

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Dupilumab (Dupixent<sup>®</sup>)*

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

### **Modul 3 F**

*Kinder von 6–11 Jahren 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: 13.04.2022

# 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 .....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	37
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	38
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	44
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	44
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	49
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	56
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	65
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	70
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	72
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	73
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	74
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	78
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	78
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	91
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	92
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	92
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	93
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	94
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	94
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	95
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	96

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Übersicht relevanter Quellen zur Prävalenz von Asthma bei Kindern in Deutschland.....	22
Tabelle 3-2: Übersicht relevanter Quellen zur Häufigkeit von schwerem Asthma bei Kindern.....	27
Tabelle 3-3: Übersicht über relevante Quellen zum Anteil von Patienten mit unkontrolliertem Asthma.....	29
Tabelle 3-4: Übersicht relevanter Quellen zum Anteil von Patienten mit Typ-2-Inflammation .....	31
Tabelle 3-5: Zusammenfassung der Angaben zur Prävalenz .....	31
Tabelle 3-6: Zeitliche Veränderung der 12-Monats-Prävalenz über die verschiedenen Erhebungswellen der KiGGS-Studie .....	32
Tabelle 3-7: Vorausberechnung der erwarteten Patientenzahl in den nächsten fünf Jahren....	33
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	33
Tabelle 3-9: Übersicht über die Schritte zur Ermittlung der Größe der Zielpopulation .....	35
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	36
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	45
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	48
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	50
Tabelle 3-14: Hochdosierter Dosierungsbereich der ICS (Kinder 6–11 Jahre) .....	53
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
Tabelle 3-16: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	62
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	66
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen–Kosten pro Einheit .....	68
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen–Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	69
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	71
Tabelle 3-21: Dupilumab-Dosis zur subkutanen Anwendung bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit Asthma.....	79

Tabelle 3-22: Liste der Nebenwirkungen ..... 85

Tabelle 3-23: Maßnahmen zur Risikominimierung ..... 93

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des  
zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind ..... 95

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Pathogenese von schwerem unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation .....	13
Abbildung 3-2: Stufenschema zur Therapie des Asthmas nach NVL. ....	18

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACQ	<i>Asthma Control Questionnaire</i>
ASS	Acetylsalicylsäure
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BAS	Bundesamt für Soziale Sicherung
BTS	<i>British Thoracic Society</i>
CPRD	<i>Clinical Practice Research Datalink</i>
DC	dendritische Zelle ( <i>dendritic cell</i> )
DMP	<i>Disease Management Program</i>
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FB	Festbetrag
FeNO	Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid
FEV1	Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde
FVC	Forcierte Vitalkapazität ( <i>forced vital capacity</i> )
GAN	<i>German Asthma Network</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD	<i>International Classification of Diseases</i>
ICS	Inhalative Kortikosteroide ( <i>inhaled corticosteroids</i> )
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
IL-13R $\alpha$ 1	IL-13-Rezeptor alpha 1
IL-4R $\alpha$	IL-4-Rezeptor-alpha
ILC	Innate lymphoide Zelle ( <i>innate lymphoid cell</i> )
ISAAC	<i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>

IU	<i>International Unit</i>
KI	Konfidenzintervall
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
LABA	Langwirksames $\beta$ 2-Sympathomimetikum
LAMA	Langwirksamer Muskarinantagonist
LTRA	Leukotrienantagonist
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NO	Stickstoffmonoxid
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OCS	Orale Kortikosteroide
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RKI	Robert Koch-Institut
TSLP	<i>Thymic Stromal Lymphopietin</i>
SABA	Kurzwirksames $\beta$ -Sympathomimetikum
SARP	<i>Severe Asthma Research Program</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
Th2-Zelle	Typ-2-T-Helferzelle
Zi	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung

### 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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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 (zVT) für Dupilumab als *Add-on-Erhaltungstherapie bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO,*

*das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist, lautet:*

Patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von:

- hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA

oder

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

### **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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Die zVT wurde durch den G-BA im Beratungsgespräch vom 12.05.2021 festgelegt (Vorgangsnummer 2021-B-064) [1]. Für das Anwendungsgebiet

*Add-on-Erhaltungstherapie bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist,*

bestimmte der G-BA die folgende zVT:

„Patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von:

- hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA

oder

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

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 ebenso in der Nutzenbewertung betrachtet werden [1].

Die Anwendung von Omalizumab kommt nur bei Patienten in Frage, welche die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zu Omalizumab erfüllen [1]. Das Anwendungsgebiet von Omalizumab umfasst nur Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma, das durch einen Hauttest oder eine In-vitro-Reaktivität auf ein ganzjähriges Allergen bestätigt worden ist. Zudem sollen die Patienten neben einer häufigen Symptomatik trotz einer Therapie mit hochdosierten ICS und LABA mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen erlebt haben [2]. Der Therapiehinweis des G-BA konkretisiert diese Bedingungen und schränkt den möglichen Einsatz dadurch weiter ein [3]. Omalizumab stellt daher nur für einen Teil der Patienten im Anwendungsgebiet eine zweckmäßige Therapie dar.

LAMA stellen für Patienten im Anwendungsgebiet lediglich eine patientenindividuell geeignete Therapieoption dar. Da sie ausschließlich bronchodilatatorisch wirken [4], ist keine Beeinflussung des Krankheitsgeschehens zu erwarten. Bei Kindern mit schwerem Asthma konnte eine Verbesserung der Lungenfunktion unter der Therapie mit Tiotropium festgestellt werden, jedoch keine Effekte auf die Asthmakontrolle oder die Rate der Asthmaexazerbationen [5]. Der Nutzen von Tiotropium bezüglich dieser Endpunkte bleibt daher unklar.

*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 4. 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 des G-BA zum Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2021-B-064, die Fachinformation von Xolair<sup>®</sup>, der Therapiehinweis des G-BA zu Omalizumab, die Ergebnisse der Phase-III-Studie zur Tiotropium-Therapie bei Kindern mit schwerem Asthma herangezogen sowie die Fachinformation von Sprivia<sup>®</sup> herangezogen [1-5].

### 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 (G-BA) (2021): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-064.
2. Novartis Europharm Ltd. (2005): Xolair® 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Oktober 2021 [Zugriff: 10.03.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie. Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln. [Zugriff: 10.02.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-601/AM-RL-IV-Therapiehinweise\\_2020-06-27.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-601/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2020-06-27.pdf).
4. Boehringer Ingelheim International GmbH (2002): SPIRIVA® 18 Mikrogramm; Fachinformation. Stand: Oktober 2018 [Zugriff: 24.06.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Szeffler SJ, Murphy K, Harper T, 3rd, Boner A, Laki I, Engel M, et al. (2017): A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma. *J Allergy Clin Immunol*; 140(5):1277-87.

## 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

Bei Asthma bronchiale handelt es sich um eine chronisch-entzündliche, systemisch immunvermittelte Erkrankung der Atemwege. Die Entzündung der Atemwege verursacht eine Reihe von pathologischen Veränderungen und Umbauprozessen in der Bronchialwand: So kommt es zunächst zu einer Hyperreagibilität der glatten Atemwegsmuskulatur, durch die eine unphysiologische, aber reversible Verengung (Obstruktion) der Atemwege hervorgerufen wird. Die durch die Hyperreagibilität hervorgerufene Obstruktion wird zusätzlich durch eine sich langfristig entwickelte Hypertrophie der Atemwegsmuskulatur und eine subepitheliale Fibrose der Bronchialwand verstärkt, so dass sich die reversible Obstruktion mit einer sich dauerhaft manifestierenden Verengung der Atemwege überlagert [1].

In Folge dieser Veränderungen leiden Patienten mit Asthma an immer wiederkehrenden Atembeschwerden, insbesondere beim Ausatmen. Die Symptome können anfallsartig auftreten und verschlechtern sich häufig in Folge sportlicher Betätigung oder anderer Reize, treten aber auch ohne erkennbare Ursache auf. Die Patienten leiden nicht nur unter der auftretenden Atemnot, sondern auch an weiteren Symptomen wie Brustenge, Giemen, vermehrte Schleimproduktion und dem damit einhergehenden Husten [1].

#### Einteilung von Asthma und die Rolle der Typ-2-Inflammation

Asthma ist eine heterogene Erkrankung, die sich aufgrund unterschiedlicher pathophysiologischer Mechanismen in verschiedenen Phänotypen äußert. Die Einteilung dieser Phänotypen hat sich im Zuge eines besseren Verständnisses der zugrundeliegenden pathologischen Prozesse verändert. Während man früher allergisches (extrinsisches) von eosinophilem (intrinsischem) Asthma unterschied, steht heute die Einteilung in Asthma mit Typ-2-Inflammation („Type-2-high“) und Asthma ohne Typ-2-Inflammation („Type-2-low“) im Vordergrund [2]. Asthma mit Typ-2-Inflammation umfasst dabei allergisches Asthma, eosinophiles Asthma und Mischformen aus diesen Subtypen [3]. Diagnostische Kriterien für ein Asthma mit Typ-2-Inflammation sind die erhöhte Anzahl der eosinophilen Zellen im Blut und/oder Sputum, das fraktionierte exhalierete Stickstoffmonoxid (FeNO), sowie der Allergenstatus (spezifisches IgE und Gesamt-IgE) [1, 4]. Zudem lässt sich bei Vorliegen einer Typ-2-Inflammation meist ein Ansprechen auf Kortikosteroide feststellen, während Patienten,

die keine Signatur einer Typ-2-Inflammation aufweisen, auf Kortikosteroide oft schlecht ansprechen [5].

IL-4 und IL-13 sind wichtige Schlüsselzytokine und für die Aufrechterhaltung der Typ-2-Inflammation und die Ausbildung des Asthmaphänotyps von besonderer Bedeutung (siehe Abbildung 3-1) [6, 7]. Beide Zytokine werden zusammen mit IL-5 vor allem von Typ-2-T-Helferzellen (Th2-Zellen) und innate lymphoiden Zellen vom Typ 2 (ILC-2-Zellen) gebildet, können aber auch von natürlichen Killerzellen sowie eosinophilen und basophilen Granulozyten sezerniert werden [4]. IL-4 wirkt als Verstärker der Typ-2-Inflammation, da es durch Bindung an IL-4-Rezeptoren auf der Oberfläche von Th0-Zellen die Differenzierung zu Th2-Zellen fördert [8, 9]. Beide Zytokine vermitteln den Klassenwechsel von B-Zellen hin zur Produktion von IgE [10] und insbesondere IL-13 führt zur subepithelialen Fibrose der Bronchialwand [11]. IL-13 spielt zusätzlich eine wichtige Rolle für die Pathophysiologie des Asthmas: Das Zytokin vermittelt die Hyperplasie der Becherzellen und die dadurch erhöhte Mukusproduktion, die Hyperreagibilität der Atemwege sowie die Hypertrophie der glatten Muskulatur [6, 12]. Die Ausschüttung von IL-4 und IL-13 ist daher unmittelbar mit den Symptomen und der Progression des Asthmas verbunden.

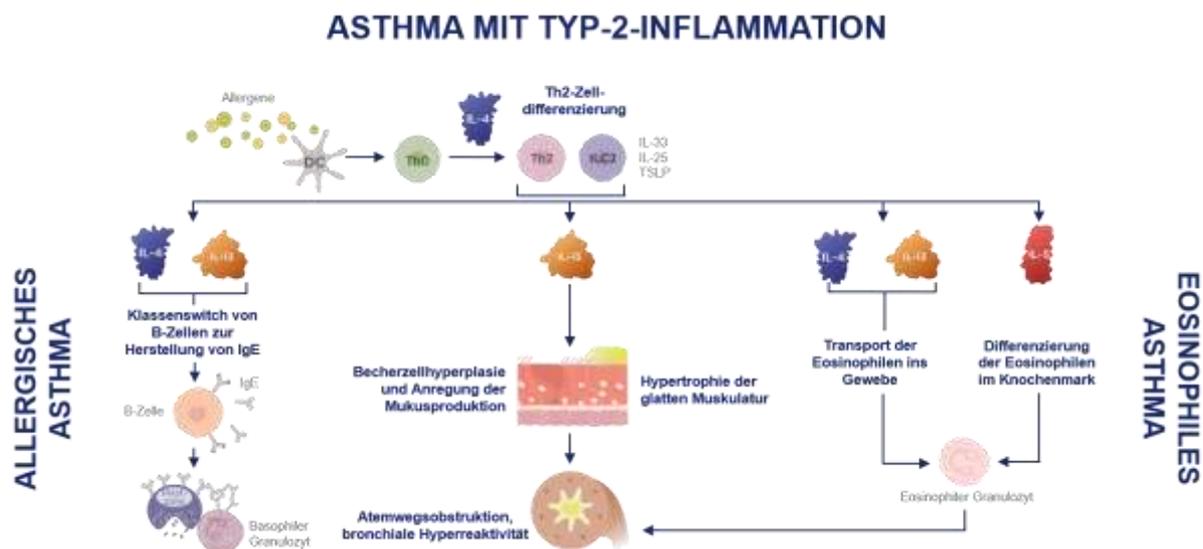


Abbildung 3-1: Pathogenese von schwerem unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation

DC: dendritische Zelle (dendritic cell); Ig: Immunglobulin; IL: Interleukin; ILC: *Innate Lymphoid Cell*; Th: T-Helferzelle, TSLP: *Thymic Stromal Lymphopoietin* (modifiziert nach [11, 13])

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 in Gewebe, z.B. ins Lungengewebe. Damit spielen sowohl IL-5, als auch IL-4 und IL-13 eine entscheidende Rolle bei eosinophilem Asthma [7, 13]. Außerdem fördert IL-13 die NO-Synthase-Aktivität (iNOS; *Inducible Nitric Oxide Synthase*) und somit die Stickstoffmonoxid

(NO)-Produktion direkt in der Bronchialschleimhaut [14]. Dies führt zu erhöhten Werten an ausgeatmetem NO, bzw. FeNO. Erhöhtes FeNO ist daher ein Hinweis auf eine Typ-2-Inflammation mit Beteiligung von IL-4 und IL-13.

### ***Typ-2-Inflammation und Atopie***

Bei Kindern liegt dem Asthma häufig eine Typ-2-Inflammation zugrunde, die meistens mit einer Atopie verbunden ist. So weisen in einer Analyse von Daten aus dem amerikanischen *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) 85 % der Kinder Biomarker für eine Typ-2-Inflammation auf. Dabei handelt es sich um eine erhöhte Eosinophilenzahl oder einen erhöhten Spiegel von allergenspezifischem IgE bzw. Gesamt-IgE. Bei 48 % der Kinder fand sich ein gemischter Phänotyp mit sowohl einer erhöhten Eosinophilenzahl als auch einem erhöhten Gesamt-IgE. Ein Anteil von 91 % dieser Kinder ist von einem atopischen Erscheinungsbild betroffen [15]. Die Verbindung von Asthma im Kindesalter und einer atopischen Erscheinungsform wird auch durch Cluster-Analysen von Asthma-Phänotypen bestätigt [16, 17]. Zusätzlich findet sich bei Kindern mit Asthma häufig eine Disposition zu allergischen Erkrankungen in der Familienanamnese [18, 19].

Auf diese Weise könnte das Vorhandensein einer Atopie zur Entstehung des Asthmas im Kindesalter beitragen. Der sogenannten *Two-Hit-Hypothese* zufolge führt die allergische Komponente zu einer höheren Empfindlichkeit gegenüber Krankheitserregern oder Reizstoffen, die zu einer Chronifizierung der Typ-2-Inflammation in den Atemwegen führt. So ist bei Kindern mit Allergien das Risiko, nach einem schweren, frühkindlichen Atemwegsinfekt Asthma zu entwickeln, erhöht [20, 21]. Des Weiteren können Luftschadstoffe zur Entwicklung von Asthma bei Kindern beitragen; dazu gehört beispielsweise Zigarettenrauch [19].

### ***Häufige Komorbiditäten***

Asthma geht im Allgemeinen häufig mit Komorbiditäten einher, denen ebenfalls eine Typ-2-Inflammation zugrunde liegt. Dazu gehören die allergische Rhinitis, die allergische sowie chronische Rhinosinusitis mit und ohne Nasenpolypen (Polyposis nasi), die Atopische Dermatitis sowie die Eosinophile Ösophagitis (EoE) [22-25]. Die chronische Rhinosinusitis wird in internationalen Leitlinien als Risikofaktor für eine schwerere Verlaufsform der Asthmaerkrankung genannt. Ihr Vorliegen ist mit wiederkehrenden Exazerbationen assoziiert [26]. Insbesondere bei erwachsenen Patienten werden zudem Nasenpolypen bei Patienten mit schwerem Asthma signifikant häufiger beobachtet [27].

Über die durch eine Typ-2-Inflammation bedingten Komorbiditäten hinaus finden sich bei Patienten mit Asthma häufig weitere Erkrankungen, die zur Krankheitslast beitragen. Hierzu gehören Funktionsstörungen der Stimmbänder, pathologischer gastro-ösophagealer Reflux sowie Adipositas. Außerdem können die Patienten von psychischen Erkrankungen wie Angststörungen oder Depressionen betroffen sein [24]. Bei unkontrolliertem Asthma sind die Patienten zudem häufig von schlafassoziierten Atmungsstörungen bis hin zur Schlafapnoe betroffen [28]. Durch Erkrankungen wie diese wird die Schlafqualität und dadurch die tägliche Leistungsfähigkeit beeinträchtigt.

### **Diagnose**

Die Diagnose des Asthmas beruht zunächst auf dem klinischen Beschwerdebild. Hierzu zählen insbesondere das wiederholte Auftreten von Atemnot und wiederholte Episoden nächtlichen Erwachens aufgrund von Atemproblemen. Die Befunde werden durch eine Familienanamnese ergänzt, in der sich neben Fällen von Asthma häufig Atopien finden [29].

Durch eine körperliche Untersuchung wird nachfolgend das Vorhandensein einer Atemwegsobstruktion untersucht. Nachweisen lässt sich diese beispielsweise durch Atemnebengeräusche wie Giemen, Pfeifen oder Brummen. Darüber hinaus äußert sich eine Atemwegsobstruktion durch eine verlängerte Ausatemzeit. Bei Kindern lassen sich oftmals in Folge der erhöhten Atemarbeit Einziehungen des Brustkorbes erkennen [29]. Zudem kann die Lungenfunktion mit Hilfe der Spirometrie ermittelt werden. Die Spirometrie dient der Messung von Parametern wie der Einsekundenkapazität (forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde, FEV1) und der forcierten expiratorischen Vitalkapazität (maximales forciertes Ausatemvolumen nach maximaler Inspiration, FVC). Eine Verringerung des Quotienten aus FEV1 und FVC deutet auf eine Atemwegsobstruktion hin [30].

Zur Bestätigung der Diagnose Asthma kann zusätzlich ein Reversibilitätstest durchgeführt werden. Dieser besteht im Nachweis der teilweisen oder vollständigen Reversibilität der Atemwegsobstruktion durch Gabe von kurzwirksamen  $\beta$ 2-Sympathomimetika (SABA). Dazu kann beispielsweise der FEV1 vor und nach Gabe von SABA gemessen werden. Bei Zunahme des FEV1 nach Gabe von SABA ist von einer zumindest teilweisen Reversibilität auszugehen. Laut der NVL Asthma gilt ab einer Zunahme des FEV1 von 12 % die Diagnose Asthma als wahrscheinlich. Allerdings kann auch bei fehlender Reversibilität ein Asthma nicht vollständig ausgeschlossen werden [29].

In unklaren Fällen kann die Diagnose durch den Nachweis einer bronchialen Hyperreagibilität ergänzt werden. Zum Nachweis einer solchen Hyperreagibilität werden Provokationstests eingesetzt, durch die eine Reizung der Atemwege hervorgerufen werden soll. Möglich sind hier unter anderem körperliche Belastung (Laufband oder bei kleineren Kindern das freie Herumlaufen) oder die Exposition gegenüber kalter Luft [29].

