevent® Diskus®)		keine	-	-
Bambuterol (Bambec®)		keine	-	-
Clenbuterol (Spiropent®)		keine	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<b>ICS + LABA Fixkombination</b>				
Beclometason/ Formoterol (bspw. KANTOS®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	<i>keine</i>	-	-
Budesonid/ Formoterol (bspw. Bufori Easyhaler®)		<i>keine</i>	-	-
Fluticason/ Formoterol (flutiform®)		<i>keine</i>	-	-
Fluticason/ Salmeterol (bspw. Viani®)		<i>keine</i>	-	-
Fluticason/ Vilanterol (bspw. Relvar® Ellipta®)		<i>keine</i>	-	-
<b>Orale Kortikosteroide (OCS)</b>				
Prednison (bspw. Prednison acis®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	<i>keine</i>	-	-
Prednisolon (bspw. Decortin® H)		<i>keine</i>	-	-
<b>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</b>				
Tiotropium (bspw. Spiriva® Respimat®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	<i>keine</i>	-	-
<b>Monoklonale Antikörper</b>				
Omalizumab (Xolair®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	<i>keine</i>	-	-
Mepolizumab (Nucala®)		<i>keine</i>	-	-
Reslizumab (CINQAERO®)		<i>keine<sup>a</sup></i>	-	-
Benralizumab (Fasenra®)		<i>keine</i>	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
a: Gemäß der sogenannten Hilfstaxe sind Zuschläge für die Herstellung einer parenteralen Lösung durch die Apotheke im Rahmen der intravenösen Anwendung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung abrechnungsfähig. Pro applikationsfertiger Einheit ist jeweils die Abrechnung von maximal 71,00 Euro möglich (parenterale Lösung mit monoklonalen Antikörpern) [6]. Wie in der Vorbetrachtung beschrieben, werden diese Kosten nicht zu den Jahrestherapiekosten hinzugerechnet.				

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Dupilumab (Dupixent <sup>®</sup> )	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	18.985,07 €	333.472.755 € - 1.031.477.838 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Inhalative Kortikosteroide (ICS)			
Beclometason (bspw. Ventolair <sup>®</sup> )	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	132,20 € -264,41 €	2.322.093 € - 14.365.660 €
Budesonid (bspw. Budesonid Easyhaler <sup>®</sup> )		162,17 €	2.848.516 € - 8.810.858 €
Ciclesonid (Alvesco <sup>®</sup> )		95,45 €	1.676.579 € - 5.185.894 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Fluticason (bspw. Flutide <sup>®</sup> )		<i>Erwachsene</i>	
		227,71 € - 238,22 €	3.963.976 € - 12.249.511 €
		<i>Jugendliche</i>	
Mometason (ASMANEX <sup>®</sup> Twisthaler <sup>®</sup> )		119,90 € - 238,22 €	18.824 € - 693.220 €
		297,60 €	5.227.344 € - 16.168.906 €
Langwirksame Beta <sub>2</sub> -Sympathomimetika (LABA)			
Formoterol (bspw. Formatris <sup>®</sup> Novolizer <sup>®</sup> )	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Entzündung	332,15 € - 664,30 €	5.834.215 € - 36.092.083 €
Salmeterol (bspw. Serevent <sup>®</sup> Diskus <sup>®</sup> )		<i>Erwachsene</i>	
		342,49 € - 684,98 €	5.962.066 € - 35.222.357 €
Bambuterol (Bambec <sup>®</sup> )		<i>Jugendliche</i>	
		342,49 €	53.771 € - 996.646 €
Clenbuterol (Spiropent <sup>®</sup> )	213,42 € - 426,83 €	3.748.722 € - 23.190.101 €	
	122,68 € - 245,35 €	2.154.874 € - 13.330.111 €	
ICS + LABA Fixkombination			
Beclometason/ Formoterol (bspw. KANTOS <sup>®</sup> )	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Entzündung	<i>Erwachsene</i>	
		1.367,59 €	23.807.007 € - 70.322.845 €
<i>Jugendliche</i>			
-		-	
Budesonid/ Formoterol (bspw. Bufori Easyhaler <sup>®</sup> )		594,34 €	10.439.582 € - 32.291.087 €
Fluticason/ Formoterol (flutiform <sup>®</sup> )	<i>Erwachsene</i>		
	736,25 €	12.816.640 € - 37.858.711 €	
Fluticason/ Salmeterol (bspw. Viani <sup>®</sup> )	<i>Jugendliche</i>		
	425,18 €	66.753 € - 1.237.274 €	
	534,60 €	9.390.249 € - 29.045.353 €	

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>	
Fluticason/ Vilanterol (bspw. Relvar <sup>®</sup> Ellipta <sup>®</sup> )		548,80 €	9.639.672 € - 29.816.853 €	
<b>Orale Kortikosteroide (OCS)</b>				
Prednison (bspw. Prednison acis <sup>®</sup> )	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	Patientenindividuell unterschiedlich		
Prednisolon (bspw. Decortin <sup>®</sup> H)		Patientenindividuell unterschiedlich		
<b>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</b>				
Tiotropium (Spiriva <sup>®</sup> Respimat <sup>®</sup> )	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	682,02 €	11.979.681 € - 37.054.829 €	
<b>Monoklonale Antikörper</b>				
Omalizumab (Xolair <sup>®</sup> )	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	6.040,14 € - 48.321,10 €	106.095.059 € - 2.625.333.684 €	
Mepolizumab (Nucala <sup>®</sup> )		16.257,32 €	285.559.826 € - 883.276.453 €	
Reslizumab (CINQAERO <sup>®</sup> )		<i>Erwachsene</i>		
		16.339,64 €	284.440.453 € - 840.200.628 €	
		<i>Jugendliche</i>		
		-	-	
Benralizumab (Fasenra <sup>®</sup> )		<i>Erwachsene</i>		
		15.980,90 €	278.195.507 € - 821.753.859 €	
	<i>Jugendliche</i>			
	-	-		
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden				

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten in Tabelle 3-23 wurde zunächst anhand des Verbrauchs die Anzahl der Packungen ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Es fallen keine zusätzlichen GKV-

Leistungen und Kosten für sonstige Leistungen gemäß Hilfstaxe an. Auf Basis der Arzneimittelkosten und unter Berücksichtigung der Anzahl der Patienten in der GKV (siehe Tabelle 3-11) wurden die Jahrestherapiekosten insgesamt für die GKV berechnet. Bei der Berechnung wurden je nach Zulassung des Arzneimittels unterschieden zwischen Erwachsenen ab 18 Jahren mit 17.408 bis 51.421 Patienten und Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren mit 157 bis 2.910 Patienten (Insgesamt 17.565 bis 54.331 Patienten; vgl. Abschnitt 3.2).

