

I 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 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.07.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab als Add-on-Erhaltungstherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die trotz einer Kombinationstherapie aus einem inhalativen Kortikosteroid (ICS), einem lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetikum (LABA) und einem lang wirksamen Muskarinrezeptor-Antagonist (LAMA) oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA 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
Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist ^{b, c}	LABA und LAMA und ggf. ICS und Roflumilast ^d sofern die für die Anwendung von Roflumilast notwendigen Kriterien erfüllt sind ^{c, e, f}
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA umfasst die Patientenpopulation auch Patientinnen und Patienten, die bereits eine Dreifachtherapie aus LAMA + LABA + ICS oder eine Zweifachtherapie aus LAMA + LABA, sofern ICS kontraindiziert ist, erhalten und die die Kriterien für die zusätzliche Anwendung von Roflumilast nicht erfüllen.</p> <p>c. Maßnahmen, die insbesondere auf das Symptom der häufigen Exazerbation einwirken, wie beispielsweise Acetylcystein-Gaben und Kochsalzlösung-Inhalationen, sind in beiden Armen der Studie durchzuführen.</p> <p>d. Roflumilast kann als eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie nur bei Patientinnen und Patienten herangezogen werden, die die Kriterien der Zulassung vollständig erfüllen. Laut Fachinformation ist die Behandlung mit Roflumilast indiziert zur Dauertherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerer COPD (FEV₁ nach Anwendung eines Bronchodilatators < 50 % vom Soll) und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit, begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie.</p> <p>e. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie einer COPD, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, entspricht nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>f. Um die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu erhöhen, wird seitens des G-BA empfohlen, die Hintergrundmedikation (LABA, LAMA und ggf. ICS) mit Dosierung und Dauer während der Studie zu dokumentieren und im Dossier darzustellen.</p> <p>COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist</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 RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurden die RCTs BOREAS und NOTUS zum direkten Vergleich von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, für die (basierend auf den vorliegenden Informationen) unklar ist, ob sie eine relevante Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung enthalten. Der pU zieht jeweils eine Teilpopulation dieser Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab heran.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Die Studien BOREAS und NOTUS sind doppelblinde RCTs zum Vergleich von Dupilumab mit Placebo. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 40 bis ≤ 80 Jahre (BOREAS) bzw. ≥ 40 bis ≤ 85 Jahre (NOTUS) mit mittelschwerer bis schwerer COPD (Verhältnis forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde [FEV₁]/forcierte Vitalkapazität [FVC] $< 0,70$; $30\% < FEV_1 \leq 70\%$ vom Soll, jeweils post Bronchodilatator (post-BD); Medical Research Council [MRC] Dyspnea Scale Grad ≥ 2). Patientinnen und Patienten mit einer aktuellen Asthma-Diagnose oder Asthma in der Vorgeschichte sowie Patientinnen und Patienten mit New-York-Heart-Association(NYHA)-Klasse III oder IV waren von beiden Studien ausgeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten ein hohes Exazerbationsrisiko, definiert als ≥ 2 mittelschwere oder ≥ 1 schwere Exazerbationen innerhalb 1 Jahres vor Studienbeginn, aufweisen. Dabei sollte mindestens 1 Exazerbation während der Behandlung mit einem ICS (sofern indiziert), LAMA und LABA erfolgt sein. Patientinnen und Patienten mit Exazerbationen innerhalb 4 Wochen vor oder während der Screeningphase waren von beiden Studien ausgeschlossen. Patientinnen und Patienten mussten während der Screeningphase mindestens einmalig eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen, definiert als ≥ 300 Zellen/ μ l im Blut, aufweisen. Die Studienpopulationen war darüber hinaus auf aktive oder ehemalige Raucher mit ≥ 10 Packungsjahren und Patientinnen und Patienten mit Zeichen und Symptomen einer chronischen Bronchitis (chronischer produktiver Husten) während 3 Monaten im Jahr vor Studienbeginn eingeschränkt.

Insgesamt wurden in der Studie BOREAS 939 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Dupilumab (N = 468) oder Placebo (N = 471) zugeteilt. In der Studie NOTUS wurden 935 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Dupilumab (N = 470) oder Placebo (N = 465) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte in der Studie BOREAS stratifiziert nach Ländern und hoch dosiertem ICS (ja, nein), in der Studie NOTUS zusätzlich nach Raucherstatus (aktiv: ja, nein).