### **Symptome und Verlauf**

Asthma ist eine chronische bzw. chronisch-rezidivierende Erkrankung, bei der sich akute Verschlechterungen (Exazerbationen) mit Phasen abwechseln, in denen die Symptome schwächer ausgeprägt sind [30]. 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.

Die mit Asthma verbundenen Beschwerden sind in der Regel im Zeitverlauf unterschiedlich stark ausgeprägt. Bei Patienten mit leichtem Asthma kann es auch über längere Zeiträume hinweg zur Beschwerdefreiheit kommen [1]. 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 Asthmamedikationen, insbesondere der oralen Kortikosteroide. All dies hat einen großen Anteil an der Krankheitslast [31]. Schwere Exazerbationen haben außerdem vermehrt Hospitalisierungen und das Aufsuchen der Notaufnahmen zur Folge und können bei einer nicht adäquaten Behandlung bis zum Tode führen [30].

Kinder sind in hohem Maße von den langfristigen Folgen der Asthma-Erkrankung betroffen. So kann es zu Deformationen und Einziehungen des Brustkorbes kommen. Bei nicht ausreichend kontrolliertem Asthma können bei Kindern und Jugendlichen außerdem durch die dauerhaft erhöhte Atemarbeit Minderwüchsigkeit oder Dystrophien beobachtet werden [29].

Über die Gefahr schwerer Exazerbationen und die physischen Folgen der Erkrankung hinaus bestehen insbesondere bei Kindern vielfältige Beeinträchtigungen der Lebensqualität und der psychischen Gesundheit. Die Kinder werden durch die Asthmasymptome in ihren Aktivitäten eingeschränkt und erleben oftmals soziale Ausgrenzung. So geben im Rahmen von Fokusgruppen befragte Kinder mit Asthma an, die Einschränkungen bei sportlichen Aktivitäten wie Laufen, Schwimmen oder Mannschaftssport als äußerst belastend zu empfinden und besonders unter Mobbing durch Gleichaltrige zu leiden [32]. Zu diesen Beeinträchtigungen kommen die durch die Asthmasymptome bedingten Schlafstörungen hinzu, deren Folgen eine reduzierte Leistungsfähigkeit und schlechtere schulische Leistungen sind [33]. Probleme wie diese führen auch zur Beeinträchtigung der psychischen Gesundheit der Kinder. Sie weisen häufiger Verhaltensauffälligkeiten auf und sind öfter hyperaktiv als ihre gesunden Altersgenossen [34, 35]. Zudem leiden sie vermehrt an Angststörungen und Depressionen [36]. Letztere findet sich auch gehäuft bei Eltern und betreuenden Personen von Kindern mit Asthma [37] – ein deutlicher Hinweis, dass die vielfältigen Belastungen von Kindern mit Asthma ihr gesamtes familiäres und soziales Umfeld in Mitleidenschaft ziehen.

### **Therapie des Asthmas bei Kindern**

Für die Therapie von Kindern mit Asthma stehen als evidenzbasierte Leitlinien die Leitlinie der Global Initiative for Asthma (GINA) und die Nationale Versorgungsleitlinie Asthma (NVL Asthma) zur Verfügung. Die GINA-Leitlinie wird dabei jährlich basierend auf einer aktualisierten Literaturrecherche und der Bewertung durch ein Expertenpanel aktualisiert. Bei der NVL Asthma handelt es sich um eine S3-Leitlinie und damit um eine Leitlinie vom höchsten Evidenzgrad. Die GINA-Leitlinie liegt in ihrer aktuellen Fassung aus dem Jahr 2021 vor, die NVL-Asthma in ihrer 4. Auflage 2020 [1, 29].

Beide Leitlinien definieren sowohl eine Bedarfs- als auch eine Langzeittherapie. Die Bedarfstherapie umfasst bei Kindern von 6–11 Jahren ausschließlich die Gabe von kurzwirksamen SABA, die eine bronchodilatative Wirkung aufweisen. Während es sich bei der Langzeittherapie meist um eine Kombination mehrerer Wirkstoffe handelt, liegt der Bedarfstherapie also eine Monotherapie zugrunde. Eine reduzierte Häufigkeit der Anwendung von Bedarfstherapie kann als ein Therapieziel bei Asthma betrachtet werden, da diese den Erfolg der Langzeittherapie widerspiegelt [29].

Die Grundlage der Langzeittherapie bildet die Gabe von inhalativen Kortikosteroiden (ICS). Die Gabe von ICS wirkt sich auf die Entzündung der Atemwege aus und beeinflusst damit die Pathophysiologie der Erkrankung unmittelbar. Jedoch besteht häufig die Notwendigkeit der Kombination mit weiteren Kontrollmedikationen, zu denen langwirksame  $\beta$ 2-Sympathomimetika (LABA), Leukotrienantagonisten (LTRA) und seit 2018 auch langwirksame Muskarinantagonisten (LAMA) zählen. LABA bzw. LAMA haben keinen direkten Einfluss auf den Entzündungsprozess, sondern wirken bronchodilatativ. LTRA weisen zusätzlich zu ihrer bronchodilatativen Wirkung eine antientzündliche Wirkkomponente auf [29].

Die Auswahl der passenden Langzeittherapie folgt sowohl in der NVL Asthma als auch der GINA-Leitlinie einem Stufenschema. Das Stufenschema definiert die Therapieeskalation entsprechend der Symptomkontrolle (Abbildung 3-2). Es ist jedoch bei langanhaltender Symptomkontrolle auch eine Deeskalation möglich. Zu beachten ist, dass die NVL-Asthma ein 6-stufiges Therapieschema für Kinder und Jugendliche zusammen definiert (6–17 Jahre), während sich das der GINA-Leitlinie nur auf Kinder von 6 bis 11 Jahren bezieht und 5 Stufen umfasst [1, 29].



jedoch auch Kombinationen aus LABA mit LTRA, LABA mit LAMA oder einer Dreifachkombination aus LABA, LTRA und LAMA eingesetzt werden [29].

Während die GINA-Leitlinie die Gabe von Antikörpern in Stufe 5 als Zusatztherapie zu hochdosierten ICS und LABA ermöglicht, geschieht dies in der NVL Asthma erst in Stufe 6. Bei Kindern werden in der NVL der Anti-IgE-Antikörper Omalizumab und der Anti-IL-5-Antikörper Mepolizumab als therapeutische Option aufgeführt. Mepolizumab wird allerdings nachrangig zu Omalizumab empfohlen, da für diese Substanz nur limitierte Evidenz vorliegt. Die Gabe von oralen Kortikosteroiden (OCS) soll nur in begründeten Ausnahmefällen erfolgen, da insbesondere bei Kindern mit schweren Nebenwirkungen zu rechnen ist [1, 29]. Seit der Zulassung für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren am 04.04.2022 stellt Dupilumab eine weitere Option zur Antikörpertherapie in dieser Patientengruppe dar.

### **Asthmakontrolle und Einteilung in Schweregrad**

Die Entscheidung der Therapieeskalation entlang des Stufenschemas orientiert sich an der Asthmakontrolle. Das Ausmaß, in dem das Asthma als kontrolliert gilt, wird anhand der Art und Häufigkeit der Symptome definiert. Sowohl die Leitlinie der NVL als auch die GINA-Leitlinie geben ein Schema vor, nach dem die Asthmakontrolle des Patienten beurteilt werden kann. Zur Bestimmung der Asthmakontrolle wird erfasst, ob der Patient in den letzten vier Wochen tagsüber Symptome erlebte, in der Nacht aufgrund seiner Asthmasymptome erwacht ist, Bedarfsmedikation (also SABA) einsetzen musste und ob Aktivitätseinschränkungen aufgrund des Asthmas vorlagen. Sind 3–4 dieser Kriterien erfüllt, wird von unkontrolliertem Asthma gesprochen [29]. Eine zusätzliche Möglichkeit, die Asthmakontrolle zu messen, stellen Fragebögen wie der *Asthma Control Questionnaire* (ACQ) dar. Der ACQ umfasst 7 Fragen zur Asthmasymptomatik, einschließlich des Gebrauchs von Bedarfsmedikation und zur Lungenfunktion, die auf einer Skala von 0–6 erfasst werden [1]. Ein Durchschnittswert zwischen 0 und 0,75 wird dabei als kontrolliertes Asthma interpretiert [38]. Eine kürzere Fassung stellt der ACQ-5 dar, bei dem die Frage zur Bedarfsmedikation und die Lungenfunktion nicht berücksichtigt werden. In der klinischen Praxis spielt der ACQ aufgrund des Zeitaufwands eher eine untergeordnete Rolle, ist aber ein häufig in klinischen Studien eingesetztes Instrument.

Von schwerem Asthma spricht man, wenn eine Asthmakontrolle nicht oder nur mit einer optimierten Therapie mit hochdosierten ICS in Kombination mit LABA erreicht werden kann [1]. Vor Feststellung eines schweren Asthmas sollte allerdings abgeklärt werden, ob andere Faktoren wie mangelnde Adhärenz oder die falsche Anwendung der Medikation ursächlich für die mangelhafte Asthmakontrolle sein könnten.

Schweres Asthma ist mit einem hohen Maß an Morbidität verbunden. Bei Kindern mit schwerem Asthma ist es im Vergleich zu Erwachsenen wahrscheinlicher, dass sie ärztliche Hilfe benötigen. Eine Auswertung im Rahmen des *Severe Asthma Research Programs* (SARP) in den USA ergab, dass 75 % aller Kinder in den letzten 12 Monaten vor Studieneinschluss die Notaufnahme aufgrund ihres Asthmas aufsuchten. 30 % wurden aufgrund eines drohenden

Atemversagens im Laufe ihres Lebens intubiert [39]. Hinzu kommen Nebenwirkungen der Therapien, insbesondere der hochdosierten ICS oder der systemischen Kortikosteroide.

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

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.*

Das Ziel einer Asthmatherapie ist das Erreichen bzw. der Erhalt einer guten Asthmakontrolle. Dazu gehört neben der Symptomkontrolle die Reduktion des Risikos zukünftiger Exazerbationen, die Verbesserung der Lungenfunktion, die Steigerung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und eine Vermeidung unerwünschter Wirkungen der Therapie [29].

Trotz der bisher zur Verfügung stehenden Therapiealternativen werden bei einem großen Teil der Kinder mit schwerem Asthma dennoch hohe Exazerbationsraten, eine schlechte Lungenfunktion, verminderte Lebensqualität, wie z.B. häufiges nächtliches Erwachen, oder Einschränkungen in den täglichen Aktivitäten beobachtet. Bei diesen Patienten kann die Erkrankung demnach nur unzureichend kontrolliert werden. Häufig müssen erhebliche arzneimittelassoziierte Nebenwirkungen in Kauf genommen werden. Bei unkontrolliertem Asthma wird die Therapie entsprechend der in den Leitlinien beschriebenen Eskalationsstufen angepasst.

Kinder mit unkontrolliertem Asthma stellen eine Patientenpopulation mit einem besonders hohen therapeutischen Bedarf dar. Die Kinder sind von einem hohen Maß an Morbidität betroffen und leiden unter häufigen Krankenhausbesuchen und Einschränkungen bei den täglichen Aktivitäten [39, 40]. Sie können nicht im selben Maße wie ihre Altersgenossen Sport treiben oder an sozialen Aktivitäten teilnehmen. Verstärkt wird dies durch häufige Fehlzeiten in der Schule [41]. Eine Begleiterscheinung dieser Probleme sind soziale Ausgrenzung und Mobbing, die für die Kinder eine besonders große Belastung darstellen [32]. In der Folge weisen sie eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität und Beeinträchtigungen ihrer psychischen Gesundheit auf [32, 35]. Hinzu kommt, dass Kinder in erheblichem Maße durch Nebenwirkungen der Medikamente betroffen sein können. Beispielsweise kann sich die dauerhafte Gabe von ICS, besonders in Hochdosis, negativ auf das Wachstum auswirken [42]. Insbesondere Kindern mit schwerem, unkontrolliertem Asthma stehen nur noch wenige weitere Therapieoptionen zur Verfügung, deren Evidenzlage zudem oftmals beschränkt ist.

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.

### **Limitationen der bisherigen Therapieoptionen**

Als Eskalationsoption steht in Stufe 5 die Hinzunahme von LAMA (Tiotropium) zur Verfügung. Bei Kindern zwischen 6–11 liegt allerdings nur limitierte Evidenz vor. In der Evidenzsynopse der NVL wird eine RCT genannt [29, 43], die Verbesserungen für Lungenfunktionsparameter, aber keine statistisch signifikanten Verbesserungen für weitere patientenrelevante Endpunkte wie die Asthmakontrolle oder die Anwendung von Notfallmedikation zeigt. Die Häufigkeit von Asthmaexazerbationen wurde nicht erhoben, so dass der Nutzen des Einsatzes von LAMA hierfür unklar bleibt [43]. Da LAMA eine ausschließlich bronchodilatatorische Wirkung aufweisen [44], ist eine positive Beeinflussung der pathologischen Veränderungen, die dem Asthma zugrunde liegen, nicht zu erwarten.

Wird in Stufe 5 keine Krankheitskontrolle erreicht, steht die Eskalationsoption mit den Antikörpern Omalizumab und Mepolizumab zur Verfügung. Omalizumab ist seit 2009 für Kinder zugelassen und zeigt Wirksamkeit bei der Vermeidung von Exazerbationen [45]. Allerdings ist der Einsatz von Omalizumab nicht bei allen Patienten möglich und wird durch den Therapiehinweis des G-BA zusätzlich limitiert. So umfasst das Anwendungsgebiet von Omalizumab nur Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma, das durch einen Hauttest oder eine In-vitro-Reaktivität auf ein ganzjähriges Allergen bestätigt worden ist. Zudem sollen die Patienten neben einer häufigen Symptomatik trotz einer Therapie mit hochdosierten ICS und LABA mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen erlebt haben [46]. Der Therapiehinweis des G-BA konkretisiert diese Bedingungen und schränkt den möglichen Einsatz dadurch weiter ein [47].

Eine neuere, alternative Option stellt der Anti-IL-5-Antikörper Mepolizumab dar. Das Anwendungsgebiet umfasst dabei Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma [48]. In der Leitlinie wird Mepolizumab als Therapieversuch nach erfolgloser Therapie mit Omalizumab oder bei Kindern, die für Omalizumab nicht in Frage kommen, empfohlen [29]. Für viele Patienten kann Mepolizumab nicht angewendet werden: so geben die Autoren der IDEAL-Studie an, dass etwa 56 % der Kinder ab 6 Jahren mit schwerem unkontrolliertem Asthma überhaupt für Mepolizumab in Frage kamen [49]. Es verbleibt daher eine große Zahl an therapiebedürftigen Patienten, für die keine weitere Therapieoption zur Verfügung steht.

Der Einsatz von OCS als Dauertherapie wird bei Kindern und Jugendlichen grundsätzlich nicht empfohlen, es sei denn, „die Asthmakontrolle ist trotz des kombinierten Einsatzes der verschiedenen Therapieoptionen der vorherigen Stufe sowie zusätzlich monoklonaler Antikörper (sofern indiziert und wirksam) unzureichend“ [29]. Der langfristige Einsatz von OCS ist grundsätzlich mit der Gefahr von schweren Nebenwirkungen behaftet [50]. Hierzu zählen die Entwicklung eines Cushing-Syndroms, eine verminderte Knochendichte mit höherem Frakturrisiko und die Gefahr von Infektionen aufgrund der durch OCS bewirkten systemischen Immunsuppression. Hinzu treten bei Kindern schwerwiegende Auswirkungen wie Wachstumsverzögerungen auf [51]. OCS sollte daher nur im Ausnahmefall eingesetzt werden [29].

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Dupilumab**

Für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren mit schwerem Asthma stellt Dupilumab daher eine dringend benötigte Therapieoption dar. Für Dupilumab steht hochwertige Evidenz aus einer 52-wöchigen RCT zur Verfügung, die statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für patientenrelevante Endpunkte wie Exazerbationen, die Asthmakontrolle und die Lebensqualität zeigt. Dupilumab erweitert dabei das therapeutische Spektrum für Kinder um einen neuen Wirkmechanismus – der dualen Inhibition der Signalwege von IL-13 und IL-4. Somit steht für mehr Kinder die Möglichkeit einer gezielten Antikörpertherapie zur Verfügung.

### 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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

#### Prävalenz von Asthma bei Kindern in Deutschland

Die aktuellen Daten zur Prävalenz von Asthma bei Kindern in Deutschland stammen vom Robert-Koch-Institut (RKI). Das RKI befindet sich im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) und stellt die zentrale Einrichtung für öffentliche Gesundheit und Krankheitsüberwachung in Deutschland dar. In dieser Rolle führt das RKI verschiedene Studien und Erhebungen zur Gesundheit und zur Prävalenz von Erkrankungen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern durch.

Tabelle 3-1: Übersicht relevanter Quellen zur Prävalenz von Asthma bei Kindern in Deutschland

Quelle	Studienort	Studienpopulation	Methoden der Datenerhebung	Studienzeitraum	Alter	12-Monats Prävalenz [95% KI]
KiGGS Studie; Welle 2 [52]	Deutschland	N = 14.719*	Befragungen und medizinische Untersuchungen	2014–2018	7–10 Jahre	4,3 % [3,3–5,5]
					11–13 Jahre	5,1 % [4,0–6,5]

\* Teilnehmer mit vorliegenden Angaben zu Asthma.

Bei Kindern ist hier vor allem die Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland, kurz KiGGS, relevant [52–55]. Dabei handelt es sich um eine kombinierte Quer- und Längsschnitterhebung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0–17 Jahren, die in den

Jahren 2003–2017 in mehreren Wellen durchgeführt wurde [52]. Die Untersuchung begann mit einer Basiserhebung, die als kombinierter Untersuchungs- und Befragungssurvey an 167 Standorten in Deutschland durchgeführt wurde [56]. Die darauffolgende Befragungswelle (Welle 1) war dagegen nur als telefonischer Befragungssurvey konzipiert, zu dem Teilnehmer der Basiserhebung erneut eingeladen wurden. Zusätzlich wurde die mittlerweile älter gewordene Gruppe der zur Basiserhebung 0–6-jährigen durch eine neue Kohorte dieser Altersgruppe ersetzt [53]. Welle 2 schließlich fand erneut als kombinierter Untersuchungs- und Befragungssurvey zwischen 2014 und 2017 statt [57].

Die Befragung in Welle 2 geschah mittels selbst auszufüllender Fragebögen oder durch ärztliche Interviews. Während die Fragebögen durch die Teilnehmer selbst oder deren Eltern ausgefüllt wurden, fanden die ärztlichen Interviews als standardisierte, computergestützte Befragung im Rahmen der Untersuchung statt. Bei Teilnehmern, die nicht am Untersuchungsteil der Studie teilnahmen, wurden die Fragen aus den ärztlichen Interviews vollständig in den Fragebögen integriert. Auf diese Weise wurden bei allen Patienten vergangene und aktuelle ärztliche Diagnosen chronischer Erkrankungen abgefragt, insbesondere von Erkrankungen des atopischen Formenkreises und von Asthma bronchiale. Aus diesen Angaben wurden sowohl Lebenszeit- als auch eine 12-Monats-Prävalenz von Asthma und anderen Erkrankungen ermittelt [58].

Zur Abschätzung der aktuellen Prävalenz von Asthma bei Kindern in Deutschland wird die 12-Monats-Prävalenz herangezogen. In der Veröffentlichung zur KiGGS-Studie findet sich diese Angabe aufgliedert nach Altersgruppen, die den für das Anwendungsgebiet relevanten Altersabschnitt von 6 bis 11 nicht exakt abdecken. Aus der Publikation lassen sich Prävalenzen von 4,3 % (95 %-KI: 3,3–5,5) für die Altersgruppe von 7–10 und von 5,1 % (95 %-KI (4,0–6,5) für die Gruppe der 11–13-Jährigen entnehmen (Tabelle 3-1). Für die 3–6-jährigen beträgt die Angabe 2,6 (95 %-KI: 2,0–3,4) [52]. Da die Altersgruppen von 7–10 Jahren und 11–13 Jahren der Zielpopulation der 6–11-Jährigen am nächsten kommt, wird eine Asthmaprävalenz von **4,3–5,1 %** angenommen.