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

#### **Versorgungsanteil innerhalb des Anwendungsgebiets**

Dupilumab ist zugelassen zur Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel nur unzureichend kontrolliert ist. Außerdem ist Dupilumab seit dem 26.09.2017 zugelassen zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen.

Erkrankungen des atopischen Formenkreises treten häufig als Komorbiditäten auf. Für die atopischen Erkrankungen Asthma und AD besteht ein hoher Anteil an Patienten, die eine Komorbidität aufweisen. In den Studien CHRONOS und CAFÉ, die in der bereits abgeschlossenen Nutzenbewertung zum Anwendungsgebiet AD dargestellt wurden, weisen 41,1% bzw. 42,3% Patienten eine Komorbidität mit Asthma auf [45].

Der Anteil von Patienten mit Komorbidität AD innerhalb der im vorliegenden Dossier dargestellten Asthma-Studien DRI12544, QUEST und VENTURE beträgt zwischen 7,6 und 10,8% (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2). Entsprechend ist davon auszugehen, dass ein Teil der erwachsenen Patienten, die aufgrund ihrer Asthmaerkrankung für eine Behandlung mit Dupilumab in Frage kommen, bereits eine Dupilumab-Therapie aufgrund ihrer AD-Erkrankung erhalten. Der Versorgungsanteil für das Anwendungsgebiet Asthma ist folglich eher geringer.

### **Kontraindikation**

Laut Fachinformation bestehen keine besonderen Kontraindikationen für eine Anwendung mit Dupilumab [7, 8].

### **Therapieabbrüche**

Es existieren keine Daten zur Häufigkeit von Abbrüchen einer Dupilumab-Therapie bei Asthmapatienten im Versorgungsalltag. Daher werden als Näherung die im Modul 4 für die Studien DRI12544 (24 Wochen), QUEST (52 Wochen) und VENTURE (24 Wochen) beschriebenen Abbruchraten näher betrachtet. Bei der VENTURE Studie wurde bei Patienten unter Dupilumab-Behandlung eine Abbruchrate von 1,9% beobachtet [46]. Bei QUEST und DRI12544 wurde bei den Patienten, die eine zweiwöchentliche Therapie mit 200 mg Dupilumab erhielten, eine Abbruchrate von 11,1% bzw. 7,3% berichtet [47].

Des Weiteren zeigte die Langzeitstudie TRAVERSE, in der auch Patienten der drei dargestellten Studien eingeschlossen sind, eine Abbruchrate von 5,1% nach einer insgesamt mehr als zweijährigen Behandlungsphase.

### **Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich**

Dupilumab wird eingesetzt zur Behandlung von Asthma und atopischer Dermatitis. Diese Erkrankungen werden regelhaft ambulant betreut. Der Anteil der Patienten, die im stationären Bereich mit Dupilumab behandelt werden, wird als vernachlässigbar eingeschätzt.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die in Abschnitt 3.2.3 hergeleitete Anzahl an GKV-versicherten Patienten in der Zielpopulation stellt das maximale Marktpotential im Rahmen der GKV dar. Insgesamt wird jedoch voraussichtlich nur ein wesentlich geringerer Anteil für die Behandlung mit Dupilumab in Frage kommen. Auf Basis der zuvor genannten Gründe kann davon ausgegangen werden, dass sich daher Jahrestherapiekosten ergeben, die deutlich unter den in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Kosten liegen.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt dient dem Ziel, valide Quellen zu Behandlungsmodus und -dauer, Verbrauch und Preisen der zu bewertenden Therapie sowie zweckmäßigen Vergleichstherapien zu identifizieren, um somit eine realistische Einschätzung der zu erwartenden Jahrestherapiekosten für die GKV zu ermöglichen.

Die Behandlungsdauer und der durchschnittliche Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind mit Hilfe der Angaben der jeweiligen Fachinformationen bzw. für Inhalative Kortikosteroide zusätzlich mit den Angaben der „Leitlinie“ ermittelt worden. Die Angaben wurden am 15.08.2018 aktualisiert.

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Global Initiative For Asthma (2019): Global strategy for asthma management and prevention - Updated 2019. [Zugriff: 10.07.2019]. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>.
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2018): Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma; 3. Auflage. Version 1 2018. [Zugriff: 21.03.2019]. URL: <https://www.leitlinien.de/nvl/asthma>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2017): Reslizumab (Asthma) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung. [Zugriff: 22.12.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1778/2017-01-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Reslizumab-D-271.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1778/2017-01-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Reslizumab-D-271.pdf).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Mepolizumab. [Zugriff: 26.03.2018]. URL:

- [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3894/2016-07-21\\_AM-RL-XII\\_Mepolizumab\\_D-211\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3894/2016-07-21_AM-RL-XII_Mepolizumab_D-211_TrG.pdf).
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Reslizumab. [Zugriff: 19.12.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4458/2017-07-06\\_AM-RL-XII\\_Reslizumab\\_D-271\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4458/2017-07-06_AM-RL-XII_Reslizumab_D-271_TrG.pdf).
  6. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband (2015): Anlage 3 zur Hilfstaxe - Preisbildung für parenterale Lösungen - Änderungsfassung mit Stand 1. Januar 2015. [Zugriff: 13.06.2019]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/Anlage\\_3\\_zur\\_Hilfstaxe\\_Stand\\_01012015.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/Anlage_3_zur_Hilfstaxe_Stand_01012015.pdf).
  7. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: August 2019 [Zugriff: 19.08.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  8. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: August 2019 [Zugriff: 19.08.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  9. TEVA GmbH (2002): Ventolair® 250 µg Dosieraerosol; Druckgasinhalation, Lösung; Fachinformation. Stand: Mai 2017 [Zugriff: 14.06.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  10. Orion Pharma GmbH (2002): Budesonid Easyhaler Fachinformation. Stand: März 2017 [Zugriff: 19.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  11. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (1994): Flutide Diskus; Fachinformation. Stand: Juli 2017 [Zugriff: 19.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  12. AstraZeneca GmbH (2005): Alvesco® 80 Mikrogramm und 160 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung; Fachinformation. Stand: Juli 2017 [Zugriff: 19.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  13. MSD SHARP & DOHME GMBH (2002): ASMANEX® Twisthaler®; Fachinformation. Stand: November 2017 [Zugriff: 19.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  14. MEDA Pharma GmbH & Co. KG (2004): Formatrix® 6/12 Mikrogramm Novolizer®; Fachinformation. Stand: Juli 2017 [Zugriff: 09.05.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  15. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (1995): Serevent Dosier-Aerosol; Fachinformation. Stand: Mai 2018 [Zugriff: 19.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  16. Astra Zeneca GmbH (1991): Bambec®; Fachinformation. Stand: Mai 2016 [Zugriff: 09.11.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  17. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (1988): Spiropent® 0,02 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: März 2014. [Zugriff: 09.11.2017]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de>.
  18. Chiesi GmbH (2015): KANTOS® NEXThaler® 200 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Inhalation Pulver zur Inhalation; Fachinformation. Stand: März 2017 [Zugriff: 19.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  19. Orion Pharma GmbH (2016): Bufori Easyhaler 320 Mikrogramm/9 Mikrogramm pro Inhalation Pulver zur Inhalation; Fachinformation. Stand: Dezember 2017 [Zugriff: 19.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

20. Mundipharma GmbH (2012): flutiform® 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation Suspension; Fachinformation. Stand: Oktober 2018 [Zugriff: 19.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (1999): Viani Diskus; Fachinformation. Stand: März 2018 [Zugriff: 19.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. Glaxo Group Limited (2013): Relvar Ellipta 184 Mikrogramm/22 Mikrogramm Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation; Fachinformation. Stand: Dezember 2018 [Zugriff: 19.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. acis Arzneimittel GmbH (1999): Prednison acis®; Fachinformation. Stand: August 2017 [Zugriff: 19.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. Merck Serono GmbH (1989): Decortin® H Tabletten; Fachinformation. Stand: September 2017 [Zugriff: 19.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. Boehringer Ingelheim International GmbH (2007): Spiriva® Respimat®; Fachinformation. Stand: Mai 2018 [Zugriff: 19.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. Novartis Europharm Ltd (2005): Xolair® 150 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2019 [Zugriff: 17.02.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. GlaxoSmithKline Trading Services Ltd (2015): Nucala 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: August 2018 [Zugriff: 19.10.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. TEVA B.V. (2016): Cinqaero 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: September 2018 [Zugriff: 09.05.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
29. Astra Zeneca AB (2018): Fasenra® 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Mai 2019 [Zugriff: 23.05.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. Chiesi GmbH (2006): Foster® 100/6 Mikrogramm Druckgasinhalation; Fachinformation. Stand: März 2018 [Zugriff: 19.03.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. Chiesi GmbH (2015): Foster® 200/6 Mikrogramm pro Inhalation Pulver zur Inhalation; Fachinformation. Stand: März 2017 [Zugriff: 19.03.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. Chiesi GmbH (2012): Foster® NEXThaler® 100/6 Mikrogramm; Fachinformation. Stand: Juni 2018 [Zugriff: 03.12.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. Chiesi GmbH (2015): Foster® NEXThaler® 200/6 Mikrogramm pro Inhalation Pulver zur Inhalation; Fachinformation. Stand: März 2017 [Zugriff: 03.12.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
34. Chiesi GmbH (2006): INUVAIR® 100/6 Mikrogramm Druckgasinhalation; Fachinformation. Stand: März 2018 [Zugriff: 03.12.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
35. Chiesi GmbH (2015): INUVAIR® 200/6 Mikrogramm Druckgasinhalation; Fachinformation. Stand: Juli 2017 [Zugriff: 03.12.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
36. Chiesi GmbH (2006): KANTOS® 100/6 Mikrogramm Druckgasinhalation; Fachinformation. Stand: März 2018 [Zugriff: 03.12.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
37. Chiesi GmbH (2015): KANTOS® 200/6 Mikrogramm pro Inhalation Druckgasinhalation, Lösung; Fachinformation. Stand: März 2017 [Zugriff: 19.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

38. Chiesi GmbH (2012): KANTOS® NEXThaler® 100 Mikrogramm/6 Mikrogramm; Fachinformation. Stand: Juni 2018 [Zugriff: 19.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
39. Chiesi GmbH (2015): KANTOS® NEXThaler® 200/6 Mikrogramm pro Inhalation Pulver zur Inhalation; Fachinformation. Stand: März 2017 [Zugriff: 19.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
40. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (2017): Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. [Zugriff: 17.10.2018]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Benralizumab. [Zugriff: 15.08.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5169/2018-08-02\\_AM-RL-XII\\_Benralizumab\\_D-341\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5169/2018-08-02_AM-RL-XII_Benralizumab_D-341_TrG.pdf).
42. GKV-Spitzenverband (2018): Beschlussübersicht je Festbetragsgruppe, Stand: 01.07.2018. [Zugriff: 19.07.2018]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/arzneimittel\\_festbetrage\\_1/festbetrage\\_weitere\\_uebersichten\\_/Beschlussuebersicht\\_FB-Gruppen\\_20190701.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/arzneimittel_festbetrage_1/festbetrage_weitere_uebersichten_/Beschlussuebersicht_FB-Gruppen_20190701.pdf).
43. TEVA GmbH (2002): Ventolair® 250 µg Dosieraerosol; Fachinformation. Stand: Mai 2017 [Zugriff: 19.07.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Benralizumab. [Zugriff: 15.08.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3436/2018-08-02\\_AM-RL-XII\\_Benralizumab\\_D-341.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3436/2018-08-02_AM-RL-XII_Benralizumab_D-341.pdf).
45. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2017): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dupilumab (Dupixent®) Modul 4 A. [Zugriff: 03.04.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2204/2017-12-01\\_Modul4A\\_Dupilumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2204/2017-12-01_Modul4A_Dupilumab.pdf).
46. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. (2018): Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *New England Journal of Medicine*; 378(26):2475-85.
47. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. (2018): Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *New England Journal of Medicine*; 378(26):2486-96.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Dupixent sind in der Fach- und Gebrauchsinformation dargelegt. Aus Anhang IIb der Entscheidung der Europäischen Kommission ergeben sich keine ergänzenden Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung.

Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Dupixent<sup>®</sup> entnommen [1, 2].

#### Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt begonnen werden, der in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen, bei denen Dupilumab angewendet wird (siehe Abschnitt 4.1 der Fachinformation), erfahren ist.

##### *Asthma*

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab beträgt bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren):

- 400 mg (zwei Injektionen zu je 200 mg) als Anfangsdosis, gefolgt von 200 mg alle zwei Wochen, als subkutane Injektion.
- 600 mg (zwei Injektionen zu je 300 mg) als Anfangsdosis, gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen, als subkutane Injektion bei Patienten mit schwerem Asthma und die auf orale Kortikosteroide eingestellt sind oder bei Patienten mit schwerem Asthma und komorbider mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD).

Patienten, die gleichzeitig auf orale Kortikosteroide eingestellt sind, können ihre Steroiddosis verringern, sobald es unter Dupilumab zu einer klinischen Verbesserung gekommen ist (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Die Steroiddosis ist schrittweise zu verringern (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Dupilumab ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Therapie sollte mindestens einmal im Jahr beurteilt werden, beruhend auf einer ärztlichen Einschätzung der Asthmakontrolle des Patienten.

### Versäumte Dosen

Falls eine Dosis versäumt wird, ist diese so schnell wie möglich nachzuholen. Danach ist die Dosierung zum regulären planmäßigen Zeitpunkt wiederaufzunehmen.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten ( $\geq 65$ Jahre)*

Bei älteren Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit einer leichten oder mäßigen Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen nur sehr begrenzte Daten für Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Leberfunktionsstörung*

Es liegen keine Daten für Patienten mit einer Leberfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Körpergewicht*

Für Asthmapatienten ab 12 Jahren oder Erwachsene mit atopischer Dermatitis wird keine körperlsgewichtsbezogene Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern unter 12 Jahren mit schwerem Asthma sind nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

#### Subkutane Anwendung

Dupilumab wird subkutan in den Oberschenkel oder das Abdomen injiziert, außer in einem Umkreis von 5 cm um den Bauchnabel herum. Falls die Injektion durch eine andere Person erfolgt, kann auch der Oberarm als Injektionsstelle ausgewählt werden.

Die Anfangsdosis von 400 mg ist in zwei Injektionen zu je 200 mg Dupilumab an zwei unterschiedlichen Injektionsstellen nacheinander zu verabreichen.

Die Anfangsdosis von 600 mg ist in zwei Injektionen zu je 300 mg Dupilumab an zwei unterschiedlichen Injektionsstellen nacheinander zu verabreichen.

Es wird empfohlen, bei jeder Injektion eine andere Injektionsstelle zu wählen. Dupilumab darf weder in empfindliche, verletzte oder vernarbte Hautstellen noch in Hautstellen mit blauen Flecken injiziert werden.

Sofern der behandelnde Arzt dies als angemessen erachtet, kann Dupilumab durch den Patienten selbst oder durch eine Pflegeperson injiziert werden. Die Patienten und/oder Pflegepersonen sind vor der Anwendung gemäß den in der Packungsbeilage enthaltenen Hinweisen zur Anwendung zu unterweisen, wie Dupilumab vorzubereiten und zu verabreichen ist.

### **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Dupilumab darf nicht zur Behandlung von akuten Asthmasymptomen oder akuten Exazerbationen angewendet werden. Dupilumab darf nicht zur Behandlung von akutem Bronchospasmus oder Status asthmaticus angewendet werden.

Systemische, topische oder inhalative Kortikosteroide dürfen nach Einleitung der Therapie mit Dupilumab nicht abrupt abgesetzt werden. Eine Verringerung der Kortikosteroiddosis, sofern angemessen, sollte schrittweise unter ärztlicher Aufsicht erfolgen. Eine solche Dosisreduktion kann mit systemischen Entzugssymptomen einhergehen und/oder Krankheiten demaskieren, die zuvor durch die systemische Kortikosteroidtherapie unterdrückt wurden.

Biomarker der Typ-2-Inflammation können durch systemische Kortikosteroide unterdrückt werden. Dies sollte bei der Bestimmung des Typ-2-Status bei Patienten, die auf orale Kortikosteroide eingestellt sind, berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sollten der Name und die Chargenbezeichnung des verabreichten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

### Überempfindlichkeit

Falls eine systemische Überempfindlichkeitsreaktion (unmittelbar oder verzögert) auftritt, muss die Anwendung von Dupilumab sofort beendet und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Im Entwicklungsprogramm zu atopischer Dermatitis wurde nach der Anwendung von Dupilumab in sehr seltenen Fällen von Serumkrankheit/Serumkrankheit-ähnlichen Reaktionen berichtet. Eine nach Anwendung von Dupilumab auftretende anaphylaktische Reaktion wurde sehr selten im Rahmen des Asthma-Entwicklungsprogramms gemeldet (siehe Abschnitt 4.8).

