

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dupilumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 19.04.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab als Add-on-Erhaltungstherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, das trotz mittel- bis hoch dosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dupilumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Kinder zwischen 6 und 11 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation ^b , das trotz mittel- bis hoch dosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie ^c angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist	eine patientenindividuelle Therapieeskalation ^{d, e} unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ hoch dosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA oder ▪ hoch dosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab^f
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und / oder eine erhöhte FeNO c. Vor dem Hintergrund des Wortlautes des Anwendungsgebietes (schweres Asthma) wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Therapie mit Dupilumab nur zusätzlich zu hoch dosierten ICS und mindestens 1 weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie oder zusätzlich zu mitteldosiertem ICS und Montelukast und LABA und LAMA indiziert ist. d. Gemäß G-BA ist das medikamentöse Stufenschema der NVL Asthma, 4. Auflage, 2020 [3] zu berücksichtigen. Dabei wird davon ausgegangen, dass im Anwendungsgebiet die Patientinnen und Patienten in den Stufen 5 bis 6 des medikamentösen Stufenschemas für Kinder und Jugendliche abgebildet werden. Montelukast ist nur zugelassen als Zusatzbehandlung bei Patienten, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden. Dennoch können Patientinnen und Patienten mit schwerem Asthma, die im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß der Empfehlung der NVL Asthma 2020 Montelukast erhalten, in die für die Nutzenbewertung relevante Population miteinbezogen werden. e. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des schweren Asthmas, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, entspricht bei schwerem unkontrolliertem Asthma nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. f. sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind</p> <p>FeNO: exhalierter Stickstoffmonoxid-Fraktion; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Es wurde keine relevante Studie zum Vergleich von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation identifiziert. Mit seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU die RCT EFC14153 (nachfolgend Studie VOYAGE genannt) und zieht diese für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab heran. Die vom pU eingeschlossene Studie VOYAGE ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde. Dies wird im Folgenden beschrieben.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie VOYAGE

Die Studie VOYAGE ist eine randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Dupilumab mit Placebo. Eingeschlossen wurden Kinder zwischen 6 und 11 Jahren mit unkontrolliertem moderaten bis schweren Asthma. Die Diagnose musste seit ≥ 12 Monaten anhand Anamnese, Untersuchung und Lungenfunktionsparametern entsprechend der Global-Initiative-for-Asthma(GINA)-Leitlinie 2015 bestätigt sein. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten darüber hinaus eine Verschlechterung des Asthmas innerhalb des letzten Jahres mit mindestens 1 Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden oder Hospitalisierung / Besuch einer Notaufnahme.

Alle Patientinnen und Patienten hatten gemäß Einschlusskriterium eine seit ≥ 3 Monaten bestehende Erhaltungstherapie mit einer stabilen Dosis seit ≥ 1 Monat vor Screening mit einem mittel- oder hoch dosierten ICS plus einer 2. Kontrollmedikation (lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum [LABA], Leukotrienrezeptorantagonist [LTRA], lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist [LAMA] oder Methylxanthin) oder einer Monotherapie mit einem hoch dosierten ICS. Die Einteilung der ICS-Dosiskategorien erfolgte gemäß GINA-Leitlinie 2015.

Insgesamt wurden 408 Patientinnen und Patienten in die Studie VOYAGE eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Dupilumab (N = 273) oder Placebo (N = 135) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ICS-Dosis (mittel- vs. hoch dosiert gemäß GINA-Leitlinie 2015), der Eosinophilenzahl (< 300 vs. ≥ 300 Zellen/ μl) und nach Region (Lateinamerika, Osteuropa, westliche Länder).

Die Behandlung mit Dupilumab erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Die Patientinnen und Patienten mussten die oben beschriebene bestehende Erhaltungstherapie in stabiler Dosierung fortführen.

Die Studie VOYAGE umfasst eine Screeningphase von 4 Wochen, eine Behandlungsphase von 52 Wochen und – sofern die Patientinnen und Patienten nicht an der anschließenden offenen 1-jährigen Extensionsstudie teilnahmen – eine Nachbeobachtungsphase von weiteren 12 Wochen. Primärer Endpunkt der Studie war die jährliche Rate schwerer Exazerbationen. Sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Vom pU vorgelegte Teilpopulation der Studie VOYAGE

Der pU schränkt in seinem Dossier die Gesamtpopulation der Studie VOYAGE entsprechend der Zulassung auf Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Inflammation definiert als Eosinophilenzahl $\geq 150/\mu\text{l}$ und / oder einen exhalierter Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO)-Wert ≥ 20 ppb zu Studienbeginn ein. Gemäß pU umfasst die Gesamtpopulation und damit auch die von ihm ausgewertete Teilpopulation (N = 350) nur Kinder mit schwerem Asthma. Dies ist nicht korrekt, da diese Teilpopulation auch Kinder umfasst, die gemäß der Definition der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) Asthma kein schweres Asthma aufweisen. Für die Nutzenbewertung wären aus der Studie VOYAGE nur die Kinder mit schwerem Asthma unter einer Erhaltungstherapie mit hoch dosiertem ICS (hoch dosiert gemäß aktueller NVL Asthma 2020) und einer weiteren Kontrollmedikation (LABA und / oder LTRA) (N = 286) als interessierende Teilpopulation relevant. Dies entspricht 81,7 % der vom pU ausgewerteten Teilpopulation.

Zweckmäßige Vergleichstherapie der Studie VOYAGE nicht umgesetzt

Die vom pU vorgelegten Daten der Studie VOYAGE sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da die verschiedenen Möglichkeiten der vom G-BA festgelegten patientenindividuellen Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie in der Studie VOYAGE nicht umgesetzt wurden.