### ***Geschlechts- und altersspezifische Unterschiede der Prävalenz des Asthmas bei Kindern***

Im Kindesalter tritt Asthma bei Jungen häufiger auf als bei Mädchen. In der KiGGS-Studie ergibt sich für die Lebenszeitprävalenz von Asthma bei Mädchen (0–17 Jahre) ein Wert von 4,5 % (95 %-KI 3,9–5,2), bei Jungen (0–17 Jahre) dagegen ein Wert von 7,5 % (95 %-KI: 6,6–8,4). Das gleiche Muster zeigt sich bei der 12-Monats-Prävalenz, für die bei Mädchen ein Wert von 2,6 % (95 %-KI: 2,2–3,2) und bei Jungen ein Wert von 4,4 % (95 %-KI: 3,7–5,2) ermittelt wurde [52]. Die Unterschiede zwischen den Geschlechtern gleichen sich mit zunehmendem Alter aus. Bei Erwachsenen dreht sich das Verhältnis um: Frauen sind häufiger betroffen als Männer, wie z. B. eine Untersuchung des Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland (Zi) zeigt [59].

Obwohl das Geschlecht einen Einfluss auf die Prävalenz von Asthma hat, kann es für die Herleitung der Größe der Zielpopulation vernachlässigt werden, da in den Leitlinien keine geschlechtsspezifischen Therapieempfehlungen zu finden sind [29, 60].

Was die Unterschiede der Prävalenz zwischen den Altersgruppen betrifft, lassen sich für die vorliegende Zielpopulation der Kinder zwischen 6 und 11 kaum belastbare Aussagen treffen. Da die betrachtete Altersspanne nur sechs Jahre umfasst, ist keine große Divergenz zu erwarten. Die hier herangezogenen Zahlen aus der KiGGS-Studie unterstreichen dies: Zwar zeigt sich eine leicht höhere Prävalenz in der Gruppe der 11–13jährigen, die Konfidenzintervalle beider Gruppen überlappen jedoch, so dass die Relevanz dieses Unterschiedes unklar bleibt (Tabelle 3-1).

### **Anteil von Kindern mit schwerem Asthma**

Um Angaben zur Häufigkeit von schwerem Asthma bei Kindern zu identifizieren, wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Das Vorgehen ist in Abschnitt 3.2.6 näher beschrieben. Als mögliche Quellen wurden Publikationen zur Häufigkeit von schwerem Asthma bei Kindern in Deutschland oder Europa berücksichtigt. Zusätzlich wurde eine Handsuche über allgemeine Suchmaschinen durchgeführt. Die identifizierten Quellen sind in Tabelle 3-2 dargestellt.

Die Arbeit von Moreau et al. (2000) erfasst die Häufigkeit und die Schwere von Asthma mit Hilfe eines Fragebogens [61]. Dabei wird eine modifizierte Version des Fragebogens der *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) angewandt. Bei ISAAC handelt es sich um eine weltweite Untersuchung zu allergischen Erkrankungen und Asthma bei Kindern, die zwischen 1993 und 2003 durchgeführt wurde [62, 63]. Der ISAAC-Fragebogen definiert ein schweres Asthma über die Häufigkeit von Giemen in den letzten 12 Monaten oder der Anzahl der Nächte, in denen der Patient durch Symptome aufwachte. Als Ergebnis ermittelt die Publikation einen Anteil von 1,1 % der Kinder und Jugendlichen/jungen Erwachsenen (8–25 Jahre) in der Gesamtpopulation, die an schwerem Asthma leiden [61]. Allerdings beruht die Einschätzung des Asthmas als schwer allein auf den Selbstangaben des Patienten und ist mit hoher Unsicherheit behaftet. Darüber hinaus entspricht die Definition von schwerem Asthma in diesen Arbeiten nicht den aktuellen Leitlinien, so dass die berichteten Häufigkeiten nur eingeschränkt herangezogen werden können.

Üblicherweise erfolgt die Definition des schweren Asthmas über die zur Asthmakontrolle notwendige Therapiestufe [1]. Aus diesem Grund kann man den Anteil der Patienten mit schwerem Asthma auch durch Erfassung der Asthmatherapie mit Hilfe von Verwaltungsdaten oder einer Befragung der Patienten abschätzen. Bloom et al. (2019) erfassen über Versorgungsdaten aus der Datenbank *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD) die Therapiestufen der Patienten entsprechend der Leitlinie der *British Thoracic Society* (BTS) aus dem Jahr 2016. So werden 1,4 % der Patienten mit der BTS-Stufe 5 und 0,02 % mit der BTS-Stufe 6 behandelt. Die Therapie der Stufe 5 beinhaltet dabei mitteldosierte ICS, LABA, LTRA und Theophyllin, während in der Stufe 6 eine zusätzliche Therapie mit oralen Kortikosteroiden möglich ist [64]. Die Therapie entsprechend dieser Leitlinie sieht daher bei Kindern weder eine Eskalation auf hochdosierte ICS, noch einen Einsatz von Antikörpern vor. Die Übertragbarkeit dieser Definition auf den deutschen Versorgungskontext bleibt daher fraglich.

Die Arbeiten von Nordlund et al. (2014) und Lang et al. (2008) definieren ein schweres Asthma über eine hohe ICS-Tagesdosis, was der Definition aus der internationalen GINA-Leitlinie entspricht [1, 65, 66]. Jedoch ist zu beachten, dass die deutsche Leitlinie ein schweres Asthma nicht ausschließlich durch eine hohe ICS-Tagesdosis definiert [29]. Das Kriterium stellt daher eine Annäherung dar, ist aber nicht vollständig auf den deutschen Versorgungskontext anwendbar.

Nordlund et al. (2014) ziehen Daten aus einer schwedischen Kohortenstudie mit 4089 Kindern im Alter von 12 Jahren heran. Die Studie erfasst die diesen Kindern verordnete Medikation über das *Swedish Prescribed Drug Register*. Ein schweres Asthma wird durch eine Budesonid-Dosis von  $\geq 800 \mu\text{g}$  oder äquivalenten Dosierungen anderer ICS definiert. Für Fluticason entspricht die Dosierung  $\geq 500 \mu\text{g}$ . Entsprechend diesem Kriterium wiesen 2,1 % der Kinder mit Asthma ein schweres Asthma auf (95 %-KI: 0,5–3,7 %) [65]. Zu beachten ist, dass insbesondere der Grenzwert für die Fluticason-Dosierung, durch den die Autoren ein schweres Asthma definieren, nicht den Grenzwerten aus der deutschen Leitlinie entspricht und die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext hierdurch zusätzlich in Frage gestellt wird [29].

Die Publikation von Lang et al. (2008) stammt aus Norwegen. Hier wurde eine Geburtskohorte im Alter von 10 Jahren untersucht. Dafür wurden die Eltern mit Hilfe von strukturierten Interviews zur Asthmasymptomatik und zur Therapie, einschließlich der ICS-Dosierung, befragt. Wie Nordlund et al. (2014) definieren auch die Autoren dieser Studie ein schweres Asthma durch eine ICS-Dosis von  $\geq 800 \mu\text{g}$  Budesonid oder  $\geq 400 \mu\text{g}$  Fluticason. Im Ergebnis wiesen 4,5 % der Kinder mit Asthma ein schweres Asthma auf [66].

Publikationen mit spezifischen Angaben zu Deutschland konnten nicht identifiziert werden. Da internationale Vergleiche ergeben, dass die Asthmaprävalenz und die Häufigkeit von schwerem Asthma zwischen Ländern stark variieren können [63], ist davon auszugehen, dass sich Daten aus anderen Ländern nur eingeschränkt auf Deutschland übertragen lassen. Um eine valide Datenbasis für Deutschland zu schaffen, wurde eine Verordnungsdatenanalyse basierend auf den Daten der Datenbank *Disease Analyzer* des Anbieters IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG (IQVIA) durchgeführt. Das Ziel dieser Untersuchung war die Ermittlung der Zahl der Patienten im Alter von 6–11 Jahren in Deutschland, die an schwerem Asthma leiden.

Die Analyse beruht auf anonymisierten Patientendaten einer repräsentativen Stichprobe niedergelassener Ärzte in Deutschland. Für die hier vorliegende Untersuchung wurden Allgemeinärzte, Pneumologen und Pädiater als die für die Behandlung von Kindern mit schwerem Asthma relevanten Arztgruppen eingeschlossen. Die Analyse ist auf Behandlungsverläufe innerhalb einer Praxis beschränkt, da Therapien nach einem Wechsel der Praxis nicht mehr zugeordnet werden können. Die Ergebnisse wurden anschließend auf die Grundgesamtheit aller relevanten Arztpraxen in Deutschland hochgerechnet.

Um Patienten mit Asthma zu identifizieren, wurden Diagnosecodes nach ICD-10 herangezogen. Es wurden Patienten eingeschlossen, welche die Codes J45 (Asthma bronchiale), J46 (Status asthmaticus) und J82 (eosinophiles Lungeninfiltrat, einschl.

eosinophiles Lungeninfiltrat mit Asthma bronchiale) aufwiesen. Betrachtet wurden dabei nur Patienten in der für das Anwendungsgebiet relevanten Altersgruppe; also Kinder im Alter von 6–11 Jahren.

Um die Zahl der Patienten mit schwerem Asthma zu ermitteln, wurde die in der NVL Asthma vorgeschlagene Definition zugrunde gelegt. Dort ist ein schweres Asthma durch eine dauerhafte Therapie mit einer hohen ICS-Tagesdosis, der Zusatztherapie mit LAMA oder der Therapie mit monoklonalen Antikörpern definiert [29]. Da auch die dauerhafte Anwendung von OCS bei Kindern auf ein schweres Asthma schließen lässt, wurde dieses Kriterium zusätzlich aufgenommen. Entsprechend dieser Definition wurden die Patienten gezählt, deren letzte Therapie in einer der folgenden bestand:

- Niedrig- oder mitteldosiertes ICS + OCS + ggf. mindestens einer weiteren Asthmamedikation
- Hochdosiertes ICS + ggf. mindestens einer weiteren Asthmamedikation
- LAMA erfasst durch die in der Leitlinie definierte Kombination aus mitteldosiertem ICS + LABA + LTRA + LAMA
- Therapie mit Biologika

Durch dieses Vorgehen wurden für den Zeitraum von April 2020 bis März 2021 7.622 Kinder zwischen 6 und 11 Jahren ermittelt, die an schwerem Asthma leiden. Allerdings gab es kein Kind in der Analyse, welches mit Biologika behandelt wurde. Dies kann dadurch begründet sein, dass eine Behandlung mit Biologika bei Kindern mit schwerem Asthma nur selten stattfindet und oftmals auf spezialisierte Zentren beschränkt ist, die nicht in der dieser Untersuchung zugrunde liegenden Stichprobe erfasst sind. Um eine Einschätzung der Zahl der Patienten zu erhalten, die mit Biologika behandelt werden, wurde zusätzliche eine Abfrage der Datenbank *LRx* von IQVIA durchgeführt. In dieser werden eingelöste GKV-Rezepte erfasst, die longitudinal ausgewertet werden können. Auf Basis dieser Datenquelle ergeben sich für die ersten sechs Monate des Jahres 2021 durchschnittlich 63 Patienten, die mit Biologika behandelt werden. Nicht ausgeschlossen werden kann allerdings, dass zumindest ein Teil dieser Patienten schon in der Analyse des *Disease Analyzers* erfasst ist. Geht man davon aus, dass dies nicht der Fall ist, ergeben sich maximal 7.685 Patienten zwischen 6 und 11 Jahren, die an schwerem Asthma leiden. Als Spanne lässt sich daher eine Zahl von 7.622–7.685 Kindern mit schwerem Asthma angeben.

Bezieht man die im vorherigen Abschnitt abgeleitete Prävalenz für Asthma auf die Zahl der Kinder zwischen 6 und 11 in Deutschland (4.573.000 nach der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes [67]), ergibt sich eine Zahl von Asthmapatienten im Alter zwischen 6 und 11 Jahren von 196.639–233.223. Aus den hier abgeleiteten Angaben zur Häufigkeit von schwerem Asthma ergibt sich somit ein Anteil der Kinder mit schwerem Asthma von 3,3–3,9 %.

Die folgende Tabelle fasst die diskutierten Quellen zum Anteil der Kinder mit schwerem Asthma zusammen.

Tabelle 3-2: Übersicht relevanter Quellen zur Häufigkeit von schwerem Asthma bei Kindern

Quelle	Studienort	Studienpopulation	Methoden der Datenerhebung	Studienzeitraum	Alter	Anteil der Patienten mit schwerem Asthma bzw. Patientenzahl
Moreau et al. (2000) [61]	Frankreich	Repräsentative Stichprobe (N = 12.391) von Schülern in Frankreich	Fragebogen	1993–1994	8–25	1,1 % der Gesamtpopulation
Bloom et al. (2018) [64]	UK	Kohorte (N = 82.707) von Patienten mit Diagnose Asthma	Versorgungsdaten aus <i>Clinical Practice Research Datalink</i> (anonymisierte Patientendaten aus Arztpraxen)	2007–2015	5–17	BTS-Stufe 5: 1,4 % BTS-Stufe 6: 0,02 %  (jeweils Anteil an den Asthma-patienten)
Nordlund et al. (2014) [65]	Schweden	Kohorte (N = 4.089) Kindern, die zwischen 1994 und 1996 geboren wurden	Fragebögen, erhoben bei Geburt und im Alter von 1, 2, 4, 8 und 12 Jahren (ausgefüllt durch Eltern) + Verordnungsdaten	1994–2006	12	2,1 % der Kinder mit Asthma (95 %-KI: 0,5–3,7)
Lang et al. (2008) [66]	Norwegen	Kohorte (N = 616) von Kindern mit Geburtsjahr 1992 in Oslo	Fragebögen und medizinische Untersuchung	2002	10	4,5 % der Kinder mit Asthma
Analyse auf Basis der Datenbanken <i>Disease Analyzer</i> und <i>LRx (IQVIA)</i> [68]	Deutschland	Stichprobe niedergelassener Ärzte, Patienten mit den ICS J45, J46 und J8 ( <i>Disease</i>		2020/2021	6–11	7.622–7.685, entspricht einem Anteil von 3,3–3,9 %*

		<i>Analyzer</i> ) sowie eingelöste GKV-Rezepte (LRx)				
* Bezogen auf die Zahl der Kinder zwischen 6 und 11 Jahren mit Asthma in Deutschland. Diese ergibt sich basierend auf der 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes für Kinder im Alter zwischen 6 und 11 Jahren [67] und der im vorherigen Abschnitt ermittelten Prävalenz.						

### Prävalenz von unkontrolliertem, schwerem Asthma

Quellen zum Anteil der Kinder mit unkontrolliertem Asthma sind nur begrenzt vorhanden. Im Rahmen einer orientierenden Literatursuche wurde der Qualitätsbericht zum DMP Asthma der KV Nordrhein aus dem Jahr 2019 identifiziert, der Angaben zum Anteil der Patienten mit Asthma macht, die eine kontrollierte Erkrankung aufweisen. Aus dieser Quelle lässt sich für Patienten zwischen 6 und 17 Jahren ein Anteil von 83,1 % der Mädchen und 86,1 % der Jungen ermitteln, deren Asthma kontrolliert ist [69]. Im Umkehrschluss weisen 16,9 % der weiblichen und 13,9 % der männlichen Patienten zwischen 6 und 17 Jahren ein unkontrolliertes oder teilweise kontrolliertes Asthma auf, was einen Mittelwert von 15,4 % entspricht. Neben dem Einschluss des teilweisen kontrollierten Asthmas schließt diese Angabe jedoch alle Schweregrade und Altersgruppen bis 17 mit ein, so dass die Übertragung auf Patienten mit schwerem Asthma zwischen 6 und 11 Jahren mit großer Unsicherheit behaftet ist.

Um eine genauere Abschätzung der Zahl der Kinder zwischen 6–11 Jahren mit schwerem und unkontrolliertem Asthma zu erhalten, wurde daher ein zusätzlicher Analyseschritt auf die Daten des *Disease Analyzers* zur Zahl der Patienten mit schwerem Asthma angewandt. Bei diesem Analyseschritt galt das Asthma als unkontrolliert, wenn bei dem Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 12 Monaten entweder

- $\geq 2$  Verschreibungen einer Kurzzeitbehandlung mit OCS oder
- ein hoher Verbrauch von SABA (mehr als 0,5 Inhalationen pro Tag, also 2 wöchentliche Anwendungen von je 2 Inhalationen)

festgestellt wurden. In der Analyse der Datenbank *Disease Analyzer* erfüllten 245 Kinder mit schwerem Asthma dieses Kriterium. Bezogen auf die aus dieser Datenbank ermittelte Zahl von Patienten mit schwerem Asthma entspricht dies einem Anteil von 3,2 % der Patienten.

Dieser Prozentsatz ist deutlich niedriger als der im Bericht der KV Nordrhein ermittelte. Ein möglicher Grund dafür liegt in den breiteren Kriterien des DMP Asthma für kontrolliertes, teilweise kontrolliertes und unkontrolliertes Asthma. So gilt laut der DMP-Richtlinie ein Asthma als kontrolliert, wenn maximal zweimal in der Woche Asthmasymptome auftreten, der Patient keine Einschränkung von Alltagsaktivitäten und keine nächtlichen Symptome erlebt sowie weniger als zweimal die Woche auf Bedarfsmedikation zurückgreifen muss. Ist nur eines

dieser Kriterien verletzt, gilt das Asthma als nur teilweise kontrolliert bzw. bei Verletzung mehrerer Kriterien als unkontrolliert [70]. Der ermittelte Prozentsatz von 15,4 % beruht daher auf relativ breiten Kriterien und umfasst Patienten mit teilweise kontrolliertem Asthma. Zudem bezieht er sich auf alle Schweregrade und schließt Altersgruppen bis 17 mit ein. Die Übertragbarkeit dieser Angabe auf die Gruppe der Kinder zwischen 6 und 11 Jahren mit schwerem Asthma ist daher mit Unsicherheit behaftet. Um der Unsicherheit der Schätzung des Anteils der Kinder mit unkontrolliertem Asthma Rechnung zu tragen, wird von einer Spanne von 3,2–15,4 % ausgegangen. Dabei kann die untere Grenze dieser Spanne als der validere Wert betrachtet werden, da die obere Grenze auf Daten mit eingeschränkter Aussagekraft beruht.

Tabelle 3-3: Übersicht über relevante Quellen zum Anteil von Patienten mit unkontrolliertem Asthma

Quelle	Studienort	Studienpopulation	Methoden der Datenerhebung	Studienzeitraum	Alter	Anteil der Patienten mit unkontrolliertem Asthma*
Qualitätsbericht zum DMP Asthma der KV Nordrhein [69]	Region KV Nordrhein	Patienten im DMP Asthma, N = 9.277 (Kinder zwischen 6 und 17 Jahren)	Erfassung im Rahmen der Dokumentation	2019	6–17	Mädchen: 16,9 %* Jungen: 13,9 %* Im Mittel: 15,4 %
Analyse auf Basis der Datenbank <i>Disease Analyzer</i> [68]	Deutschland	Stichprobe niedergelassener Ärzte, Patienten mit den ICD J45, J46 und J82	Erfassung der verordneten Therapien innerhalb von 12 Monaten	2020/2021	6–11	N = 245 von 7.622 Kindern mit schwerem Asthma, entspricht einem Anteil von 3,2 %

\* Umfasst Patienten mit teilweise kontrolliertem und unkontrolliertem Asthma gemäß den Kriterien des DMP Asthma [70].