### Erkrankungen, die mit einer Eosinophilie einhergehen

Bei erwachsenen Patienten, die im Rahmen des Entwicklungsprogramms für Asthma mit Dupilumab behandelt wurden, wurden Fälle von eosinophiler Pneumonie sowie Vaskulitis, die

mit einer eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis im Einklang steht, berichtet. Bei Patienten mit Eosinophilie sollten Ärzte besonders auf das Auftreten von vaskulitischem Hautausschlag, einer Verschlechterung der Lungensymptomatik, Herzkomplicationen und/oder Neuropathie achten. Patienten, die aufgrund ihrer Asthmaerkrankung behandelt werden, können mit schwerwiegender systemischer Eosinophilie und manchmal mit klinischen Merkmalen einer eosinophilen Pneumonie oder Vaskulitis, die mit einer eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis im Einklang steht, vorstellig werden. Diese Erkrankungen werden häufig systemisch mit Kortikosteroiden behandelt und das Auftreten dieser Ereignisse kann in der Regel, aber nicht immer, mit der Reduzierung der oralen Kortikosteroidbehandlung in Zusammenhang gebracht werden.

### Helminthose

Patienten mit einer bekannten Helminthose wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Dupilumab kann durch Hemmung der IL-4/IL-13-Signalwege die Immunantwort auf eine Helminthose beeinflussen. Patienten mit einer bestehenden Helminthose sind zu behandeln, bevor die Dupilumab-Therapie eingeleitet wird. Wenn der Patient sich während der Dupilumab-Therapie infiziert und nicht auf eine Behandlung gegen Helminthose anspricht, muss die Behandlung mit Dupilumab ausgesetzt werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

### Konjunktivitis-bezogene Ereignisse

Patienten, die unter der Dupilumab-Behandlung eine Konjunktivitis entwickeln und die nach der Standardbehandlung nicht abklingt, sollten sich einer ophthalmologischen Untersuchung unterziehen (Abschnitt 4.8).

### Patienten mit atopischer Dermatitis und komorbidem Asthma

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die mit Dupilumab behandelt werden und die gleichzeitig ein komorbidem Asthma haben, dürfen ihre Asthma-Behandlung ohne vorherige Absprache mit ihren Ärzten weder anpassen noch absetzen. Nach dem Absetzen von Dupilumab sind Patienten mit einem komorbidem Asthma sorgfältig zu überwachen.

### Impfungen

Lebendimpfstoffe und attenuierte Lebendimpfstoffe dürfen nicht zeitgleich mit Dupilumab angewendet werden, da die klinische Sicherheit und Wirksamkeit nicht erwiesen wurde. Immunantworten auf Tdap- und Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff wurden untersucht, siehe Abschnitt 4.5. Es wird empfohlen, vor der Behandlung mit Dupilumab den Impfstatus von Patienten hinsichtlich Impfungen mit Lebendimpfstoffen und attenuierten

Lebendimpfstoffen entsprechend den aktuellen Impfeempfehlungen auf den neuesten Stand zu bringen.

### Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 300-mg-Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

In einer Studie, in der Patienten mit atopischer Dermatitis 16 Wochen lang einmal wöchentlich mit 300 mg Dupilumab behandelt wurden, wurden Immunantworten auf eine Impfung beurteilt. Nach einer zwölfwöchigen Anwendung von Dupilumab wurden die Patienten mit einem Tdap-Impfstoff (T-Zell-abhängig) und einem Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff (T-Zell-unabhängig) geimpft. Die Immunantworten wurden vier Wochen später beurteilt. Die Antikörperreaktionen auf sowohl den Tetanus-Impfstoff als auch auf den Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff waren im Dupilumab-Arm ähnlich wie im Placebo-Arm. In der Studie sind keine unerwünschten Wechselwirkungen zwischen den jeweiligen Totimpfstoffen und Dupilumab festgestellt worden.

Daher können mit Dupilumab behandelte Patienten gleichzeitig inaktivierte oder Totimpfstoffe erhalten. Für Informationen zu Lebendimpfstoffen siehe Abschnitt 4.4.

In einer klinischen Studie mit AD-Patienten wurden die Wirkungen von Dupilumab auf die Pharmakokinetik (PK) von CYP-Substraten (Cytochrom-P450-Substrate) bewertet. Die aus der Studie gewonnenen Daten zeigten keine klinisch relevanten Wirkungen von Dupilumab auf die Aktivität von CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP2C9.

Es ist nicht damit zu rechnen, dass sich Dupilumab auf die PK gleichzeitig verabreichter Arzneimittel auswirkt. Ausgehend von der Populationsanalyse hatten häufig angewendete Begleitmedikationen keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Dupilumab bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma.

### **Fertilität Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dupilumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Dupilumab darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dupilumab in die Muttermilch übergeht oder ob es nach der Einnahme systemisch resorbiert wird. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Dupilumab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

### Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten keine Beeinträchtigung der Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Dupilumab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **Nebenwirkungen**

#### Asthma

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigste Nebenwirkung war ein Erythem an der Injektionsstelle. Eine anaphylaktische Reaktion wurde sehr selten im Rahmen des Asthma-Entwicklungsprogramms gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

In den Studien DRI12544 und QUEST betrug der Anteil an Patienten, welche die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen, 4,3 % in der Placebo-Gruppe, 3,2 % in der Gruppe mit Dupilumab 200 mg Q2W und 6,1 % in der Gruppe, die mit Dupilumab 300 mg Q2W behandelt wurde.

#### Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

Es wurden insgesamt 2.888 erwachsene und jugendliche Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma in drei randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen Studien mit 24- bis 52-wöchiger Dauer beurteilt (DRI12544, QUEST und VENTURE). Von diesen Studienteilnehmern hatten 2.678 eine oder mehrere schwere Exazerbationen im Jahr vor der Studienaufnahme, trotz regelmäßiger Anwendung von inhalativen Kortikosteroiden in mittlerer bis hoher Dosierung plus einem weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie (DRI12544 und QUEST). Insgesamt 210 Patienten, die zur Asthmabehandlung auf orale Kortikosteroide angewiesen waren und zusätzlich hochdosierte inhalative Kortikosteroide plus bis zu zwei weitere Arzneimittel zur Erhaltungstherapie erhielten, wurden in die VENTURE-Studie eingeschlossen.