Bei den Patientinnen und Patienten der Studie VOYAGE bestand gemäß Einschlusskriterien ein unkontrolliertes Asthma. Dies spiegelt sich auch in den Patientencharakteristika wider: in der vom pU ausgewerteten Teilpopulation hatten die Patientinnen und Patienten 2,5 schwere Asthmaexazerbationen im Vorjahr, einen Asthma-Control-Questionnaire-5-Items (Interview-Variante)-Wert (ACQ-5-IA-Wert) von 2,2 zu Studienbeginn und 2,5 Inhalationen an Bedarfsmedikation innerhalb von 24 h zu Studienbeginn (jeweils im Mittel über beide Studienarme). Die vor Studienbeginn angewandte Therapie war somit nicht ausreichend, um das Therapieziel einer Asthmakontrolle zu erreichen. In dieser Situation wird gemäß Leitlinien eine Therapieeskalation empfohlen.

Im Kontrollarm war zu Studienbeginn keine Eskalation der Erhaltungstherapie geplant, während die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm Dupilumab als Zusatztherapie erhielten. Auch im Studienverlauf war gemäß Protokoll keine Therapieeskalation der Erhaltungstherapie vorgesehen. Vielmehr sollten die Patientinnen und Patienten während des Studienverlaufs die seit ≥ 3 Monaten mit einer stabilen Dosis seit ≥ 1 Monat vor Screening

bestehende Erhaltungstherapie unverändert fortführen. Eine Erhaltungstherapie aus > 2 Kontrollmedikationen war zu keinem Zeitpunkt in der Studie erlaubt. Somit war für die interessierende Teilpopulation mit bereits zu Studienbeginn hoch dosiertem ICS und einer weiteren Kontrollmedikation im Kontrollarm keine Therapieeskalation der Erhaltungstherapie möglich, obwohl für diese Patientengruppe noch die nachfolgenden Optionen gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie infrage gekommen wären.

3. und 4. Kontrollmedikation (LABA, LTRA und LAMA)

Eine Eskalation mit einer 3. oder 4. Kontrollmedikation ist bei unzureichender Asthmakontrolle unter einer Erhaltungstherapie mit 2 Kontrollmedikationen gemäß Stufe 5 der NVL Asthma indiziert. Es ist davon auszugehen, dass für alle Patientinnen und Patienten der interessierenden Teilpopulation der Studie VOYAGE mit unzureichender Asthmakontrolle eine Eskalation mit einer 3. oder 4. Kontrollmedikation (LABA, LTRA und / oder LAMA) infrage gekommen wäre.

Zusätzliche Eskalation mit Omalizumab

Eine weitere Möglichkeit der Therapieeskalation stellt bei Immunglobulin E-vermitteltem Asthma gemäß der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie die Gabe von Omalizumab dar, wenn die Kriterien der Zulassung und die Therapiehinweise vollständig erfüllt werden. Omalizumab war in der Studie VOYAGE innerhalb von 130 Tagen vor Screening und im kompletten Studienverlauf nicht erlaubt.

Der pU ermittelt den Anteil der Patientinnen und Patienten, die für Omalizumab infrage kommen mit 28,9 % im Kontrollarm der von ihm herangezogenen Teilpopulation (Berechnung unter Verwendung der aktuellen Einteilung der NVL Asthma für hoch dosiertes ICS). Auf Basis der Berechnungen des pU wird insgesamt davon ausgegangen, dass im Kontrollarm eine relevante Anzahl an Patientinnen und Patienten für Omalizumab als Eskalationsoption gemäß Stufe 6 der NVL Asthma, nachdem die Therapieoptionen der Stufe 5 ausgereizt wurden, infrage gekommen wäre.

Fazit

In der Studie VOYAGE wurde im Kontrollarm die unzureichende Therapie zu Studienbeginn und im Studienverlauf unverändert fortgeführt, obwohl weitere Optionen zur Therapieeskalation bestanden. Die in der Studie eingesetzte Therapie im Kontrollarm entspricht somit nicht den aktuellen Empfehlungen einer Therapieeskalation in den Behandlungsleitlinien für Asthma und daher auch nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. In der Studie VOYAGE ist die zweckmäßige Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapieeskalation somit nicht umgesetzt.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren mit

schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, das trotz mittel- bis hoch dosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist, vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab.

Tabelle 3: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder zwischen 6 und 11 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation ^b , das trotz mittel- bis hoch dosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie ^c angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist	eine patientenindividuelle Therapieeskalation ^{d, e} unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ hoch dosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA oder ▪ hoch dosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab^f 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und / oder eine erhöhte FeNO c. Vor dem Hintergrund des Wortlautes des Anwendungsgebietes (schweres Asthma) wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Therapie mit Dupilumab nur zusätzlich zu hoch dosierten ICS und mindestens 1 weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie oder zusätzlich zu mitteldosiertem ICS und Montelukast und LABA und LAMA indiziert ist. d. Gemäß G-BA ist das medikamentöse Stufenschema der NVL Asthma, 4. Auflage, 2020 [3] zu berücksichtigen. Dabei wird davon ausgegangen, dass im Anwendungsgebiet die Patientinnen und Patienten in den Stufen 5 bis 6 des medikamentösen Stufenschemas für Kinder und Jugendliche abgebildet werden. Montelukast ist nur zugelassen als Zusatzbehandlung bei Patienten, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden. Dennoch können Patientinnen und Patienten mit schwerem Asthma, die im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß der Empfehlung der NVL Asthma 2020 Montelukast erhalten, in die für die Nutzenbewertung relevante Population miteinbezogen werden. e. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des schweren Asthmas, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, entspricht bei schwerem unkontrolliertem Asthma nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. f. sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind</p> <p>FeNO: exhalierte Stickstoffmonoxid-Fraktion; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.