### Anteil der Kinder mit einer Typ-2-Inflammation bei Kindern mit schwerem, unkontrolliertem Asthma

#### *Definition der Typ-2-Inflammation und verfügbare Quellen*

Das Vorhandensein einer Typ-2-Inflammation kann über verschiedene Biomarker und Parameter erfasst werden. Als zentrale Biomarker finden sich in den Leitlinien das Feststellen eines erhöhten FeNO-Wertes oder einer erhöhten Zahl von Eosinophilen im Blut [60]. Zusätzlich liegt Asthma, das klinisch allergen-getrieben ist, auch eine Typ-2-Inflammation zugrunde. Aus diesem Grund kann auch der Spiegel des Gesamt-IgE bzw. allergenspezifischer IgE-Antikörper als Marker für eine Typ-2-Inflammation herangezogen werden [1, 71].

Spezifische Erhebungen von Biomarkern einer Typ-2-Inflammation bei Kindern in Deutschland sind nicht verfügbar. Im Rahmen des Registers des German Asthma Networks (GAN) werden Biomarker einer Typ-2-Inflammation erfasst, jedoch ist der Anteil der Kinder an diesem Register zu gering, um eine valide Auswertung durchzuführen.

Zur Bestimmung des Anteils der Kinder mit einer Typ-2-Inflammation wird daher auf internationale Publikationen zurückgegriffen. Als Ergebnis einer Handsuche konnte die Publikation von Tran et al. (2016) identifiziert werden. In dieser Arbeit wurden Patienten des amerikanischen *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) analysiert. Es handelt sich dabei um Patienten zwischen 6 und 64 Jahren, die im Rahmen einer Befragung bestätigten, dass sie bzw. ihr Kind die Diagnose Asthma erhalten haben. In einer begleitenden Untersuchung wurden verschiedene Biomarker ermittelt, die unter anderem Rückschlüsse auf eine Typ-2-Inflammation zulassen. In die Analyse von Tran et al. gingen nur Patienten ein, die zum Zeitpunkt der Untersuchung an Asthma litten [15].

### ***Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit Typ-2-Inflammation***

Die Untersuchung ermittelte drei Parameter, die auf das Vorhandensein einer Typ-2-Inflammation hindeuten: die Zahl der Eosinophilen im Blut, den allergenspezifischen IgE-Spiegel sowie den Gesamt-IgE-Spiegel. Ein eosinophiler Phänotyp mit erhöhten Eosinophilen (Eosinophilie) wurde anhand drei alternativer Trennwerte definiert, nämlich 150, 300 und 400 Zellen/ $\mu$ l. Die allergenspezifischen IgE-Spiegel dienen der Diagnose eines atopischen Asthmas, das durch einen Wert von mehr als 0,35 IU/ml definiert war. Ein erhöhtes Gesamt-IgE definierte zusammen mit einer erhöhten Eosinophilenzahl einen Th2-high Status. Dabei wurde für die Eosinophilie ein Grenzwert von  $\geq 140$  Zellen/ $\mu$ l und für das Gesamt-IgE ein Grenzwert von  $\geq 100$  IU/ml angewendet [15].

Im Ergebnis wiesen 70–85 % der Kinder zwischen 6 und 17 Jahren mindestens eines dieser Merkmale für eine Typ-2-Inflammation auf. Die Spanne resultiert aus den verschiedenen Trennwerten für eine Eosinophilie, da bei Annahme eines Schwellenwertes von  $\geq 150$  Zellen/ $\mu$ l mehr Kinder in diese Gruppe fielen als bei Annahme des höheren Schwellenwertes von  $\geq 400$  Zellen/ $\mu$ l. Bei dem kleineren Schwellenwert wurde bei 78 % der Kinder eine Eosinophilie festgestellt, bei dem höherem dagegen nur bei 31 %. Zudem erfüllten 63 % der Kinder das Kriterium für ein atopisches Asthma (allergenspezifisches IgE  $\geq 0,35$  IU/ml). 48 % der Kinder wiesen einen Th2-high Status auf (erhöhtes Gesamt-IgE und Eosinophilie) [15].

### ***Übertragbarkeit der Ergebnisse auf das Anwendungsgebiet von Dupilumab***

Auch wenn Tran et al. (2016) keine FeNO-Messung zur Bestimmung der Typ-2-Inflammation heranzieht, können die Ergebnisse als valide und auf das Anwendungsgebiet von Dupilumab übertragbar angesehen werden. Dies zeigt sich in der guten Übereinstimmung mit der Erhebung aus dem GAN-Register, die im Dossier für Jugendliche und Erwachsene dargestellt wurde und für die neben der Eosinophilenzahl auch FeNO als Biomarker herangezogen wurde. In dieser Erhebung wurde ein Anteil von 74,4 % der jugendlichen und erwachsenen Patienten ermittelt, die eine Typ-2-Inflammation aufweisen [72]. Für Erwachsene findet sich in Tran et al. (2016)

ein vergleichbar großer Anteil von 69–82 % [15], so dass nicht davon auszugehen ist, dass die Wahl des Biomarkers das Ergebnis wesentlich beeinflusst.

Auch die nicht durchgeführte Differenzierung nach Schweregrad des Asthmas durch Tran et al. beeinträchtigt die Übertragbarkeit der Daten nicht, da in der Auswertung des GAN-Registers spezifisch Patienten mit schwerem Asthma untersucht wurden. Die Vergleichbarkeit des Anteils von Patienten mit Typ-2-Inflammation aus beiden Datenquellen spricht dafür, dass dieser Parameter nicht zu großen Diskrepanzen führt. Unterstrichen wird dies auch durch eine Sensitivitätsanalyse in Tran et al., für die Patienten mit mindestens einer Asthmaexazerbation im vergangenen Jahr untersucht wurden und die konsistent zum Gesamtergebnis war [15].

Zusammengenommen ergibt sich für den Anteil von Patienten mit einer Typ-2-Inflammation bei Kindern mit schwerem Asthma eine Spanne von **70–85 %**.

Tabelle 3-4: Übersicht relevanter Quellen zum Anteil von Patienten mit Typ-2-Inflammation

Quelle	Studienort	Studienpopulation	Methoden der Datenerhebung	Studienzeitraum	Alter	Anteil der Patienten mit Typ-2-Inflammation
Tran et al., 2016 [15]	USA	N = 269	Befragungen und medizinische Untersuchungen	2005 – 2006	6–17 Jahre	70–85 %

### Zusammenfassung der Prävalenzangaben von schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation

In der folgenden Tabelle 3-5 sind die Angaben zur Prävalenz von Asthma, zum Anteil der Kinder mit schwerem, unkontrolliertem Asthma sowie mit Typ-2-Inflammation noch einmal zusammengefasst.

Tabelle 3-5: Zusammenfassung der Angaben zur Prävalenz

	Prävalenz	Quelle
<b>Asthma</b>	4,3–5,1 %	KiGGS-Studie [52]
<b>Schweres Asthma</b>	3,3–3,9 %*	Analyse der Datenbank <i>Disease Analyzer</i> und <i>LRx</i> (IQVIA) [68]
<b>Schweres, unkontrolliertes Asthma</b>	3,2–15,4 %	Analyse der Datenbank <i>Disease Analyzer</i> (IQVIA) [68] DMP-Bericht KV Nordrhein [69]

<b>Anteil Patienten mit Typ-2-Inflammation</b>	70–85 %.	Tran et al., 2016 [15]
* Bezogen auf die Zahl der Kinder zwischen 6 und 11 Jahren mit Asthma in Deutschland. Diese ergibt sich basierend auf der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes für Kinder im Alter zwischen 6 und 11 Jahren [67] und der ermittelten Prävalenz für Asthma bei Kindern in Deutschland.		

*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 die Angabe von Quellen.*

Einige länger zurückliegende Untersuchungen stellen eine steigende Prävalenz des Asthmas fest. Beispielsweise zeigen die vom RKI bei Erwachsenen durchgeführten GEDA-Studien bis 2012 einen Anstieg der Asthma-Prävalenz. Als mögliche Gründe für dieses Phänomen wurden Umweltfaktoren oder ein verändertes Diagnoseverhalten diskutiert [73]. Die Gründe sind jedoch nicht abschließend geklärt worden. Während in einigen Regionen die Asthmaprävalenzen bei Erwachsenen noch steigt, wurde in Ländern mit bereits hoher Prävalenz eine Stagnation der Asthmaprävalenz bei Erwachsenen festgestellt (z. B. Australien) [74].

Tabelle 3-6: Zeitliche Veränderung der 12-Monats-Prävalenz über die verschiedenen Erhebungswellen der KiGGS-Studie

KiGGS Studie	12-Monats-Prävalenz; % [95% KI]	
	7–10 Jahre	11–13 Jahre
Basiserhebung	3,2 [2,6–3,8]	4,4 [3,6–5,3]
Welle 1	3,4 [2,5 – 4,6]	5,0 [3,7–6,8]
Welle 2	4,3 [3,3–5,5]	5,1 [4,0–6,5]
Quellen: [52, 55, 75]		

Daten zur Veränderung der Asthma-Prävalenz, die spezifisch für Kinder zwischen 6–11 und sind, liegen nicht vor. Aus den Daten der KiGGS-Studie lässt sich keine klare Tendenz für Kinder zwischen 7 und 13 Jahren ableiten (Tabelle 3-6). Bestätigt wird dies durch Daten für Patienten < 18 Jahre aus dem Versorgungsatlas des Zi, das für den Zeitraum von 2009–2016 ebenfalls keine klar steigende oder fallende Tendenz feststellen kann [59]. Aufgrund dieser Ergebnisse wird im Folgenden davon ausgegangen, dass für die Prävalenz von Asthma keine Veränderungen zu erwarten sind (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Vorausberechnung der erwarteten Patientenzahl in den nächsten fünf Jahren

	Prävalenz	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Bevölkerungsstärke Kinder (6–11 Jahre) <sup>a</sup>	4,3–5,1 %	4,6 Mio.	4,7 Mio.	4,8 Mio.	4,9 Mio.	4,9 Mio.	5,0 Mio.
Asthmapatienten Kinder (6–11 Jahre)		0,20–0,23 Mio.	0,20–0,24 Mio.	0,21–0,24 Mio.	0,21–0,25 Mio.	0,21–0,25 Mio.	0,21–0,25 Mio.
a: Quelle: Statistisches Bundesamt, 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung [67]							

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-8: 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®)	171–1.106	146–858

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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: Anzahl der Kinder zwischen 6 und 11 Jahren mit schwerem Asthma***

Zur Bestimmung des Anteils der Patienten mit schwerem Asthma wird auf eine Verordnungsdatenanalyse zurückgegriffen. Hierfür werden die Datenbanken *Disease Analyzer* und *LRx* von IQVIA herangezogen und Patienten, die an schwerem Asthma leiden, über ihre Asthmatherapie identifiziert. Basierend auf dieser Analyse beträgt die Zahl der Kinder zwischen 6 und 11 Jahren, die an schwerem Asthma leiden, 7.622 (Zeitraum von April 2020 bis März 2021). Mit Hilfe der Datenbank *LRx* wurden zudem 63 Kinder ermittelt, die mit Biologika behandelt werden (Durchschnitt über das erste Halbjahr 2021). Da unklar ist, ob eine Doppelerfassung vorliegt, wurde zur Ermittlung der oberen Spanne diese Zahl zu der aus dem *Disease Analyzer* ermittelten hinzuaddiert. Die Analyse ergab daher eine Zahl von **7.622–7.685** Kindern zwischen 6 und 11 Jahren, die an schwerem Asthma leiden [68].

### ***Schritt 2: Anteil der Patienten, die unkontrolliert sind***

Die hier dargestellte Zielpopulation umfasst außerdem lediglich Patienten, die unter der bestehenden Therapie ein unkontrolliertes Asthma aufweisen, d.h. die Symptommhäufigkeit sehr hoch ist. Zur Bestimmung wurde einerseits die Angabe aus dem Qualitätsbericht der KV Nordrhein herangezogen, die sich auf Patienten von 6 bis 17 Jahren bezieht. Hieraus ergibt sich ein Anteil von 15,4 % (Mittelwert aus dem Anteil bei Mädchen und Jungen) für die Patienten mit unkontrolliertem oder teilweise kontrolliertem Asthma. Zusätzlich wurde die Zahl der Patienten mit unkontrolliertem, schwerem Asthma auf Basis des *Disease Analyzers* (IQVIA) bestimmt. Dies ergibt eine Zahl von 245 Patienten bzw. 3,2 % der Patienten mit schwerem Asthma. Es wird daher für den Anteil der Patienten mit schwerem Asthma, das unkontrolliert ist, eine Spanne von **3,2–15,4 %** herangezogen [68, 69]. Die Angaben zur Bestimmung der Asthmakontrolle sind mit hoher Unsicherheit behaftet.

Aus diesen Anteilen kann eine Zahl der Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma von **244–1.183** ermittelt werden. Da die obere Grenze der Spanne auf Daten beruht, deren Aussagekraft eingeschränkt ist, wird die untere Grenze als valider betrachtet.

### ***Schritt 3: Anteil der Patienten mit Typ-2-Inflammation***

Die Zielpopulation umfasst Patienten mit schwerem Asthma, dem eine Typ-2-Inflammation, charakterisiert durch erhöhte FeNO oder erhöhte Bluteosinophilenwerte, zugrunde liegt. Zur Abschätzung dieses Anteils kann die Untersuchung von Tran et al. (2016) herangezogen werden, in der der Anteil von Patienten mit Asthma mit zugrundeliegender Typ-2-Inflammation bestimmt wird. Dabei wurden die verschiedenen Phänotypen des Asthmas mit Typ-2-Inflammation mit Hilfe verschiedener Biomarker-Kombinationen als eosinophiler Phänotyp, atopisches Asthma und Asthma mit Th2-High-Status definiert [15]. Hieraus ergibt sich ein Anteil von **70–85 %**.

Basierend auf dieser Schätzung lässt sich die Anzahl der Kinder zwischen 6–11 Jahren, die an einem schweren, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation leiden, mit **171–1.006** angeben.

### ***Anteil der GKV-Patienten***

Der Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung kann mit Hilfe der Quelle des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) „Gesetzliche Krankenversicherung–Kennzahlen und Faustformeln“ ermittelt werden. Diese Quelle macht jedoch keine Angaben zum Anteil der GKV-Versicherten unter den Kindern von 6 bis 11 Jahren. Um diesen Wert zu ermitteln, wird im Folgenden auf Daten des Bundesamtes für Soziale Sicherung (BAS) zum morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich zurückgegriffen. Insbesondere stellt das BAS die Auswertung „GKV-Ausgabenprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen, 1996-2019“ zur Verfügung, mit deren Hilfe sich die Größe der GKV-Population für bestimmte Altersgruppen ermitteln lässt [76].

Hierfür werden für das Berichtsjahr 2019 die Versichertentage für die Altersstufen 6–11 für beide Geschlechter summiert und durch 365 dividiert. Die so erhaltene Zahl wird dann durch die Größe der Bevölkerung zwischen 6 und 11 Jahren dividiert, um den Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung zu erhalten. Mit dieser Vorgehensweise wird ein Anteil von 85,25 % der Kinder zwischen 6 und 11 Jahren ermittelt, die in der GKV versichert sind.

Damit ergibt sich für die Zahl der in der GKV versicherten Patienten zwischen 6 und 11 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, das unkontrolliert ist, ein Wert von **146–858**.

Tabelle 3-9: Übersicht über die Schritte zur Ermittlung der Größe der Zielpopulation

	<b>Faktor</b>	<b>Ergebnis</b>	<b>Quelle</b>
<b>Schweres Asthma</b>	–	7.622–7.685	Analyse der Datenbanken <i>Disease Analyzer</i> und <i>LRx</i> (IQVIA)[68]
<b>Schweres Asthma, das unkontrolliert ist</b>	3,2–15,4 %	244–1.183	Analyse der Datenbank <i>Disease Analyzer</i> (IQVIA)[68] DMP-Bericht KV Nordrhein [69]
<b>Unkontrolliertes, schweres Asthma mit Typ-2-Inflammation</b>	70–85 %	171–1.006	Tran et al., 2016 [15]

<b>Anteil der GKV-Versicherten</b>	85,25 %	146–858	GKV-Ausgabenprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen, 1996-2019 [76]
------------------------------------	---------	---------	--

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: 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
Dupilumab (DUPIXENT®)	Kinder von 6 bis 11 Jahre mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierte Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO) das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen	146–858

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*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 Medline (via Ovid) durchgeführt. Zur Suche wurde folgender Suchterm benutzt:

*(Asthma/ or asthma.mp.) and severe.mp. and (child\* or paedia\* or pedia\*).mp. and prevalen\*.mp. and epidemiol\*.mp.*

Mit Stand zum 24.02.2022 ergab diese Suche 749 Treffer.

Die Auswahl der Publikationen erfolgte auf Basis des Titels und Abstracts, wobei für die Häufigkeit von schwerem Asthma 4 Treffer als potentiell relevant eingestuft wurden. Außerdem wurde anhand allgemeiner Suchmaschinen-basierter Handsuche nach geeigneten Publikationen gesucht. In dieser Suche wurde 1 Treffer eingeschlossen.

Zudem wurde eine Versorgungsdatenanalyse mit Hilfe des *Disease Analyzers* bzw. der Datenbank *LRx* des Anbieters IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG (IQVIA) durchgeführt.

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 Bundesamtes für Soziale Sicherung (BAS) 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 (GINA) (2021): Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [Zugriff: 13.04.2022]. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>.
2. Wenzel SE (2012): Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*; 18(5):716-25.
3. Israel E, Reddel HK (2017): Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Engl J Med*; 377(10):965-76.
4. Licari A, Castagnoli R, Brambilla I, Marseglia A, Tosca MA, Marseglia GL, et al. (2018): Asthma Endotyping and Biomarkers in Childhood Asthma. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*; 31(2):44-55.
5. Fahy JV (2015): Type 2 inflammation in asthma--present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol*; 15(1):57-65.
6. Hershey GK (2003): IL-13 receptors and signaling pathways: an evolving web. *J Allergy Clin Immunol*; 111(4):677-90; quiz 91.
7. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD (2016): Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*; 15(1):35-50.
8. Spellberg B, Edwards JE, Jr. (2001): Type 1/Type 2 immunity in infectious diseases. *Clin Infect Dis*; 32(1):76-102.
9. Wills-Karp M, Finkelman FD (2008): Untangling the complex web of IL-4- and IL-13-mediated signaling pathways. *Sci Signal*; 1(51):pe55.

10. Levine SJ, Wenzel SE (2010): Narrative review: the role of Th2 immune pathway modulation in the treatment of severe asthma and its phenotypes. *Ann Intern Med*; 152(4):232-7.
11. 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.
12. Rael EL, Lockey RF (2011): Interleukin-13 signaling and its role in asthma. *World Allergy Organ J*; 4(3):54-64.
13. Hammad H, Lambrecht BN (2008): Dendritic cells and epithelial cells: linking innate and adaptive immunity in asthma. *Nat Rev Immunol*; 8(3):193-204.
14. Chibana K, Trudeau JB, Mustovitch 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.
15. Tran TN, Zeiger RS, Peters SP, Colice G, Newbold P, Goldman M, et al. (2016): Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 116(1):37-42.
16. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. (2008): Cluster Analysis and Clinical Asthma Phenotypes. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*; 178(3):218-24.
17. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. (2010): Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*; 181(4):315-23.
18. Di Cicco M, D'Elisio S, Peroni DG, Comberiati P (2020): The role of atopy in asthma development and persistence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*; 20(2):131-7.
19. Brahim Errahmani M, Fellague Chebra K, Messaoudi Z (2020): Multidimensional analysis of genetic background and environmental factors: Cases of atopy in asthmatic children. *Arch Pediatr*; 27(6):315-21.
20. Beigelman A, Bacharier LB (2013): The role of early life viral bronchiolitis in the inception of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*; 13(2):211-6.
21. Wadhwa V, Lodge CJ, Dharmage SC, Cassim R, Sly PD, Russell MA (2020): The Association of Early Life Viral Respiratory Illness and Atopy on Asthma in Children: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*; 8(8):2663-72 e7.
22. 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 Prim Care Respir Med*; 27(1):28.
23. Tosca MA, Marseglia GL, Ciprandi G, Control'Asma" Study G (2021): The real-world "Control'Asma" study: a nationwide taskforce on asthma control in children and adolescents. *Allergol Immunopathol (Madr)*; 49(1):32-9.
24. Kaplan A, Szeffler SJ, Halpin DMG (2020): Impact of comorbid conditions on asthmatic adults and children. *NPJ Prim Care Respir Med*; 30(1):36.
25. Durrani SR, Mukkada VA, Guilbert TW (2018): Eosinophilic Esophagitis: an Important Comorbid Condition of Asthma? *Clin Rev Allergy Immunol*; 55(1):56-64.
26. 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. *Eur Respir J*; 43(2):343-73.