In Tabelle 3 sind die in den klinischen Studien zu Asthma beobachteten Nebenwirkungen gemäß der Systemorganklasse und Häufigkeit anhand von folgenden Kategorien aufgeführt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Sehr selten ( $< 1/10.000$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad geordnet.

Tabelle 3 Liste der Nebenwirkungen bei Asthma

<b>MedDRA-Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Sehr selten	Anaphylaktische Reaktion
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Sehr häufig	Erythem an der Injektionsstelle
	Häufig	Ödem an der Injektionsstelle
	Häufig	Schmerzen an der Injektionsstelle
	Häufig	Jucken an der Injektionsstelle

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen bei den Indikationen atopische Dermatitis und Asthma

#### *Überempfindlichkeit*

Es wurden nach der Anwendung von Dupilumab sehr selten Fälle von Serumkrankheit/Serumkrankheit-ähnlichen Reaktionen und anaphylaktischen Reaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Konjunktivitis und Konjunktivitis-bezogene Ereignisse*

Eine Konjunktivitis trat häufiger bei Patienten mit atopischer Dermatitis auf, die Dupilumab erhielten. Bei den meisten Patienten klang die Konjunktivitis während des Behandlungszeitraums ab bzw. war im Abklingen begriffen. Bei Asthmapatienten war die Häufigkeit einer Konjunktivitis gering und in den Gruppen mit Dupilumab und Placebo vergleichbar (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Eczema herpeticum*

In den 16-wöchigen Monotherapie-Studien zu atopischer Dermatitis lag der Anteil der Patienten, bei denen ein Eczema herpeticum berichtet wurde, sowohl in den Dupilumab-Gruppen als auch in der Placebo-Gruppe bei  $< 1\%$ . In der 52-wöchigen Studie zu atopischer Dermatitis mit Dupilumab + TCS wurde ein Eczema herpeticum in der mit Dupilumab + TCS

behandelten Gruppe bei 0,2 % der Patienten gemeldet und in der Gruppe mit Placebo + TCS bei 1,9 %.

### *Eosinophilie*

Bei Patienten, die mit Dupilumab behandelt wurden, kam es im Schnitt zu einem größeren initialen Anstieg der Eosinophilenzahl gegenüber der Baseline (Ausgangswert) als bei Patienten, die Placebo erhielten. Während der Studienbehandlung gingen die Eosinophilenzahlen annähernd auf die Ausgangswerte zurück.

Eine unter der Behandlung auftretende Eosinophilie ( $\geq 5.000$  Zellen/ $\mu\text{l}$ ) wurde bei  $< 2$  % der mit Dupilumab behandelten Patienten und  $< 0,5$  % der Patienten unter Placebo berichtet.

### *Infektionen*

In den 16-wöchigen Monotherapie-Studien zu atopischer Dermatitis lag der Anteil der Patienten, bei denen schwere Infektionen berichtet wurden, in der Placebo-Gruppe bei 1,0 % und in der Dupilumab-Gruppe bei 0,5 %. In der 52-wöchigen CHRONOS-Studie zu atopischer Dermatitis lag der Anteil der Patienten, bei denen schwerwiegende Infektionen berichtet wurden, in der Placebo-Gruppe bei 0,6 % und in der Dupilumab-Gruppe bei 0,2 %.

### *Immunogenität*

Wie alle therapeutischen Proteine kann Dupilumab potenziell eine Immunogenität hervorrufen.

ADA-Reaktionen (*Anti-Drug Antibody*) waren im Allgemeinen nicht mit einer Auswirkung auf die Exposition, Sicherheit oder Wirksamkeit von Dupilumab assoziiert.

Etwa 6 % der Patienten mit atopischer Dermatitis oder Asthma, die Dupilumab 300 mg Q2W über 52 Wochen erhielten, entwickelten ADA gegen Dupilumab; ca. 2 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und ungefähr 2 % wiesen neutralisierende Antikörper auf.

Etwa 9 % der Patienten mit Asthma, die Dupilumab 200 mg Q2W über 52 Wochen erhielten, entwickelten ADA gegen Dupilumab; ca. 4 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und ungefähr 4 % wiesen neutralisierende Antikörper auf.

In den 52-wöchigen Studien wurden auch ungefähr 5 % der Patienten in den Placebo-Gruppen positiv auf Antikörper gegen Dupilumab getestet; ca. 2 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und etwa 1 % wies neutralisierende Antikörper auf.

Weniger als 0,4 % der Patienten zeigten eine Reaktion mit hohem ADA-Titer, die mit einer verringerten Exposition und Wirksamkeit assoziiert war. Zudem trat bei einem Patienten eine Serumkrankheit und bei einem Patienten eine Serumkrankheit-ähnliche Reaktion auf ( $< 0,1$  %), die mit hohen ADA-Titern assoziiert waren (siehe Abschnitt 4.4).

### *Kinder und Jugendliche*

Insgesamt 107 Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit Asthma wurden in die 52-wöchige QUEST-Studie eingeschlossen. Das beobachtete Sicherheitsprofil war mit dem bei Erwachsenen vergleichbar.

### *Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen*

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel  
Paul-Ehrlich-Institut  
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59  
D-63225 Langen  
Tel.: +49 (0) 6103 77 0  
Fax: +49 (0) 6103 77 1234  
Website: <http://www.pei.de>

### **Überdosierung**

Es gibt keine besondere Behandlung bei einer Überdosierung mit Dupilumab. Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und sofern diese auftreten, ist eine entsprechende symptomatische Behandlung umgehend einzuleiten.

### **Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **Dauer der Haltbarkeit**

18 Monate für Dupixent 200 mg, 30 Monate für Dupixent 300 mg.

Wenn erforderlich, können die Fertigspritzen maximal 14 Tage lang bei einer Raumtemperatur von bis zu 25 °C gelagert werden. Nicht über 25 °C lagern. Wenn Sie den Umkarton dauerhaft aus dem Kühlschrank entnehmen müssen, notieren Sie das Datum der Entnahme in dem dafür vorgesehenen Bereich auf dem Umkarton. Sobald Dupixent aus dem Kühlschrank entnommen wurde, muss es innerhalb von 14 Tagen verwendet oder verworfen werden.