27. 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. *Eur Respir J*; 46(5):1308-21.
28. Guo Y, Zhang X, Liu F, Li L, Zhao D, Qian J (2021): Relationship between Poorly Controlled Asthma and Sleep-Related Breathing Disorders in Children with Asthma: A Two-Center Study. *Can Respir J*; 2021:8850382.
29. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2020): Nationale Versorgungsleitlinie: Asthma. [Zugriff: 13.04.2022]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/asthma>.
30. Buhl R, Bals R, Baur X, Berdel D, Criée CP, Gappa M, et al. (2017): S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. *Pneumologie*; 71(12):849-919.
31. Eassey D, Reddel HK, Foster JM, Kirkpatrick S, Locock L, Ryan K, et al. (2019): "...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. *J Asthma*; 56(3):311-22.
32. van den Bemt L, Kooijman S, Linssen V, Lucassen P, Muris J, Slabbers G, et al. (2010): How does asthma influence the daily life of children? Results of focus group interviews. *Health Qual Life Outcomes*; 8:5.
33. Koinis-Mitchell D, Kopel SJ, Seifer R, LeBourgeois M, McQuaid EL, Esteban CA, et al. (2017): Asthma-related lung function, sleep quality, and sleep duration in urban children. *Sleep Health*; 3(3):148-56.
34. Blackman JA, Gurka MJ (2007): Developmental and behavioral comorbidities of asthma in children. *J Dev Behav Pediatr*; 28(2):92-9.
35. Hammer-Helmich L, Linneberg A, Obel C, Thomsen SF, Tang Mollehave L, Glumer C (2016): Mental health associations with eczema, asthma and hay fever in children: a cross-sectional survey. *BMJ Open*; 6(10):e012637.
36. Ramratnam SK, Bacharier LB, Guilbert TW (2017): Severe Asthma in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*; 5(4):889-98.
37. Easter G, Sharpe L, Hunt CJ (2015): Systematic Review and Meta-Analysis of Anxious and Depressive Symptoms in Caregivers of Children With Asthma. *J Pediatr Psychol*; 40(7):623-32.
38. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED, Committee G (2006): Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med*; 100(4):616-21.
39. Fitzpatrick AM (2016): Severe Asthma in Children: Lessons Learned and Future Directions. *J Allergy Clin Immunol Pract*; 4(1):11-9; quiz 20-1.
40. Bloomberg GR, Banister C, Sterkel R, Epstein J, Bruns J, Swerczek L, et al. (2009): Socioeconomic, family, and pediatric practice factors that affect level of asthma control. *Pediatrics*; 123(3):829-35.
41. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC (2000): Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J*; 16:802-7.
42. Zhang L, Prietsch SO, Ducharme FM (2014): Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects on growth. *Evid Based Child Health*; 9(4):829-930.
43. Szeffler SJ, Murphy K, Harper T, 3rd, Boner A, Laki I, Engel M, et al. (2017): A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma. *J Allergy Clin Immunol*; 140(5):1277-87.

44. Boehringer Ingelheim International GmbH (2002): SPIRIVA® 18 Mikrogramm; Fachinformation. Stand: Oktober 2018 [Zugriff: 24.06.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
45. Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF (2009): Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol*; 124(6):1210-6.
46. Novartis Europharm Ltd. (2005): Xolair® 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Oktober 2021 [Zugriff: 10.03.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie. Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln. [Zugriff: 10.02.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-601/AM-RL-IV-Therapiehinweise\\_2020-06-27.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-601/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2020-06-27.pdf).
48. GlaxoSmithKline Trading Services Limited (2015): Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen/Nucala 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: August 2020 [Zugriff: 10.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
49. Comberiat P, McCormack K, Malka-Rais J, Spahn JD (2019): Proportion of Severe Asthma Patients Eligible for Mepolizumab Therapy by Age and Age of Onset of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*; 7(8):2689-96 e2.
50. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Globe G, Schatz M (2018): Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*; 141(1):110-6 e7.
51. Aljebab F, Choonara I, Conroy S (2017): Systematic Review of the Toxicity of Long-Course Oral Corticosteroids in Children. *PLoS One*; 12(1):e0170259.
52. 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):3--18.
53. Lange M, Butschalowsky HG, Jentsch F, Kuhnert R, Schaffrath Rosario A, Schlaud M, et al. (2014): Die erste KiGGS-Folgebefragung (KiGGS Welle 1): Studiendurchführung, Stichprobendesign und Response. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*; 57(7):747-61.
54. Poethko-Müller C, Thamm M, Thamm R (2018): Heuschnupfen und Asthma bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. *Journal of Health Monitoring*; 3(1):55-9.
55. Schmitz R, Thamm M, Ellert U, Kalcklosch M, Schlaud M, Ki GGSSG (2014): Verbreitung häufiger Allergien bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse der KiGGS-Studie - Erste Folgebefragung (KiGGS Welle 1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*; 57(7):771-8.
56. Kamtsiuris P, Lange M, Schaffrath Rosario A (2007): Der Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS): Stichprobendesign, Response und Nonresponse-Analyse. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*; 50(5-6):547-56.
57. Hoffmann R, Lange M, Butschalowsky H, Houben R, Schmich P, Allen J, et al. (2018): Querschnitterhebung von KiGGS Welle 2 – Teilnehmendengewinnung, Response und Repräsentativität. *Journal of Health Monitoring*; 3(1):82-96.
58. Mauz E, Gößwald A, Panagotius K, Hoffmann R, Lange M, von Schenck U, et al. (2017): Neue Daten für Taten. Die Datenerhebung zur KiGGS Welle 2 ist beendet. *Journal of Health Monitoring*; 2(S3):2-28.

59. 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). [Zugriff: 02.06.2021]. URL: [https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva\\_docs/92/VA\\_18-08\\_Bericht-Asthma\\_2019-01-09\\_1.pdf](https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/92/VA_18-08_Bericht-Asthma_2019-01-09_1.pdf).
60. Global Initiative for Asthma (GINA) (2020): Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [Zugriff: 13.04.2022]. URL: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report\\_-final-\\_wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-_wms.pdf).
61. Moreau D, Ledoux S, Choquet M, Annesi-Maesano I (2000): Prevalence and severity of asthma in adolescents in France. Cross-sectional and retrospective analyses of a large population-based sample. *Int J Tuberc Lung Dis*; 4(7):639-48.
62. ISAAC Steering Committee (2017): The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phases. [Zugriff: 17.02.2022]. URL: <http://isaac.auckland.ac.nz/phases/phases.html>.
63. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S, et al. (2009): Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*; 64(6):476-83.
64. Bloom CI, Nissen F, Douglas IJ, Smeeth L, Cullinan P, Quint JK (2018): Exacerbation risk and characterisation of the UK's asthma population from infants to old age. *Thorax*; 73(4):313-20.
65. Nordlund B, Melén E, Schultz ES, Grönlund H, Hedlin G, Kull I (2014): Prevalence of severe childhood asthma according to the WHO. *Respir Med*; 108(8):1234-7.
66. Lang A, Carlsen KH, Haaland G, Devulapalli CS, Munthe-Kaas M, Mowinckel P, et al. (2008): Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study. *Allergy*; 63(8):1054-60.
67. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2019): 14. koordinierte Bevölkerungs-voraus-berechnung - Basis 2018. Variante 3: Moderate Entwicklung bei hohem Wanderungssaldo. [Zugriff: 03.02.2022]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=1&levelid=1623837138710#abreadcrumb>.
68. IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG. Analyse zur Zahl der Patienten mit schwerem Asthma und mit unkontrolliertem Asthma in Deutschland. 2021.
69. KV Nordrhein (2019): Qualitätsbericht Disease-Management-Programm Nordrhein. [Zugriff: 23.04.2021]. URL: [https://www.kvno.de/fileadmin/shared/pdf/print/berichte/dmp-berichte/qualbe\\_dmp19.pdf](https://www.kvno.de/fileadmin/shared/pdf/print/berichte/dmp-berichte/qualbe_dmp19.pdf).
70. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL) [Zugriff: 08.02.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/83/>.
71. Locksley RM (2010): Asthma and allergic inflammation. *Cell*; 140(6):777-83.
72. Sanofi-aventis Deutschland GmbH (2019): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dupilumab (Dupixent) - Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Entzündung. [Zugriff: 04.06.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/487/>.
73. Robert Koch-Institut (Hrsg.) (2014): Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2012". Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung

- des Bundes. Stand: 2014 [Zugriff: 25.02.2022]. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/GEDA12.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/GEDA12.pdf?__blob=publicationFile).
74. 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.
75. Schlaud M, Atzpodien K, Thierfelder W (2007): Allergische Erkrankungen. Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*; 50(5-6):701-10.
76. Bundesamt für Soziale Sicherung (BAS) (2020): GKV-Ausgabenprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen, 1996-2019. [Zugriff: 03.06.2021]. URL: <https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/>.

### 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 mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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].

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 0). 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 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Dupilumab (Dupixent®)	Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation.	Kontinuierlich 1-mal alle 2 Wochen	26	1
		Kontinuierlich 1-mal alle 4 Wochen	13	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Inhalative Kortikosteroide (ICS)				
Beclometason (bspw. Sanasthmax®)	Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation.	Kontinuierlich 2-mal täglich 1 Inhalation	365	1
Budesonid (bspw. Budesonid Easyhaler®)		Kontinuierlich 2-mal täglich 1 - 2 Inhalationen	365	1
Fluticason (bspw. Flutide® mite Diskus)		Kontinuierlich 2-mal täglich 1 - 2 Inhalationen	365	1
Langwirksame $\beta$ 2-Sympathomimetika (LABA)				
Formoterol (bspw. Formatrix® Novolizer®)	Kinder von 6–11 Jahren 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 Inhalation	365	1
Bambuterol (Bambec®)		Kontinuierlich 1-mal täglich 1-2 Tabletten	365	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
ICS + LABA Fixkombination				
Fluticason/Formoterol (flutiform®)	Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation.	Kontinuierlich 2-mal täglich 2 Inhalationen	365	1
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)				
Tiotropium (Spiriva® Respimat®)	Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation.	Kontinuierlich 1-mal täglich 2 Inhalationen	365	1
Monoklonale Antikörper				
Omalizumab (Xolair®)	Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation.	Kontinuierlich 1-mal alle 2 oder 4 Wochen	13–26	1
<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 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-11 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 als subkutane Injektion 1-mal alle 2 Wochen oder 1-mal alle 4 Wochen [3, 4].

Gemäß Fachinformation ist Dupilumab für die Langzeitbehandlung bestimmt und wird daher als eine Dauertherapie betrachtet. Bezogen auf ein Jahr ergeben sich somit 26 Behandlungen

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

(= 365 Tage / 14 Tage) bzw. 13 Behandlungen (= 365 Tage / 28 Tage) und 26 Behandlungstage (= 26 Behandlungen × 1 Behandlungstag) bzw. 13 Behandlungstage (= 13 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 sowie Fluticason eine 2-mal tägliche Gabe voraussetzt [5-7]. Als Dauertherapie ergeben sich somit jeweils 365 Behandlungstage.

#### ***Langwirksame $\beta$ 2-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 [8, 9]. Eine Behandlung mit Bambuterol erfolgt ergänzend zu einer entzündungshemmenden Dauertherapie als 1-mal tägliche Gabe [10]. Dementsprechend ergeben sich je Wirkstoff 365 Behandlungstage.

#### ***ICS + LABA Fixkombination***

Bei der Therapie mit Fixkombinationen aus inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen  $\beta$ 2-Sympathomimetika handelt es sich um kontinuierliche Dauertherapien. Die Kombination Fluticason/Salmeterol ist nicht angezeigt zur Behandlung von Kindern mit schwerem Asthma [11, 12]. Im Fall von Fluticason/Formoterol sieht die Fachinformation eine 2-mal tägliche Gabe vor [13]. Als Dauertherapie ergeben sich somit 365 Behandlungstage.

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

Tiotropium ist als zusätzlicher dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator indiziert zur Dauerbehandlung von Asthma in einer Kombination aus langwirksamen  $\beta$ 2-Sympathomimetika und inhalativen Kortikosteroiden [14]. 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 [15]. 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. 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)

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: 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®)	Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2- Inflammation.	Kontinuierlich 1-mal alle 2 Wochen	26
		Kontinuierlich 1-mal alle 4 Wochen	13
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Inhalative Kortikosteroide (ICS)			
Beclometason (bspw. Sanasthmax®)	Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2- Inflammation.	Kontinuierlich 2-mal täglich 1 Inhalation	365
		Kontinuierlich 2-mal täglich 1 - 2 Inhalationen	365
		Kontinuierlich 2-mal täglich 1 - 2 Inhalationen	365
Langwirksame $\beta$ 2-Sympathomimetika (LABA)			
Formoterol (bspw. Formatrix® Novolizer®)	Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2- Inflammation.	Kontinuierlich 2-mal täglich 1-2 Inhalationen	365
		Kontinuierlich 2-mal täglich 1 Inhalation	365
		Kontinuierlich 1-mal täglich 1-2 Tabletten	365
ICS + LABA Fixkombination			
Fluticason/Formoterol (flutiform®)	Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem	Kontinuierlich 2-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)
	Asthma mit Typ-2- Inflammation.		
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)			
Tiotropium (Spiriva® Respimat®)	Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2- Inflammation.	Kontinuierlich 1-mal täglich 2 Inhalationen	365
Monoklonale Antikörper			
Omalizumab (Xolair®)	Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2- Inflammation.	Kontinuierlich 1-mal alle 2 oder 4 Wochen	13–26
<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 3-13 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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 3-13: Jahresverbrauch 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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Dupilumab (Dupixent®)	Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation.	26	100 mg ( $\cong$ 1 Fertigspritze à 100 mg)	2.600 mg ( $\cong$ 26 Fertigspritzen à 100 mg)
		26	200 mg ( $\cong$ 1 Fertigspritze à 200 mg)	5.200 mg ( $\cong$ 26 Fertigspritzen à 200 mg)
		13	300 mg ( $\cong$ 1 Fertigspritze à 300 mg)	3.900 mg ( $\cong$ 13 Fertigspritzen à 300 mg)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Inhalative Kortikosteroide (ICS)				
Beclometason (bspw. Sanasthmax®)	Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation.	365	200 $\mu$ g ( $\cong$ 2-mal täglich 1 Inhalation à 100 $\mu$ g)	73.000 $\mu$ g ( $\cong$ 730 Inhalationen à 100 $\mu$ g)
			500 $\mu$ g ( $\cong$ 2-mal täglich 1 Inhalation à 250 $\mu$ g)	182.500 $\mu$ g ( $\cong$ 730 Inhalationen à 250 $\mu$ g)
Budesonid (bspw. Budesonid Easyhaler®)		365	400 $\mu$ g ( $\cong$ 2-mal täglich 1 Inhalation à 200 $\mu$ g) 800 $\mu$ g ( $\cong$ 2-mal täglich 2 Inhalationen à 200 $\mu$ g)	146.000 $\mu$ g ( $\cong$ 730 Inhalationen à 200 $\mu$ g) 292.000 $\mu$ g ( $\cong$ 1.460 Inhalationen à 200 $\mu$ g)
Fluticason (bspw. Flutide® mite Diskus)	Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation.	365	200 $\mu$ g ( $\cong$ 2-mal täglich 1 Inhalation à 100 $\mu$ g)	73.000 $\mu$ g ( $\cong$ 730 Inhalationen à 100 $\mu$ g)
			400 $\mu$ g ( $\cong$ 2-mal täglich 2 Inhalationen à 100 $\mu$ g)	146.000 $\mu$ g ( $\cong$ 1.460 Inhalationen à 100 $\mu$ g)

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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Langwirksame <math>\beta</math>2-Sympathomimetika (LABA)</b>				
Formoterol (bspw. Formatrix <sup>®</sup> Novolizer <sup>®</sup> )	Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation.	365	24 $\mu$ g ( $\cong$ 2-mal täglich 1 Inhalation à 12 $\mu$ g)	8.760 $\mu$ g ( $\cong$ 730 Inhalationen à 12 $\mu$ g)
Salmeterol (bspw. Serevent <sup>®</sup> Diskus <sup>®</sup> )		365	100 $\mu$ g ( $\cong$ 2-mal täglich 1 Inhalation à 50 $\mu$ g)	36.500 $\mu$ g ( $\cong$ 730 Inhalationen à 50 $\mu$ g)
Bambuterol (Bambec <sup>®</sup> )		365	10 mg ( $\cong$ 1-mal täglich 1 Tablette à 10 mg) 20 mg ( $\cong$ 1-mal täglich 2 Tabletten à 10 mg)	3.650 mg ( $\cong$ 365 Tabletten à 10 mg) 7.300 mg ( $\cong$ 730 Tabletten à 10 mg)
<b>ICS + LABA Fixkombination</b>				
Fluticason/Formoterol (flutiform <sup>®</sup> )	Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation.	365	200 $\mu$ g / 20 $\mu$ g ( $\cong$ 2-mal täglich 2 Inhalationen à 50 $\mu$ g / 5 $\mu$ g)	73.000 $\mu$ g / 7.300 $\mu$ g ( $\cong$ 1.460 Inhalationen à 50 $\mu$ g / 5 $\mu$ g)
<b>Langwirksame Anticholinergika (LAMA)</b>				
Tiotropium (Spiriva <sup>®</sup> Respimat <sup>®</sup> )	Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation.	365	5 $\mu$ g ( $\cong$ 1-mal täglich 2 Inhalationen à 2,5 $\mu$ g)	1.825 $\mu$ g ( $\cong$ 730 Inhalationen à 2,5 $\mu$ g)
<b>Monoklonale Antikörper</b>				
Omalizumab (Xolair <sup>®</sup> )	Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation.	13	75 mg ( $\cong$ 1 Fertigspritze à 75 mg)	975 mg ( $\cong$ 13 Fertigspritzen à 75 mg)
		26	600 mg ( $\cong$ 4 Fertigspritzen à 150 mg)	15.600 mg ( $\cong$ 104 Fertigspritzen à 150 mg)

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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 3-12). 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 ermittelt werden, erfolgt die Berechnung der Dosis anhand der Daten des Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes von 2017 [16]. Demnach beträgt für Kinder in einem Alter von 6 bis 11 Jahren das durchschnittliche Körpergewicht 23,6–42,1 kg und die durchschnittliche Körpergröße 122 - 150 cm.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### *Dupilumab (Dupixent®)*

Für Kinder im Alter von 6–11 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), das trotz mittel bis hochdosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittels unzureichend kontrolliert ist, wird eine vom Körpergewicht abhängige Dosierung von 100 mg alle zwei Wochen (bei einem Körpergewicht von 15–30 kg) und 200 mg alle zwei Wochen (bei einem Körpergewicht von 30–60 kg) oder 300 mg alle 4 Wochen (bei einem Körpergewicht von 15–60 kg) empfohlen. Für Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 60 kg ist eine Dosierung von 200 mg alle zwei Wochen vorgesehen.

Bei 26 Behandlungstagen ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 26 Fertigspritzen à 100 mg bzw. 2.600 mg (26 Fertigspritzen × 100 mg) für Kinder mit einem Körpergewicht von 15–30 kg und 26 Fertigspritzen à 200 mg bzw. 5.200 mg (26 Fertigspritzen × 200 mg) für Kinder mit einem Körpergewicht von 30–60 kg bzw. ab 60 kg. Bei 13 Behandlungstagen ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 13 Fertigspritzen à 300 mg bzw. 3.900 mg (13 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. Die Informationen zur Herleitung der Dosisspanne werden konsolidiert in Tabelle 3-14 dargestellt.

Tabelle 3-14: Hochdosierter Dosierungsbereich der ICS (Kinder 6–11 Jahre)

Arzneimittel	Empfohlene Dosierung laut Fachinformation		Hohe Dosierung laut Leitlinien		Dosisspanne
	Erhaltungsdosis	Maximaldosis	NVL	GINA	
<b>Beclometason<sup>a)</sup></b>	200 µg–400 µg	500 µg <sup>b)</sup>	– <sup>e)</sup>	> 200 µg	200 µg–500 µg
<b>Budesonid</b>	200 µg–400 µg	800 µg <sup>c)</sup>	– <sup>e)</sup>	> 400 µg	400 µg–800 µg <sup>f)</sup>
<b>Fluticason</b>	100 µg–400 µg	400 µg <sup>d)</sup>	> 200 µg	> 200 µg	200 µg–400 µg

a) Dosieraerosole ermöglichen zum Teil eine feinere Partikelgrößenverteilung. Der damit verbundene niedrigere Verbrauch führt zu geringeren Therapiekosten [1, 2]. [17]  
b) Anwendung dann, wenn eine niedrigere Dosierung sich als nicht ausreichend erwiesen hat [7].  
c) Maximaldosis ist zu reduzieren, sobald sich das Asthma stabilisiert hat [6].  
d) Tagesdosen oberhalb von 200 µg sollten längerfristig nicht eingesetzt werden [1].  
e) Keine Dosisempfehlung, da aus Sicht der Autoren Sicherheitsbedenken im Hinblick auf den Plasmaspiegel bestehen [1].  
f) In Übereinstimmung mit dem Beschluss zu Mepolizumab D-390 [18, 19].

Die Angaben zum hochdosierten Bereich der GINA-Leitlinie und der NVL gelten für Kinder in einem Alter von 6–11 Jahren [1, 2]. Im Folgenden werden die Dosisspannen der ICS einzeln erläutert.

#### *Beclometason (bspw. Sanasthmax<sup>®</sup>)*

Die Dosierung mit Beclometason orientiert sich an den Erfordernissen des Einzelfalls und des klinischen Ansprechens des Patienten [20]. Auf Grund von Sicherheitsbedenken im Hinblick auf den Plasmaspiegel werden in der NVL keine Angaben zum hochdosierten ICS Bereich für Kinder im Alter zwischen 6 und 11 Jahren für Beclometason dargestellt [1]. Die GINA-Leitlinie definiert den hochdosierten Bereich für Beclometason in Form der Dosieraerosole ab einer Dosis über 200 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 [17]. Dementsprechend wird in der Folge der Verbrauch des Dosieraerosols dargestellt. Im Folgenden werden, neben den Angaben der Fachinformationen, die Angaben der GINA-Leitlinie berücksichtigt.

In der 100 µg Formulierung gibt die Fachinformation [20] eine Anwendung von 1–2 Sprühstößen 2-mal täglich bei Patienten von 5–11 Jahren vor. Dies entspricht einer Gabe von insgesamt 200 µg–400 µg täglich. Erweist sich diese Dosierung als nicht ausreichend kann die Dosis auf 2-mal täglich 1 Sprühstoß à 250 µg erhöht werden [7]. Dies entspricht der Tageshöchstdosis bei Kindern, die in der Regel nicht überschritten werden sollte. Da die Dosierung laut den Kriterien der GINA-Leitlinie von über 200 µg als hochdosiert eingestuft wird, wird eine Dosisspanne von 200 µg–500 µg angesetzt.

Auf das Jahr bezogen entspricht das einem Verbrauch von 73.000 µg (= 365 Behandlungstage × 200 µg) bis 182.500 µg bzw. 730 Inhalationen à 100 µg–250 µg Beclometason.

#### *Budesonid (bspw. Budesonid Easyhaler®)*

Auf Grund von Sicherheitsbedenken im Hinblick auf den Plasmaspiegel werden in der NVL keine Angaben zum hochdosierten ICS Bereich für Kinder im Alter zwischen 6 und 11 Jahren für Budesonid dargestellt [1]. Die GINA-Leitlinie definiert den hochdosierten Bereich für Budesonid ab einer Dosis über 400 µg täglich. Im Folgenden werden, neben den Angaben der Fachinformationen, die Empfehlungen der GINA-Leitlinie herangezogen. 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. Die übliche Erhaltungsdosis entspricht laut Fachinformation bei Patienten zwischen 6 und 11 Jahren mit schwerem Asthma 100 µg bis 200 µg 2-mal täglich. Dies entspricht einer Gabe von insgesamt 200 µg–400 µg täglich. Zeitweise kann die Dosis auf bis zu 800 µg, aufgeteilt auf zwei Dosen, gesteigert und sobald sich das Asthma stabilisiert hat, wieder reduziert werden [6]. Unter Berücksichtigung der Definition der GINA Leitlinie und der Angaben der Fachinformation wird die tägliche Gabe von 400 µg–800 µg als Dosisspanne bei schwerem Asthma gewählt. Dieses Vorgehen folgt dem des G-BA in seinen Tragenden Gründen zu Mepolizumab [18].

Jährlich entspricht das einem Verbrauch von 146.000 µg (= 365 Behandlungstage × 400 µg) bis 292.000 µg (= 365 Behandlungstage × 800 µg), bzw. 730 Inhalationen bis 1.460 Inhalationen à 200 µg.

#### *Fluticason (bspw. Flutide® mite Diskus)*

Die Leitlinien definieren den hochdosierten Bereich bei Fluticasonpropionat ab einer Dosis von über 200 µg täglich. In der Fachinformation für Fluticason wird je nach Schweregrad der Erkrankung eine Dosis für Kinder über 4 Jahren von 50 µg–200 µg zweimal täglich angegeben [5]. Die maximale Tageshöchstdosis von 400 µg sollte nicht überschritten werden. Tagesdosen oberhalb von 200 µg sollen nach Möglichkeit nicht längerfristig eingesetzt werden. Unter Berücksichtigung der Definition der Leitlinien und der Angaben der Fachinformation wird die tägliche Gabe von 200 µg - 400 µg als Dosisspanne bei schwerem Asthma gewählt.

Im Rahmen einer Dauertherapie ergibt das einen jährlichen Verbrauch von 73.000 µg (= 365 Behandlungstage × 200 µg) bis 146.000 µg (= 365 Behandlungstage × 400 µg). Das entspricht 730 bzw. 1.460 Inhalationen à 100 µg.

#### **Langwirksame β2-Sympathomimetika (LABA)**

##### *Formoterol (bspw. Formatrix® Novolizer®)*

Gemäß Fachinformation beträgt die übliche Erhaltungsdosis für Kinder in einem Alter von 6 Jahren bis 12 Jahren 6–24 µg pro Tag (1-mal täglich 6 µg bzw. 2-mal täglich 12 µg) [9, 21]. Falls es zur Linderung akuter oder chronischer Symptome erforderlich ist, können zusätzlich weitere 1–2 Kapseln pro Tag angewendet werden [21]. Damit liegt die tägliche Höchstdosis bei 48 µg pro Tag (2-mal täglich 2-mal 12 µg). Aus der Fachinformation geht nicht hervor, wie

lange die Höchstdosis gegeben werden kann. Analog zum G-BA Beschluss zu Mepolizumab [18] wird eine Dosis von 24 µg pro Tag angesetzt.

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

#### *Salmeterol (bspw. Serevent® Diskus®)*

Für Kinder ab einem Alter von 4 Jahren gibt die Fachinformation von Salmeterol eine empfohlene Dosierung von 100 µg (2-mal täglich 50 µg) vor [8].

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

#### *Bambuterol (Bambec®)*

Gemäß Fachinformation beträgt die übliche Erhaltungsdosis für Kinder in einem Alter von 6–12 Jahren 10 mg pro Tag [10]. Im Bedarfsfall kann in Abhängigkeit des klinischen Effektes die Dosis auf 20 mg pro Tag verdoppelt werden. Daraus ergibt sich 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 à 10 mg Bambuterol.

#### **ICS + LABA Fixkombination**

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 3-14) ist insbesondere aufgrund der damit verbundenen LABA-Gabe nicht vollumfänglich gegeben, sodass hierbei auf die Angaben der Fachinformationen abgestellt wird.

#### *Fluticason/Formoterol (flutiform®)*

Für Kinder ab einem Alter von 5 Jahren empfiehlt die Fachinformation von Fluticason/Formoterol in der 50 µg/5 µg Formulierung eine tägliche Dosis von 200 µg Fluticasonpropionat und 20 µg Formoterol (2-mal täglich 2 Inhalationen) [13].

Bezogen auf ein Jahr entspricht das einem Verbrauch von 73.000 µg Fluticasonpropionat und 7.300 µg Formoterol (= 365 Behandlungstage × 200 µg/20 µg), bzw. 1.460 Inhalationen à 50 µg/5 µg Fluticason und Formoterol.

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

##### *Tiotropium (Spiriva® Respimat®)*

Tiotropiumbromid-Lösungen sind lediglich in der 2,5 µg Formulierung zur Behandlung von Asthma zugelassen. Diese stehen nur als Inhalationslösungen zur Verfügung (Spiriva® Respimat®).

Laut Fachinformation entspricht die empfohlene Tagesdosis für Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren 5 µg Tiotropium (2 Hübe à 2,5 µg täglich) [14]. Diese Dosis soll nicht überschritten werden.

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 [15]. Zur Bestimmung von körpergewichtsabhängigen Verbräuchen wird auf das durchschnittliche Gewicht eines Unisex-Standardpatienten im Alter von 6 bis 11 Jahren gemäß des Mikrozensus 2017 in Höhe von 23,6–42,1 kg zurückgegriffen [16]. Für Patienten mit diesem Körpergewicht sieht die Fachinformation eine Dosisspanne von 75 mg alle 4 Wochen bis 600 mg alle 2 Wochen in Abhängigkeit des IgE Basiswerts vor.

Dementsprechend ergibt sich eine Dosisspanne von 75 mg alle 4 Wochen bis 600 mg alle 2 Wochen, wofür entweder 1 Fertigspritze à 75 mg oder 4 Fertigspritzen à 150 mg benötigt werden.

Bezogen auf ein Jahr ergibt sich ein minimaler Verbrauch von 975 mg (= 13 Behandlungstage × 75 mg) und ein maximaler Verbrauch von 15.600 mg (= 26 Behandlungstage × 600 mg), entsprechend 13 Fertigspritzen à 75 mg bis 104 Fertigspritzen à 150 mg.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-15 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Dupilumab (Dupixent®)	Dupixent®, 100 mg	Derzeit nicht verfügbar <sup>5)</sup>
	PZN: 14350123 Dupixent®, 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze 6 Fertigspritzen AVP: 4.337,25 €	4.091,07 € [1,77 € <sup>1)</sup> ; 244,41 € <sup>2)</sup>
	PZN: 12727291 Dupixent®, 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze 6 Fertigspritzen AVP: 4.337,25 €	4.091,07 € [1,77 € <sup>1)</sup> ; 244,41 € <sup>2)</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Inhalative Kortikosteroide (ICS)		
Beclometason (bspw. Sanasthmax®)	PZN: 02484321 Ventolair® 100 µg, Dosieraerosol Druckgasinhalation, Lösung 400 Inhalationen FB: 45,74 €	43,29 € [1,77 € <sup>1)</sup> ; 0,68 € <sup>3)</sup>
	PZN: 04868474 Sanasthmax® 250 µg, Dosieraerosol Druckgasinhalation, Lösung 400 Inhalationen FB: 74,51 €	72,74 € [1,77 € <sup>1)</sup> ; 0,00 € <sup>3)</sup>
Budesonid (bspw. Budesonid Easyhaler®)	PZN: 09235058 Budesonid Easyhaler® 200 µg, Pulver zur Inhalation 600 Inhalationen FB: 67,96 €	61,71 € [1,77 € <sup>1)</sup> ; 4,48 € <sup>3)</sup>
Fluticason <sup>4)</sup> (bspw. Flutide® mite Diskus)	PZN: 00240388 Flutide® mite Diskus 100 µg Pulver zur Inhalation 120 Inhalationen FB: 23,21 €	20,01 € [1,77 € <sup>1)</sup> ; 1,43 € <sup>3)</sup>
Langwirksame β2-Sympathomimetika (LABA)		
Formoterol	PZN: 09617707	82,20 € [1,77 € <sup>1)</sup> ; 0,00 € <sup>3)</sup>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
(bspw. Formatrix <sup>®</sup> Novolizer <sup>®</sup> )	Formatrix <sup>®</sup> Novolizer <sup>®</sup> 12 µg Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation 180 Inhalationen FB: 83,97 €	
Salmeterol <sup>4)</sup> (bspw. Serevent <sup>®</sup> Diskus <sup>®</sup> )	PZN: 08652498 Serevent <sup>®</sup> Diskus <sup>®</sup> 50 µg Pulver zur Inhalation 120 Inhalationen FB: 66,32 €	56,60 € [1,77 € <sup>1)</sup> ; 7,95 € <sup>3)</sup> ]
Bambuterol <sup>4)</sup> (Bambec <sup>®</sup> )	PZN: 04424530 Bambec <sup>®</sup> Tabletten, 10 mg 100 Tabletten FB: 60,54 €	58,77 € [1,77 € <sup>1)</sup> ; 0,00 € <sup>3)</sup> ]
ICS + LABA Fixkombination		
Fluticason/Formoterol (flutiform <sup>®</sup> )	PZN: 09101464 flutiform <sup>®</sup> , 50 µg/5 µg Dosieraerosol 360 Inhalationen FB: 80,68 €	78,91 € [1,77 € <sup>1)</sup> ; 0,00 € <sup>3)</sup> ]
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)		
Tiotropium (Spiriva <sup>®</sup> Respimat <sup>®</sup> )	PZN: 13832788 Spiriva <sup>®</sup> Respimat <sup>®</sup> , 2,5 µg Lösung zur Inhalation 180 Einzeldosen AVP: 197,83 €	185,73 € [1,77 € <sup>1)</sup> ; 10,33 € <sup>2)</sup> ]
Monoklonale Antikörper		
Omalizumab (Xolair <sup>®</sup> )	PZN: 09175103 Xolair <sup>®</sup> , [0,5 ml = 75 mg] 75 mg/0,5 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze 1 Fertigspritze AVP: 273,41 €	257,13 € [1,77 € <sup>1)</sup> ; 14,51 € <sup>2)</sup> ]
	PZN: 09175149 Xolair <sup>®</sup> , [1 ml = 150 mg] 150 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze 10 Fertigspritzen AVP: 5.019,23 €	4.734,10 € [1,77 € <sup>1)</sup> ; 283,36 € <sup>2)</sup> ]
1) Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V 2) Rabatt nach § 130a Abs. 3b 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.		

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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>
<p>4) Es ist kein Produkt zum Festbetrag verfügbar.</p> <p>5) Da sich Dupilumab in der Wirkstärke 100 mg in Deutschland derzeit nicht im Vertrieb befindet, ist das Produkt nicht in der Lauer-Taxe gelistet und es liegt zum aktuellen Zeitpunkt kein Preis vor.</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

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

Die Angaben in Tabelle 3-15 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 (1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 6 % für nicht festbetragsgeregelte Produkte)
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V. Für festbetragsgeregelte Arzneimittel fällt dieser Rabatt oft nicht an. Hier wird er nur angesetzt, wenn ein Produkt zum Festbetrag verfügbar ist und dieses den Rabatt gemäß Lauer-Taxe zahlt. Falls kein Produkt zum Festbetrag zur Verfügung steht, wird der tatsächlich anfallende Rabatt vom Festbetrag abgezogen.

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 15.04.2022 aus der Lauer-Taxe.

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 4.337,25 € für die 200 mg und 300 mg Injektionslösung mit 6 Fertigspritzen.

Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (244,41 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich Kosten in Höhe von 4.091,07 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

Da sich Dupilumab in der Wirkstärke 100 mg in Deutschland derzeit nicht im Vertrieb befindet, ist das Produkt nicht in der Lauer-Taxe gelistet und es liegt zum aktuellen Zeitpunkt kein Preis vor.

### **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 [22].

#### *Beclometason (bspw. Sansthmax®)*

Der Festbetrag von Beclometason beläuft sich für eine Packung mit insgesamt 400 Inhalationen à 100 µg auf 45,74 €. Auf dieses Produkt fällt ein Generikarabatt gemäß § 130a Abs. 3b SGB V an. Im Folgenden wird dementsprechend der entsprechende Generikaabschlag in Höhe von 0,68 € auf den Festbetrag angesetzt. Der Festbetrag für die Packung mit 2 Dosieraerosolen zu je 200 Inhalationen à 250 µg beläuft sich auf 74,51 €. Für diese Wirkstärke wird kein Herstellerrabatt auf den Festbetrag gezahlt. Daher entfällt eine Anrechnung.

Somit ergeben sich nach Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V (0,68 € bzw. 0,00 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) Kosten von 43,29 € bzw. 72,74 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

#### *Budesonid (bspw. Budesonid Easyhaler®)*

Für Budesonid beträgt der Festbetrag einer Packung mit 600 Inhalationen à 200 µg 67,96 €. Auf dieses Produkt fällt ein Generikarabatt gemäß § 130a Abs. 3b SGB V an. Im Folgenden wird dementsprechend der Generikaabschlag in Höhe von 4,48 € auf den Festbetrag angesetzt.

Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V (4,48 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) entstehen Kosten von 61,71 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

*Fluticason (bspw. Flutide® mite Diskus)*

Für Fluticason beträgt der Festbetrag einer Packung mit 120 Inhalationen à 100 µg 23,21 €. Es ist kein Produkt zum Festbetrag verfügbar. Das einzige auf dem deutschen Markt verfügbare Produkt wird über Festbetrag (PZN: 00240388) angeboten. Auf dieses Produkt fällt ein Generikarabatt gemäß § 130a Abs. 3b SGB V an. Im Folgenden wird dementsprechend der Generikaabschlag in Höhe von 1,43 € auf den Festbetrag angesetzt.

Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V (1,43 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) fallen Kosten von 20,01 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung an.

**Langwirksame  $\beta$ 2-Sympathomimetika (LABA)**

Die hier aufgelisteten Präparate der langwirksamen  $\beta$ 2-Sympathomimetika fallen unter die Festbetragsgruppe der  $\beta$ 2-Sympathomimetika, *inhalativ, oral* und die Festbetragsgruppe der  $\beta$ 2-sympathomimetischen Antiasthmatica, jeweils Festbetragsgruppen der Stufe 2 [22].

*Formoterol (bspw. Formatrix® Novolizer®)*

Für Formoterol beträgt der Festbetrag einer Packung mit 180 Hartkapseln à 12 µg 83,97 €. Es entfällt kein Generikarabatt auf dieses Arzneimittel. 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 82,20 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung an.

*Salmeterol (bspw. Serevent® Diskus®)*

Der Festbetrag von Salmeterol beläuft sich für die Packung mit 120 Einzeldosen à 50 µg auf 66,32 €. Es ist kein Produkt zum Festbetrag verfügbar. Das einzige auf dem deutschen Markt verfügbare Produkt wird über Festbetrag (PZN: 08652498) angeboten. Auf dieses Produkt fällt ein 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 56,60 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

*Bambuterol (Bambec®)*

Für Bambuterol beträgt der Festbetrag einer Packung mit 100 Tabletten à 10 mg 60,54 €. Es ist kein Produkt zum Festbetrag verfügbar. Das einzige auf dem deutschen Markt verfügbare Produkt wird über Festbetrag (PZN: 04424530) angeboten. Es entfällt kein Generikarabatt auf dieses Arzneimittel. 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 58,77 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung an.