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**Art und Inhalt des Behältnisses**

Dupixent 200 mg Injektionslösung: 1,14 ml Lösung in einer silikonisierten Fertigspritze, bestehend aus Typ-1-Glas mit automatischem Sicherheitssystem und mit einer festen 27G 12,7 mm (½-Zoll)-Edelstahlkanüle.

Dupixent 300 mg Injektionslösung: 2 ml Lösung in einer silikonisierten Fertigspritze, bestehend aus Typ-1-Glas mit automatisches Sicherheitssystem und mit einer festen 27G 12,7 mm (½-Zoll)-Edelstahlkanüle.

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Die Hinweise zur Vorbereitung und Anwendung von Dupixent in einer Fertigspritze sind in der Packungsbeilage enthalten.

Die Lösung sollte klar bis leicht opaleszierend und farblos bis blassgelb sein. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie trüb oder verfärbt ist oder sichtbare Partikel enthält.

Nach der Entnahme der 200-mg-Fertigspritze aus dem Kühlschrank ist Dupixent erst nach 30 Minuten zu injizieren, wenn es Raumtemperatur angenommen hat.

Nach der Entnahme der 300-mg-Fertigspritze aus dem Kühlschrank ist Dupixent erst nach 45 Minuten zu injizieren, wenn es Raumtemperatur angenommen hat.

Die Fertigspritze weder Hitze noch direktem Sonnenlicht aussetzen und nicht schütteln.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen. Nach Gebrauch ist die Fertigspritze in ein durchstichsicheres Behältnis zu geben und entsprechend den nationalen Bestimmungen zu entsorgen. Das Behältnis nicht recyceln. Das Behältnis für Kinder unzugänglich aufbewahren.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung [3]. Die Behandlung sollte von einem Arzt begonnen werden, der in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen, bei denen Dupilumab angewendet wird, erfahren ist [1, 2].

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Für Dupixent<sup>®</sup> liegt kein Annex IV des EPAR vor.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend, da für Dupixent<sup>®</sup> kein Annex IV des EPAR vorliegt.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Folgende Maßnahmen zur Risikominimierung für Dupixent ergeben sich aus dem EPAR [3].

Tabelle 3-24: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Systemische Überempfindlichkeit (einschließlich Ereignisse, die mit Immunogenität assoziiert sind)	Fachinformation Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8 Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4 rezeptpflichtiges Arzneimittel	keine
<b>Wichtige potentielle Risiken</b>		
Maligne Erkrankungen	rezeptpflichtiges Arzneimittel	keine
<b>Fehlende Informationen</b>		
Anwendung bei pädiatrischen AD-Patienten < 18 Jahren und Asthmapatienten < 12 Jahren	Fachinformation Abschnitte 4.2 und 5.2 Packungsbeilage Abschnitt 2 rezeptpflichtiges Arzneimittel	keine
Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit	Fachinformation Abschnitte 4.6 und 5.3 Packungsbeilage Abschnitt 2 rezeptpflichtiges Arzneimittel	keine
Ereignisse, die mit einer Konjunktivitis in Zusammenhang stehen bei Patienten mit atopischer Dermatitis	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8 Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4 rezeptpflichtiges Arzneimittel	keine
Langzeitsicherheit	rezeptpflichtiges Arzneimittel	keine

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es sind keine zusätzlichen Risiko-minimierenden Aktivitäten erforderlich, die über die Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation und der Kennzeichnung hinausgehen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Als Informationsquelle wurden die aktuelle Fachinformation von Dupixent® (Stand: August 2019) [1, 2] und der EPAR [3] inklusive Anhang I und IIb verwendet.

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: August 2019 [Zugriff: 19.08.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: August 2019 [Zugriff: 19.08.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. EMA (2019): CHMP assessment report on extension of marketing authorisation and an extension of indication variation - Dupixent (Dokument vom 28. Februar 2019). [Zugriff: 09.07.2019]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-x-0004-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-x-0004-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf).

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-25 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Bestimmung der Eosinophilen im Blut	Dupixent ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der <b>Eosinophilen</b> im Blut und/oder erhöhtes <b>FeNO</b> [...].	ja
2	Bestimmung des FeNO		ja

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Der Stand der Fachinformation für Dupixent® ist Mai 2019 [1, 2]

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-25 die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen*

*Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-25 bei.*

Die Bestimmung der Anzahl der Eosinophilen im Blut ist Teil der Erhebung des vollständigen Blutstatus. Die Leistung ist bereits vom EBM-Katalog über die GOP 32122 und GOP 32121 abgedeckt.

Die Bestimmung des FeNO ist notwendig um die Eignung der Patienten für eine Therapie mit Dupilumab zu ermitteln. Für die Zielpopulation stellt die FeNO-Messung daher eine zwingend erforderliche Leistung aus Tabelle 3.11 dar, die bisher nicht im aktuell gültigen EBM abgebildet ist [3, 4].

Die Analyse ist in der Gebührenordnung für Ärzte gelistet (GOÄ). Der einfache Gebührensatz für die GOÄ *Gasanalyse in der Expirationsluft mittels kontinuierlicher Bestimmung mehrerer Gase* beträgt 19,88 € (Kapitel F, GOÄ Ziffer 617). Unter Berücksichtigung des Schwellenwertes für technische Leistungen von 1,8 ergibt sich hieraus eine Gebühr in Höhe von 35,78 € ( $1,8 \times 19,88 \text{ €}$ ) [3, 5]. Innerhalb der GKV ist die FeNO-Messung eine Individuelle Gesundheitsleistung (IGel) und gehört nicht zum festgeschriebenen Leistungskatalog, während sie für PKV-Versicherte über die GOÄ abgerechnet werden kann.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Es wurde die Version des 3. Quartals für 2019 des EBM-Katalogs verwendet [4].