**ICS + LABA Fixkombination**

Die hier aufgelisteten Präparate der ICS + LABA Fixkombinationen fallen unter die Festbetragsgruppe der *Kombinationen von Glucocorticoiden mit langwirksamen  $\beta$ 2-Sympathomimetika*, einer Festbetragsgruppe der Stufe 3 [22].

*Fluticason/Formoterol (flutiform®)*

Für die Fixkombination aus 50  $\mu$ g Fluticason und 5  $\mu$ g Formoterol (flutiform®) beläuft sich der Festbetrag für eine Packung mit 360 Inhalationen auf 80,68 €. 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 78,91 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

**Langwirksame Anticholinergika (LAMA)***Tiotropium (Spiriva® Respimat®)*

Der Apothekenverkaufspreis für die größte Packung Tiotropium mit 180 Einzeldosen à 2,5  $\mu$ g (Spiriva® Respimat®) beträgt 197,83 €.

Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (10,33 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich Kosten von 185,73 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

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

Der Apothekenverkaufspreis für Omalizumab (Xolair®) beträgt 5.019,23 € für die 150 mg Lösung mit 10 Fertigspritzen und 273,41 € für die 75 mg Lösung mit 1 Fertigspritze.

Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (283,36 € bzw. 14,51 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich Kosten in Höhe von 4.734,10 € bzw. 257,13 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

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

Tabelle 3-16: 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>1)</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</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>1)</sup>
Dupilumab (Dupixent®)	Dupixent®, 100 mg	Derzeit nicht verfügbar <sup>2)</sup>	-	-
	Dupixent® 200 mg 6 Fertigspritzen PZN: 14350123 AVP: 4.337,25 €	4.091,07 € [1,77 €; 244,41 €]	4,3̄ (= 26 Fertigspritzen)	17.727,97 €
	Dupixent® 300 mg 6 Fertigspritzen PZN: 12727291 AVP: 4.337,25 €	4.091,07 € [1,77 €; 244,41 €]	2,16̄ (= 13 Fertigspritzen)	8.863,99 €
	<b>Arzneimittelkosten Dupilumab</b>			<b>8.863,99 € - 17.727,97 €</b>
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Inhalative Kortikosteroide (ICS)				
Beclometason (bspw. Sanasthmax®)	Ventolair® 100 µg 400 Inhalationen PZN: 02484321 FB: 45,74 €	43,29 € [1,77 €; 0,68 €]	1,825 (≅ 730 Inhalationen à 100 µg)	79,00 €
	Sanasthmax® 250 µg 400 Inhalationen PZN: 04868474 FB: 74,51 €	72,74 € [1,77 €; 0,00 €]	1,825 (≅ 730 Inhalationen à 250 µg)	132,75 €
	<b>Arzneimittelkosten Beclometason</b>			<b>79,00 € - 132,75 €</b>
Budesonid (bspw. Budesonid Easyhaler®)	Budesonid Easyhaler® 200 µg 600 Inhalationen PZN: 09235058 FB: 67,96 €	61,71 € [1,77 €; 4,48 €]	1,216̄ (≅ 730 Inhalationen à 200 µg)	75,08 €
			2,43̄ (≅ 1.460 Inhalationen à 200 µg)	150,16 €
	<b>Arzneimittelkosten Budesonid</b>			<b>75,08 € - 150,16 €</b>
Fluticason		20,01 € [1,77 €; 1,43 €]	6,083̄ (≅ 730 Inhalationen à 100 µg)	121,73 €

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

Bezeichnung der Therapie	Produkt	Kosten pro Packung (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro)	Jahresdurchschnitts- verbrauch in Packungen (ggf. Spanne)	AM- Kosten pro Patient pro Jahr <sup>1)</sup>
(bspw. Flutide® mite Diskus)	Flutide® mite 100 µg 120 Inhalationen PZN: 00240388 FB: 23,21 €		12,1 $\bar{6}$ ( $\cong$ 1.460 Inhalationen à 100 µg)	243,46 €
	<b>Arzneimittelkosten Fluticason</b>			<b>121,73 € - 243,46 €</b>
Langwirksame $\beta$ 2-Sympathomimetika (LABA)				
Formoterol (bspw. Formatriis® Novolizer®)	Formatris® Novolizer® 12 µg 180 Inhalationen PZN: 09617707 FB: 83,97 €	82,20 € [1,77 €; 0,00 €]	4,0 $\bar{5}$ (= 730 Inhalationen à 12 µg)	333,37 €
	<b>Arzneimittelkosten Formoterol</b>			<b>333,37 €</b>
Salmeterol (bspw. Serevent® Diskus®)	Serevent® Diskus® 50 µg 120 Inhalationen PZN: 08652498 FB: 66,32 €	56,60 € [1,77 €; 7,95 €]	6,08 $\bar{3}$ (= 730 Inhalationen à 50 µg)	344,32 €
	<b>Arzneimittelkosten Salmeterol</b>			<b>344,32 €</b>
Bambuterol (Bambec®)	Bambec® 100 Tabletten PZN: 04424530 FB: 60,54 €	58,77 € [1,77 €; 0,00 €]	3,65 (= 365 Tabletten)	214,51 €
			7,3 (= 730 Tabletten)	429,02 €
<b>Arzneimittelkosten Bambuterol</b>			<b>214,51 € - 429,02 €</b>	
ICS + LABA Fixkombination				
Fluticason/Formoterol (flutiform®)	flutiform®, 50 µg/5 µg 360 Inhalationen PZN: 09104164 FB: 80,68 €	78,91 € [1,77 €; 0,00 €]	4,0 $\bar{5}$ (= 1.460 Inhalationen à 50µg/ 5µg)	320,02 €
	<b>Arzneimittelkosten Fluticason/Formoterol</b>			<b>320,02 €</b>
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)				
Tiotropium	Spiriva® Respimat® 2,5 µg	185,73 €	4,0 $\bar{5}$	753,24 €

Bezeichnung der Therapie	Produkt	Kosten pro Packung (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro)	Jahresdurchschnitts- verbrauch in Packungen (ggf. Spanne)	AM- Kosten pro Patient pro Jahr <sup>1)</sup>
(Spiriva® Respimat®)	180 Inhalationen PZN: 13832788 AVP: 197,83 €	[1,77 €; 10,33 €]	(= 730 Inhalationen à 2,5 µg)	
	<b>Arzneimittelkosten Tiotropium</b>			<b>753,24 €</b>
<b>Monoklonale Antikörper</b>				
Omalizumab (Xolair®)	Xolair® 75 mg/0,5 ml 1 Fertigspritze PZN: 09175103 AVP: 273,41 €	257,13 € [1,77 €; 14,51 €]	13 (= 13 Fertigspritzen)	3.342,69 €
	Xolair® 150 mg/ml 10 Fertigspritzen PZN: 09175149 AVP: 5.019,23 €	4.734,10 € [1,77 €; 283,36 €]	10,4 (= 104 Fertigspritzen)	49.234,64 €
	<b>Arzneimittelkosten Omalizumab</b>			<b>3.342,69 € - 49.234,64 €</b>
1) Die Berechnung erfolgt mit ungerundeten Packungen.				
2) Da sich Dupilumab in der Wirkstärke 100 mg in Deutschland derzeit nicht im Vertrieb befindet, ist das Produkt nicht in der Lauer-Taxe gelistet und es liegt zum aktuellen Zeitpunkt kein Preis vor.				

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten in Tabelle 3-16 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 Fachinformation 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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 Fachinformation 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 0). 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (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®)	Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation.	keine	-	-
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Inhalative Kortikosteroide (ICS)				
Beclometason (bspw. Sanasthmax®)	Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation.	keine	-	-
Budesonid (bspw. Budesonid Easyhaler®)		keine	-	-
Fluticason (bspw. Flutide® mite Diskus)		keine	-	-
Langwirksame $\beta$ 2-Sympathomimetika (LABA)				
Formoterol (bspw. Formatris® Novolizer®)	Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem	keine	-	-
Salmeterol (bspw. Serevent®)		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
Diskus <sup>®</sup> )	Asthma mit Typ-2-Inflammation.			
Bambuterol (Bambec <sup>®</sup> )		<i>keine</i>	-	-
ICS + LABA Fixkombination				
Fluticason/Formoterol (flutiform <sup>®</sup> )	Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation.	<i>keine</i>	-	-
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)				
Tiotropium (bspw. Spiriva <sup>®</sup> Respimat <sup>®</sup> )	Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation.	<i>keine</i>	-	-
Monoklonale Antikörper				
Omalizumab (Xolair <sup>®</sup> )	Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation.	<i>keine</i>	-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 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 [19, 23].

Als Grundlage zur Bestimmung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dienen die aktuellen Fachinformationen der entsprechenden Arzneimittel [3-5, 8-11, 13-15]. Mit

Ausnahme von Omalizumab 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.

Bei Omalizumab ist zu Beginn der Behandlung ein Gesamtserum-IgE-Test (EBM-Ziffer 32426; 4,60 €) durchzuführen, um eine adäquate Dosisfestlegung ermöglichen zu können [15]. Eine erneute Messung des IgE-Wertes wird erst dann notwendig, wenn die Therapie mit Omalizumab länger als ein Jahr ausgesetzt wurde. 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 € und 32121; 0,60 €). Neben der Anzahl der Eosinophilen im Blut kann die Typ-2-Inflammation alternativ durch einen erhöhten FeNO-Wert bestimmt werden. Dazu ist eine Analyse der Atemluft mithilfe eines Messgerätes notwendig, die ebenfalls einmalig vor Beginn der Therapie anfällt. Für die FeNO-Messung sind die EBM-Ziffern: 04538 bzw. 13678 mit 9,91 € einmalig abrechenbar. Zusätzlich fällt eine Kostenpauschale bei der Durchführung einer FeNO-Messung für das Mundstück (und ggf. eines Sensors) in Höhe von 7,84 € (EBM-Ziffer: 40167) an.

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 [19, 23, 24].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 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 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen–Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Keine	-

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

In Anlehnung an die Beschlüsse des G-BA zu Reslizumab, Mepolizumab und Benralizumab werden keine zusätzlichen GKV-Leistungen angerechnet [19, 23, 24].

*Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen–Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Dupilumab (Dupixent®)	Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation.	<i>keine</i>	-
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Inhalative Kortikosteroide (ICS)			
Beclometason (bspw. Sanasthmax®)	Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation.	<i>keine</i>	-
Budesonid (bspw. Budesonid Easyhaler®)		<i>keine</i>	-
Fluticason (bspw. Flutide® mite Diskus)		<i>keine</i>	-
Langwirksame $\beta$ 2-Sympathomimetika (LABA)			
Formoterol (bspw. Formatris® Novolizer®)	Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation.	<i>keine</i>	-
Salmeterol (bspw. Serevent® Diskus®)		<i>keine</i>	-
Bambuterol (Bambec®)		<i>keine</i>	-
ICS + LABA Fixkombination			
Fluticason/ Formoterol (flutiform®)	Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation.	<i>keine</i>	-
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)			
Tiotropium (bspw. Spiriva® Respimat®)	Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation.	<i>keine</i>	-
Monoklonale Antikörper			
Omalizumab (Xolair®)	Kinder von 6–11 Jahren mit	<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
	schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation.		

### ***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 [25].

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 3.3.3 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) [23, 26].

### **3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten**

*Geben Sie in Tabelle 3-20 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Dupilumab (Dupixent®)	Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation.	8.863,99 € - 17.727,97 € <sup>1)</sup>	-	-	8.863,99 € - 17.727,97 € <sup>1)</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Inhalative Kortikosteroide (ICS)					
Beclometason (bspw. Sanasthmax®)	Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation.	79,00 € - 132,75 €	-	-	79,00 € - 132,75 €
Budesonid (bspw. Budesonid Easyhaler®)		75,08 € - 150,16 €	-	-	75,08 € - 150,16 €
Fluticason (bspw. Flutide® mite Diskus)		121,73 € - 243,46 €	-	-	121,73 € - 243,46 €
Langwirksame $\beta$ 2-Sympathomimetika (LABA)					
Formoterol (bspw. Formatris® Novolizer®)	Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation.	333,37 €	-	-	333,37 €
Salmeterol (bspw. Serevent® Diskus®)		344,32 €	-	-	344,32 €
Bambuterol (Bambec®)		214,51 € - 429,02 €	-	-	214,51 € - 429,02 €
ICS + LABA Fixkombination					
Fluticason/Formoterol (flutiform®)	Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation.	320,02 €	-	-	320,02 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Langwirksame Anticholinergika (LAMA)					
Tiotropium (Spiriva® Respimat®)	Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation.	753,24 €	-	-	753,24 €
Monoklonale Antikörper					
Omalizumab (Xolair®)	Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation.	3.342,69 € - 49.234,64 €	-	-	3.342,69 € - 49.234,64 €
1) Da sich Dupilumab in der Wirkstärke 100 mg in Deutschland derzeit nicht im Vertrieb befindet, ist das Produkt nicht in der Lauer-Taxe gelistet und es liegt zum aktuellen Zeitpunkt kein Preis vor.					

### 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.

Die Anwendungsgebietserweiterung von Dupilumab betrifft die Behandlung von Kindern zwischen 6 und 11 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist. In der gleichen Altersgruppe ist Dupilumab seit dem 25.11.2020 zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis zugelassen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Aus den in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Versorgungsdaten ergibt sich, dass nur wenige Kinder mit schwerem Asthma mit monoklonalen Antikörpern behandelt werden. Daher kann auch für den Einsatz von Dupilumab von einer eher geringen Patientenzahl ausgegangen werden.

Zudem ist zu erwarten, dass ein relevanter Anteil der Kinder mit Asthma, die für Dupilumab in Frage kämen, bereits aufgrund einer atopischen Dermatitis mit Dupilumab behandelt werden. Atopische Dermatitis tritt bei Patienten mit Asthma häufig als Komorbidität auf. In der RCT AD-1652, welche die Behandlung mit Dupilumab bei Kindern mit atopischer Dermatitis untersuchte, litten 42,3 % der Patienten zusätzlich an Asthma [27]. In der für das vorliegende Dossier relevanten Studie VOYAGE bei Kindern mit Asthma wiesen 38,9 % der Patienten zusätzlich eine atopische Dermatitis auf. Der darüberhinausgehende Versorgungsanteil bei Kindern mit Asthma ist daher eher geringer.

### **Kontraindikationen**

Gegenanzeigen sind laut Fachinformation eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels [3, 4].

### **Therapieabbrüche**

Es liegen keine gesicherten Angaben zu Therapieabbrüchen im Laufe einer Behandlung mit Dupilumab bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren vor. Näherungsweise können die Rate der Therapieabbrüche aus der Studie VOYAGE herangezogen werden. In dieser Studie brachen 8,1 % der Patienten die Behandlung mit Dupilumab ab.

### **Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich**

Dupilumab wird bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren zur Behandlung von Asthma und atopischer Dermatitis eingesetzt. 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.

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

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 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 Therapieempfehlungen der GINA-Leitlinie und der NVL hergeleitet worden.

Die Preisinformationen und die jeweiligen Abschläge aller relevanten Therapien werden aus dem ABDA-Artikelstamm entnommen. Die Preisabfragen hieraus erfolgten für alle medikamentösen Therapien am 15.04.2022. Die Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen wurden dem EBM Stand Quartal 1 2022 entnommen [28].

### **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 3.3.6 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. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2020): Nationale Versorgungsleitlinie: Asthma. [Zugriff: 13.04.2022]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/asthma>.
2. Global Initiative for Asthma (GINA) (2021): Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [Zugriff: 13.04.2022]. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>.
3. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen - Zusammenfassung der Merkmale des

- Arzneimittels (SmPC). [Zugriff: 12.04.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf).
4. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent 200 mg Injektionslösung im Fertigpen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC). [Zugriff: 12.04.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf).
  5. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (1994): Flutide Diskus; Fachinformation. Stand: August 2020 [Zugriff: 24.06.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  6. Orion Corporation (2008): Budesonid Easyhaler; Fachinformation. Stand: Juli 2021 [Zugriff: 10.03.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  7. Ratiopharm GmbH (2002): Beclometason-ratiopharm® Dosieraerosol; Fachinformation. Stand: November 2021 [Zugriff: 10.03.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  8. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (1995): Serevent Dosier-Aerosol Serevent Diskus; Fachinformation. Stand: Mai 2021 [Zugriff: 10.03.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  9. MEDA Pharma GmbH & Co. KG (2004): Formatris® 6 Mikrogramm Novolizer® / Formatris® 12 Mikrogramm Novolizer®; Fachinformation. Stand: Juli 2017 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  10. AstraZeneca (1991): Bambec®; Fachinformation. Stand: Mai 2016 [Zugriff: 24.06.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  11. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (2001): Viani Dosier-Aerosol Druckgasinhalation, Suspension; Fachinformation. Stand: März 2022 [Zugriff: 10.03.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  12. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (1999): Viani Diskus; Fachinformation. Stand: August 2020 [Zugriff: 13.04.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  13. Mundipharma GmbH (2012): flutiform® 50 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension; Fachinformation. Stand: Oktober 2021 [Zugriff: 10.03.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  14. Boehringer Ingelheim International GmbH (2002): SPIRIVA® 18 Mikrogramm; Fachinformation. Stand: Oktober 2018 [Zugriff: 24.06.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  15. Novartis Europharm Ltd. (2005): Xolair® 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Oktober 2021 [Zugriff: 10.03.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  16. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2017): Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung. [Zugriff: 07.02.2022]. URL: [https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg\\_isgbe5.prc\\_menu\\_olap?p\\_uid=gast&p\\_aid=57304201&p\\_sprache=D&p\\_help=3&p\\_indnr=223&p\\_indsp=&p\\_ityp=H&p\\_fid=](https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=57304201&p_sprache=D&p_help=3&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=).
  17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): Reslizumab (Asthma) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Bericht Nr. 505.
  18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): 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 (neues Anwendungsgebiet: Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Kindern und Jugendlichen im Alter von  $\geq 6$  bis  $< 18$  Jahren) [Zugriff: 02.03.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3722/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Mepolizumab\\_D-390\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3722/2019-03-22_AM-RL-XII_Mepolizumab_D-390_BAnz.pdf).
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): 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 (neues Anwendungsgebiet: Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Kindern und Jugendlichen im Alter von  $\geq 6$  bis  $< 18$  Jahren). [Zugriff: 02.03.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5651/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Mepolizumab\\_D-390\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5651/2019-03-22_AM-RL-XII_Mepolizumab_D-390_TrG.pdf).
  20. Teva GmbH (1999): Ventolair® 100 µg Autohaler® Druckgasinhalation, Lösung; Fachinformation. Stand: Juli 2019 [Zugriff: 24.06.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  21. Ratiopharm (2004): Formoterol-ratiopharm 12 Mikrogramm Hartkapseln® mit Pulver zur Inhalation; Fachinformation. Stand: April 2019 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  22. Spitzenverband der Gesetzlichen Krankenkassen (GKV-SV) (2021): Beschlussübersicht je Festbetragsgruppe. [Zugriff: 25.06.2021]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/arzneimittel\\_festbetrage\\_1/festbetrage\\_weitere\\_uebersichten/Beschlussuebersicht\\_FB-Gruppen\\_20220101.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/arzneimittel_festbetrage_1/festbetrage_weitere_uebersichten/Beschlussuebersicht_FB-Gruppen_20220101.pdf).
  23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (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: 25.06.2021]. 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).
  24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (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: 09.02.2021]. 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).
  25. Spitzenverband der Gesetzlichen Krankenkassen (GKV-SV) (2020): Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen: Preisbildung für parenterale Lösungen. [Zugriff: 25.06.2021]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/AM\\_20200301\\_Gesamtversion\\_Anlage\\_3\\_idF\\_der\\_10.Ergaenzungsvereinbarung.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/AM_20200301_Gesamtversion_Anlage_3_idF_der_10.Ergaenzungsvereinbarung.pdf).
  26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Asthma bronchiale). [Zugriff: 25.06.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6366/2020-02-20\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_nAWG\\_D-482\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6366/2020-02-20_AM-RL-XII_Dupilumab_nAWG_D-482_TrG.pdf).

27. Sanofi-aventis Deutschland GmbH (2020): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dupilumab (Dupixent) - Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. [Zugriff: 16.02.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4354/2020-12-16\\_Modul4E\\_Dupilumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4354/2020-12-16_Modul4E_Dupilumab.pdf).
28. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2022): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). [Zugriff: 10.03.2022]. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_1\\_Quartal\\_2022.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1_Quartal_2022.pdf).

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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 Fachinformationen 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), erfahren ist.

##### Asthma

##### *Erwachsene und Jugendliche*

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

- 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) oder bei Erwachsenen mit komorbider schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen.
- 400 mg (zwei Injektionen zu je 200 mg) als Anfangsdosis, gefolgt von 200 mg alle zwei Wochen, als subkutane Injektion bei allen anderen Patienten.

##### *Kinder von 6 bis 11 Jahre*

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab bei Kindern von 6 bis 11 Jahre ist in Tabelle 3-21 angegeben.

Tabelle 3-21: Dupilumab-Dosis zur subkutanen Anwendung bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit Asthma

<b>Körpergewicht</b>	<b>Anfangsdosen und Folgedosen</b>
15 kg bis < 30 kg	100 mg alle 2 Wochen (Q2W) oder 300 mg alle 4 Wochen (Q4W)
30 kg bis < 60 kg	200 mg alle 2 Wochen (Q2W) oder 300 mg alle 4 Wochen (Q4W)
ab 60 kg	200 mg alle 2 Wochen (Q2W)

Bei Kindern (6 bis 11 Jahre) mit Asthma und komorbider schwerer atopischer Dermatitis sollte die, entsprechend der zugelassenen Indikation, in Tabelle 2 (der Fachinformation) empfohlene Dosis angewendet werden.

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 sollte die Dosierung zum regulären planmäßigen Zeitpunkt wiederaufgenommen werden.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)*

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

### *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 Fachinformation).

### *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 oder CRSwNP wird keine körperlsgewichtsbezogene Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern mit atopischer Dermatitis unter 6 Jahren sind nicht erwiesen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 15 kg sind nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern unter 6 Jahren mit schwerem Asthma sind nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten vor.

Die CRSwNP tritt normalerweise nicht bei Kindern auf. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern unter 18 Jahren mit CRSwNP sind nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Der Dupilumab-Fertigpen ist nicht für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren bestimmt. Für Kinder mit atopischer Dermatitis und Asthma im Alter von 6 bis 11 Jahren ist die Dupilumab-Fertigspritze die für die Anwendung in dieser Population geeignete Darreichungsform.

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 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**

#### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

#### Akute Asthmaexazerbation

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.

#### Kortikosteroide

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).

#### Überempfindlichkeit

Falls eine systemische Überempfindlichkeitsreaktion (unmittelbar oder verzögert) auftritt, muss die Anwendung von Dupilumab sofort beendet und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Es wurden Fälle von anaphylaktischer Reaktion, Angioödem und Serumkrankheit/serumkrankheitähnlicher Reaktion berichtet. Anaphylaktische Reaktionen und Angioödem traten innerhalb von Minuten bis zu sieben Tagen nach Injektion von Dupilumab auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

### 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 (EGPA) im Einklang stehen, berichtet. Fälle von Vaskulitis, die mit einer EGPA im Einklang stehen, wurden im Rahmen des Entwicklungsprogramms für CRSwNP unter Dupilumab und Placebo bei erwachsenen Patienten mit komorbidem Asthma berichtet. Bei Patienten mit Eosinophilie sollten Ärzte besonders auf das Auftreten von vaskulitischem Hautausschlag, einer Verschlechterung der Lungensymptomatik, Herzkomplikationen 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. Bei Kindern von 6 bis 11 Jahre, die am pädiatrischen Entwicklungsprogramm für Asthma teilnahmen, wurden Fälle von Enterobiasis berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

### Konjunktivitis- und Keratitis-bezogene Ereignisse

Vorwiegend bei Patienten mit atopischer Dermatitis wurden Konjunktivitis- und Keratitis-bezogene Ereignisse unter Dupilumab berichtet. Einige Patienten berichteten von Sehstörungen (z. B. verschwommenes Sehen) im Zusammenhang mit einer Konjunktivitis oder Keratitis (Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Die Patienten sollten angewiesen werden, neu auftretende oder sich verschlechternde Augensymptome ihrem Arzt mitzuteilen. Patienten, die unter der Dupilumab-Behandlung eine Konjunktivitis entwickeln, die nach der Standardbehandlung nicht abklingt, oder Anzeichen oder Symptome, die auf eine Keratitis hindeuten, sollten sich gegebenenfalls einer ophthalmologischen Untersuchung unterziehen (Abschnitt 4.8).

### Patienten mit atopischer Dermatitis oder CRSwNP und komorbidem Asthma

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis oder schwerer CRSwNP, die mit Dupilumab behandelt werden und die gleichzeitig ein komorbides 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 komorbiden Asthma sorgfältig zu überwachen.

### Impfungen

Lebendimpfstoffe und attenuierte Lebendimpfstoffe dürfen nicht zeitgleich mit Dupilumab angewendet werden, da die klinische Sicherheit und Wirksamkeit nicht erwiesen wurden. 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 Impfempfehlungen 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 der Fachinformation.

In einer klinischen Studie bei Patienten mit atopischer Dermatitis 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 der Fachinformation). 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 der Fachinformation).

## **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**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Zu den häufigsten Nebenwirkungen in kontrollierten klinischen Studien mit Dupilumab bei atopischer Dermatitis, Asthma und CRSwNP zählen Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Erythem, Ödem, Juckreiz, Schmerz und Schwellung), Konjunktivitis, Arthralgie, oraler Herpes und Eosinophilie. In seltenen Fällen wurde von Serumkrankheit, serumkrankheitähnlicher Reaktion, anaphylaktischer Reaktion und ulzerativer Keratitis berichtet (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

Dupilumab wurde in 12 randomisierten, placebokontrollierten Studien bei Patienten mit atopischer Dermatitis, Asthma und CRSwNP untersucht. In den pivotalen kontrollierten Studien erhielten während des kontrollierten Behandlungszeitraums 4.206 Patienten Dupilumab und 2.326 Patienten Placebo.

In Tabelle 3-22 sind die in den klinischen Studien und/oder nach Markteinführung 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 ( $< 1/10.000$ ).

Tabelle 3-22: Liste der Nebenwirkungen

<b>MedDRA-Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	Häufig	Konjunktivitis* Oraler Herpes*
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Häufig	Eosinophilie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Gelegentlich Selten	Angioödem <sup>#</sup> Anaphylaktische Reaktion Serumkrankheit Serumkrankheitsähnliche Reaktion
<i>Augenerkrankungen</i>	Häufig Gelegentlich  Selten	Konjunktivitis, allergisch* Keratitis* <sup>#</sup> Blepharitis* <sup>†</sup> Augenjucken* <sup>†</sup> Trockenes Auge* <sup>†</sup> Ulzerative Keratitis* <sup>†#</sup>
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Gelegentlich	Ausschlag im Gesicht <sup>#</sup>
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>	Häufig	Arthralgie <sup>#</sup>
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Erythem, Ödem, Juckreiz, Schmerz und Schwellung)

\* Augenerkrankungen und oraler Herpes traten hauptsächlich in den Studien zu atopischer Dermatitis auf.

† In den Studien zu atopischer Dermatitis traten Augenjucken, Blepharitis und trockenes Auge häufig auf, ulzerative Keratitis gelegentlich.

# Aus Berichten nach Markteinführung.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Überempfindlichkeit*

Nach Anwendung von Dupilumab wurden Fälle von anaphylaktischer Reaktion, Angioödem und Serumkrankheit/serumkrankheitähnlicher Reaktion berichtet (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

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

Konjunktivitis und Keratitis traten häufiger bei Patienten mit atopischer Dermatitis auf, die Dupilumab im Vergleich zu Placebo in den Studien zu atopischer Dermatitis erhielten. Bei den meisten Patienten klang die Konjunktivitis oder Keratitis während des Behandlungszeitraums ab bzw. war im Abklingen begriffen. In der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie zu atopischer Dermatitis (AD-1225) blieben über 3 Jahre die entsprechenden Raten an Konjunktivitis und Keratitis zu denen im Dupilumab-Arm der placebokontrollierten Studien zu atopischer Dermatitis vergleichbar. Bei Asthmapatienten war die Häufigkeit einer Konjunktivitis oder Keratitis gering und in den Gruppen mit Dupilumab und Placebo vergleichbar. Bei Patienten mit CRSwNP war die Häufigkeit einer Konjunktivitis unter Dupilumab höher als unter Placebo, jedoch geringer als bei Patienten mit atopischer Dermatitis. Im Entwicklungsprogramm für CRSwNP wurden keine Fälle von Keratitis berichtet (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

#### *Eczema herpeticum*

In den 16-wöchigen Monotherapie-Studien zu atopischer Dermatitis bei Erwachsenen 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 bei Erwachsenen 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 %. Diese Raten blieben in der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie (AD-1225) über 3 Jahre konstant.

#### *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 und erreichten in der unverblindeten Verlängerungsstudie zu Asthma (TRAVerse) wieder die Ausgangswerte. Der mittlere Eosinophilen Spiegel im Blut sank bis Woche 20 unter den Ausgangswert und wurde in der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie (AD-1225) bis zu 3 Jahre aufrechterhalten.

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 (Studien SOLO1, SOLO2, AD-1021, DRI12544, QUEST, SINUS-24 und SINUS-52) (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

### *Infektionen*

In den 16-wöchigen Monotherapie-Studien zu atopischer Dermatitis bei Erwachsenen 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 bei Erwachsenen 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 %. Die Raten an schwerwiegenden Infektionen blieben in der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie (AD-1225) über 3 Jahre konstant.

Im Sicherheitsdatenpool der klinischen Studien zu Asthma wurde kein Anstieg der Gesamtinzidenz von Infektionen unter Dupilumab im Vergleich zu Placebo beobachtet. Im 24-Wochen-Sicherheitsdatenpool wurde von schwerwiegenden Infektionen bei 1,0 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und bei 1,1 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. In der 52-wöchigen QUEST-Studie wurde von schwerwiegenden Infektionen bei 1,3 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und bei 1,4 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

Im Sicherheitsdatenpool der klinischen Studien zu CRSwNP wurde kein Anstieg der Gesamtinzidenz von Infektionen unter Dupilumab im Vergleich zu Placebo beobachtet. In der 52-wöchigen SINUS-52-Studie wurden schwerwiegende Infektionen bei 1,3 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und 1,3 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

### *Immunogenität*

Wie alle therapeutischen Proteine kann Dupilumab potenziell eine Immunogenität hervorrufen.

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

Etwa 5 % der Patienten mit atopischer Dermatitis, Asthma oder CRSwNP, 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. Vergleichbare Ergebnisse wurden bei Kindern (6 bis 11 Jahre) mit atopischer Dermatitis beobachtet, die über 16 Wochen 200 mg Dupilumab alle 2 Wochen (Q2W) oder 300 mg Dupilumab alle 4 Wochen (Q4W) erhielten, sowie bei Patienten (6 bis 11 Jahre) mit Asthma, die über 52 Wochen 100 mg Dupilumab Q2W oder 200 mg Dupilumab Q2W erhielten. Vergleichbare ADA-Reaktionen wurden bei erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis beobachtet, die mit Dupilumab bis zu 3 Jahre in der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie (AD-1225) behandelt wurden.

Etwa 16 % der Jugendlichen mit atopischer Dermatitis, die über 16 Wochen 300 mg oder 200 mg Dupilumab Q2W erhielten, entwickelten Antikörper gegen Dupilumab; ca. 3 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und ungefähr 5 % wiesen neutralisierende Antikörper auf.

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

Unabhängig von Alter oder Population wurden ungefähr 2 bis 4 % 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 1 % der Patienten, die Dupilumab in einer zugelassenen Dosierung erhielten, zeigten eine Reaktion mit hohem ADA-Titer, die mit einer verringerten Exposition und Wirksamkeit assoziiert war. Zudem traten bei einem Patienten eine Serumkrankheit und bei einem Patienten eine serumkrankheitähnliche Reaktion auf (<0,1 %), die mit hohen ADA-Titern assoziiert waren (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

## Kinder und Jugendliche

### *Atopische Dermatitis*

Die Sicherheit von Dupilumab wurde in einer Studie an 250 Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD-1526) untersucht. Das bei diesen Patienten bis einschließlich Woche 16 beobachtete Sicherheitsprofil von Dupilumab war mit dem Sicherheitsprofil in Studien bei Erwachsenen mit atopischer Dermatitis vergleichbar.

### *Asthma*

Insgesamt 107 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit Asthma wurden in die 52-wöchige QUEST-Studie eingeschlossen. Das beobachtete Sicherheitsprofil war mit dem bei Erwachsenen vergleichbar.

Die Langzeitsicherheit von Dupilumab wurde bei 89 Jugendlichen mit mittelschwerem bis schwerem Asthma untersucht, die in eine unverblindete Verlängerungsstudie (TRAVERSE) eingeschlossen wurden. Die Patienten in dieser Studie wurden bis zu 96 Wochen beobachtet. Das Sicherheitsprofil von Dupilumab in der TRAVERSE-Studie entsprach dem Sicherheitsprofil in den pivotalen Studien zur Behandlung von Asthma bis zu 52 Wochen.

Bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit mittelschwerem bis schwerem Asthma (VOYAGE) wurde Enterobiasis als zusätzliche Nebenwirkung bei 1,8 % (5 Patienten) in der Dupilumab-Gruppe berichtet, während diese in der Placebo-Gruppe nicht beobachtet wurde. Alle Fälle von Enterobiasis waren leicht bis mittelschwer und die Patienten erholten sich unter der Behandlung mit Anthelmintika, ohne dass die Behandlung mit Dupilumab abgesetzt wurde.

Bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit mittelschwerem bis schwerem Asthma wurde Eosinophilie (Eosinophilenzahl im Blut  $\geq 3.000$  Zellen/ $\mu$ l oder vom Prüfarzt als unerwünschtes Ereignis

eingestuft) bei 6,6 % der Patienten in der Dupilumab-Gruppe und bei 0,7 % in der Placebo-Gruppe berichtet. Die meisten Fälle von Eosinophilie waren leicht bis mittelschwer und nicht mit klinischen Symptomen assoziiert. Diese Fälle traten nur vorübergehend auf, nahmen mit der Zeit ab und führten nicht zum Absetzen der Behandlung mit Dupilumab.

### Langzeitsicherheit

#### *Atopische Dermatitis*

Das Sicherheitsprofil von Dupilumab + TCS (CHRONOS) bei Erwachsenen mit atopischer Dermatitis nach 52 Wochen entsprach dem in Woche 16 beobachteten Sicherheitsprofil. Die Langzeitsicherheit von Dupilumab wurde in einer unverblindeten Verlängerungsstudie (AD-1434) bei Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis untersucht. Das Sicherheitsprofil von Dupilumab bis einschließlich Woche 52 war vergleichbar mit dem Sicherheitsprofil, das in Woche 16 in den Studien AD-1526 und AD-1652 beobachtet wurde. Das bei Kindern und Jugendlichen beobachtete Langzeitsicherheitsprofil von Dupilumab entsprach dem bei Erwachsenen mit atopischer Dermatitis beobachteten Profil.

In einer multizentrischen unverblindeten Phase-3-Verlängerungsstudie (AD-1225) wurde die Langzeitsicherheit bei wiederholter Gabe von Dupilumab bei 2.677 Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei einer wöchentlichen Dosierung von 300 mg (99,7 %) untersucht; darunter 347 Patienten, die über mindestens 148 Wochen an der Studie teilgenommen haben. Das in dieser Studie bis zu 3 Jahre beobachtete Langzeitsicherheitsprofil entsprach im Wesentlichen dem in kontrollierten Studien beobachteten Sicherheitsprofil.

#### *Asthma*

Das Sicherheitsprofil von Dupilumab in der 96-wöchigen Langzeitsicherheitsstudie (TRAVERSE) entsprach dem Sicherheitsprofil in den pivotalen Studien zur Behandlung von Asthma bis zu 52 Wochen.

#### *CRSwNP*

Das Sicherheitsprofil von Dupilumab bei Erwachsenen mit CRSwNP nach 52 Wochen entsprach dem in Woche 24 beobachteten Sicherheitsprofil.

### 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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 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

3 Jahre.

Wenn erforderlich, können die Fertigspritzen oder Fertigpens 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 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2 ml Lösung in einer silikonisierten Fertigspritze, bestehend aus klarem Typ-1-Glas mit oder ohne automatisches Sicherheitssystem und mit einer festen 27G 12,7 mm (½-Zoll), dünnwandigen, aufgesetzten Edelstahlkanüle.

- Packungsgröße:
- 1 Fertigspritze
- 2 Fertigspritzen
- Bündelpackung mit 3 Fertigspritzen (3 Packungen mit je 1 Spritze)
- Bündelpackung mit 6 Fertigspritzen (3 Packungen mit je 2 Spritzen)

### Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen

2 ml Lösung in einer silikonisierten Spritze, bestehend aus klarem Typ-1-Glas, in einem Fertigpen und mit einer festen 27G 12,7 mm (½-Zoll), dünnwandigen, aufgesetzten Edelstahlkanüle.

Packungsgröße:

- 1 Fertigpen
- 2 Fertigpens
- 3 Fertigpens
- 6 Fertigpens

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Nach der Entnahme der 300-mg-Fertigspritze oder des -Fertigpens aus dem Kühlschrank ist Dupixent erst nach 45 Minuten zu injizieren, wenn es Raumtemperatur (bis zu 25 °C) angenommen hat.

Die Fertigspritze oder den Fertigpen 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 bzw. der Fertigpen in ein durchstichsicheres Behältnis zu geben und entsprechend den nationalen Bestimmungen zu entsorgen. Das Behältnis nicht recyceln.

*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 bedeutsamen 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 bedeutsamen 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® 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.*

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

### **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.*

Tabelle 3-23: 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>		
keine	keine	keine
<b>Fehlende Informationen</b>		
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
Quelle: EU Risk Management Plan für Dupilumab [3]		

*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 bedeutsamen 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 bedeutsamen 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 wurde die SmPC von Dupixent® (Stand: April 2022) [1, 2], der EPAR Assessment Report [3] und der EU Risk Management Plan [3] für Dupilumab 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, Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC). [Zugriff: 12.04.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf).
2. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent 200 mg Injektionslösung im Fertigpen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC). [Zugriff: 12.04.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf).
3. European Medicines Agency (EMA) (2022): Dupixent: EPAR-Public Assessment Report. [Zugriff: 07.02.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.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 3-11 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 3-11 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 3-24: 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.*

Die Angaben beziehen sich auf den Stand der SmPC für Dupixent® vom April 2022 [1, 2].

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, 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 3-11 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 Ziffern 32122 und 32121 abgedeckt.

Die Bestimmung des FeNO ist notwendig, um die Eignung der Patienten für eine Therapie mit Dupilumab zu ermitteln. Die Leistung ist bereits vom EBM-Katalog über die Ziffern 04538 bzw. 13678 und die Ziffer 40167 abgedeckt. Aus den Fachinformationen von Dupilumab ergeben sich keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

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

Es wurde die Version des 1. Quartals für 2022 des EBM-Katalogs verwendet [3].

*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.*

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen sind im aktuell gültigen EBM abgebildet.

### **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, Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC). [Zugriff: 12.04.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf).
2. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent 200 mg Injektionslösung im Fertigpen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC). [Zugriff: 12.04.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf).

3. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2022): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). [Zugriff: 10.03.2022]. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_1\\_Quartal\\_2022.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1_Quartal_2022.pdf).