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

### **Informationen zu Art und Umfang der Leistung**

Die Bestimmung des FeNO-Wertes ist, neben der Analyse der Eosinophilen im Blut notwendig, um eine Typ-2-Inflammation feststellen zu können. Dementsprechend ist die FeNO-Messung regelhaft bei allen Patienten durchzuführen, die schweres Asthma aufweisen, bereits hochdosiertes ICS, sowie ein weiteres zur Erhaltungstherapie angewendetes Arzneimittel einnehmen und deren Asthmaerkrankung unkontrolliert ist. Bei diesen Patienten kann eine

Therapie mit Dupilumab in Erwägung gezogen werden, sofern außerdem eine Typ-2-Inflammation vorliegt. Die FeNO-Messung fällt dementsprechend nur einmalig vor dem Beginn der Therapie mit Dupilumab aufgrund der Asthmaerkrankung an.

### **Arbeits- und Prozessschritte**

Bei der Bestimmung des fraktionierten exhaliierten Stickstoffmonoxids (FeNO) handelt es sich um eine Messung des Stickstoffmonoxids (NO) in der Ausatemluft. Messwerte unter 25 ppb (parts per billion) gelten bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren als normal, ein erhöhter FeNO-Wert spricht für eine Typ-2-Inflammation in den Atemwegen (siehe Abschnitt 3.2.1). Werte über 50 ppb deuten auf eine aktive Entzündung der Atemwege hin. FeNO hat sich als ein Marker erwiesen, der insbesondere bei Indikationsstellung und Behandlungsoptimierung der Asthmatherapie eine zunehmende Rolle spielt [6].

Die FeNO-Messung wird bereits bei vielen Lungenfachärzten, Kinderpneumologen und Kliniken mithilfe von NO-Analysatoren durchgeführt. Die kleinen, meist portablen Geräte werden von verschiedenen Herstellern gefertigt [7-9].

Die FeNO-Messung sollte in Ruhe, d.h. ohne vorhergehende körperliche Belastung, durchgeführt werden. Bei dem Test atmet der Patient nach tiefem Einatmen über ein Mundstück in das Messgerät aus. Die Ausatemluft enthält verschiedene gasförmige Bestandteile, unter anderem Stickstoffmonoxid (NO) oder Kohlendioxid (CO<sub>2</sub>), die gemessen werden können. Der Test selbst dauert ca. 2 Minuten und das Ergebnis ist sofort verfügbar. Allerdings sollte gemäß der Empfehlung der American Thoracic Society (ATS) und der European Respiratory Society (ERS) die Messung drei Mal im Abstand von mind. 30 Sekunden durchgeführt werden, um die Reproduzierbarkeit der Messung nachweisen zu können [10]. Aufgrund der einfachen und schnellen Handhabung sind Messungen bereits bei Kindern im Vorschulalter möglich.

### **Materialverbrauch**

Neben den einmaligen Anschaffungskosten entstehen, bei der überwiegenden Anzahl der FeNO-Messgeräte, pro durchgeführtem Test Kosten für das zu benutzende und nach Gebrauch zu entsorgende Mundstück. Diese Kosten belaufen sich je nach Anbieter auf ca. 4 € - 12,80 € [9, 11].

### 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: August 2019 [Zugriff: 19.08.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: August 2019 [Zugriff: 19.08.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Deutsche Atemwegsliga e.V. (2018): Informationsblatt der Deutschen Atemwegsliga e.V.: FeNO-Messung. [Zugriff: 01.04.2019]. URL: [https://www.atemwegsliga.de/asthma.html?file=tl\\_files/eigene-dateien/informationsmaterial/36%20FeNO-Messung.pdf](https://www.atemwegsliga.de/asthma.html?file=tl_files/eigene-dateien/informationsmaterial/36%20FeNO-Messung.pdf).
4. Kassenärztliche Bundesvereinigung Berlin (2019): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand 3. Quartal 2019. [Zugriff: 29.03.2019]. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_Stand\\_3\\_Quartal\\_2019.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_3_Quartal_2019.pdf).
5. Verband der Privaten Krankenversicherung (2013): Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) mit verkürzten Leistungsbezeichnungen – Kurz-GOÄ –. [Zugriff: 29.03.2019]. URL: <https://www.pkv.de/service/broschueren/rechtsquellen/gebuehrenordnung-fuer-aerzte/>.
6. Holz O, Buhl R, Hausen T, von Berg A, Weber M, Worth H, et al. (2007): Messung der Atemwegsentzündung in der pneumologischen Praxis - Anwendung und Interpretation. *Pneumologie*; 61(3):194-201.
7. Circassia AB (2017): NIOX VERO® Überwachungssystem für Atemwegsentzündungen - Gebrauchsanweisung. [Zugriff: 17.04.2019]. URL: <https://www.niox.com/pdf/niox-vero-gebrauchsanweisung-de.pdf>.
8. Specialmed GmbH (2010): NObreath® Gebrauchsanweisung. [Zugriff: Juni 2010]. URL: [www.specialmed.de](http://www.specialmed.de).
9. Medisoft (2017): FeNO+ - Multifunctional system for measuring endogenous Nitric Oxide (NO). [Zugriff: April 2017]. URL: [https://medisoft.be/assets/documents/2017\\_Medisoft\\_Brochure\\_EN\\_-\\_FeNO\\_04102017.pdf](https://medisoft.be/assets/documents/2017_Medisoft_Brochure_EN_-_FeNO_04102017.pdf).
10. American Thoracic Society, European Respiratory Society (2005): ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *American journal of respiratory and critical care medicine*; 171(8):912-30.
11. Bundesverband der Pneumologen, Schlaf-, und, Beatmungsmediziner, e.V. (2017): FeNO\* Messung jetzt zum Genossenschaftspreis mit NIOX VERO®. [Zugriff: 17.04.2019]. URL: [https://www.pneumologenverband.de/fileadmin/user\\_upload/PneumoMed/Journale/PneumoMed\\_Journal\\_Circassia\\_FINAL.pdf](https://www.pneumologenverband.de/fileadmin/user_upload/PneumoMed/Journale/PneumoMed_Journal_Circassia_FINAL.pdf).