Die Behandlung mit Dupilumab entspricht den Dosierungsvorgaben der Fachinformation. Die Patientinnen und Patienten der Studien BOREAS und NOTUS mussten in beiden Studienarmen für 3 Monate vor Randomisierung und mit stabiler Dosierung für ≥ 1 Monat vor dem Screening eine Erhaltungstherapie bestehend aus einem LABA + LAMA + ICS — bei Kontraindikation gegen ICS war LABA + LAMA erlaubt — erhalten haben. Diese Therapie sollte unverändert in stabiler Dosierung während der Studien fortgeführt werden. Eine Dosisanpassung der Erhaltungstherapie war nach 1 schweren oder 2 mittelschweren COPD-Exazerbationen erlaubt. Davon unbenommen waren systemische Kortikosteroide für bis zu 6 Wochen zur Behandlung von Exazerbationen sowie als Bedarfsmedikation kurz wirksame Beta-2-Sympathomimetika (SABA) und kurz wirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten (SAMA) erlaubt.

Beide Studien umfassen eine bis zu 4-wöchige Screening-, eine 52-wöchige Behandlungs- sowie eine 12-wöchige Nachbeobachtungsphase. Primärer Endpunkt beider Studien war die jährliche Rate mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen. Sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Vom pU vorgelegte Teilpopulation der Studien BOREAS und NOTUS

In den vom pU vorgelegten Studien BOREAS und NOTUS erhielten fast alle Patientinnen und Patienten eine Triple-Therapie aus einem LABA + LAMA + ICS. Die neue Anwendung von Phosphodiesterase-4(PDE-4)-Hemmern wie Roflumilast – als Therapiekomponente gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie – zu Studienbeginn und im Studienverlauf war in beiden Studien nicht erlaubt. Die Anwendung war gemäß Einschlusskriterien nur erlaubt, wenn diese bereits > 6 Monate vor Screening als stabile Behandlung erfolgte. Dies betraf lediglich 11 Patientinnen und Patienten (1,2 %) in der Studie BOREAS und 7 Patientinnen und Patienten (0,7 %) in der Studie NOTUS. Laut Fachinformation ist Roflumilast indiziert bei schwerer COPD mit einem post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll. Der pU bildet daher in seinem Dossier Teilpopulationen der Studien BOREAS und NOTUS, die jeweils nur Patientinnen und Patienten mit einem post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll zu Studienbeginn einschließen, da für diese Teilpopulation die Kriterien zur Anwendung von Roflumilast nicht erfüllt sind. Der pU geht in der vorgelegten Teilpopulation der beiden Studien von einer Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Roflumilast nicht geeignet ist, aus und leitet auf Basis einer Metaanalyse der Teilpopulationen beider Studien einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Da in den Studie BOREAS und NOTUS keine Therapieeskalation mit Roflumilast erlaubt war, ist die vom pU vorgenommene Einschränkung der Gesamtpopulation der Studien BOREAS und NOTUS auf Patientinnen und Patienten mit einem post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll zur Bildung einer Teilpopulation, für die eine Therapie mit Roflumilast nicht geeignet ist, nachvollziehbar. Dennoch ist unklar, ob zu Studienbeginn sowie im Verlauf der Studien noch Eskalationsmöglichkeiten im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestanden haben. Entsprechend empfiehlt der G-BA in seinen Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie die Hintergrundmedikation (LABA und LAMA und ggf. ICS) mit Dosierung und Dauer während der Studie zu dokumentieren und im Dossier darzustellen, um die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu erhöhen. In den Studien BOREAS und NOTUS wurden unterschiedliche Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen von ICS, LABA und LAMA (teils Mono-, teils Kombinationspräparate) verwendet. ICS wurde in der vom pU vorgelegten Teilpopulation in der Studie BOREAS überwiegend als Kombinationspräparat und in der Studie NOTUS fast ausschließlich als Monopräparat eingesetzt. Insbesondere für ICS unterscheiden sich die

Fachinformationen je nach Wirkstoff bzw. Wirkstoffkombination in ihren Dosierungsvorgaben und Eskalationsmöglichkeiten. Für beide Studien liegen keine Informationen zu den jeweiligen Dosierungen der angewendeten Präparate vor. Für die Prüfung der Studienrelevanz bzw. Relevanz einer Teilpopulation der Studien BOREAS und NOTUS für die vorliegende Fragestellung sind umfassende Angaben zu den Dosierungen der Hintergrundmedikation, insbesondere für ICS für die jeweils eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen notwendig. Auf Basis der vorliegenden Angaben ist weder gezeigt, dass zulassungskonform dosiert wurde noch, dass Therapieeskalationsoptionen bspw. im Sinne einer ICS-Dosiserhöhung zu Studienbeginn ausgeschöpft waren. Falls noch Eskalationsoptionen bestanden haben, waren Anpassungen erst im Verlauf der Studie und nur mit deutlichen Einschränkungen (nach 2 mittelschweren oder 1 schweren Exazerbationen) möglich.

Definition von Patientinnen und Patienten mit erhöhter Anzahl an Eosinophilen im Blut bei COPD

Gemäß Fachinformation ist Dupilumab zugelassen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD. Die Fachinformation macht keine Angaben zum Schwellenwert für eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut und verweist lediglich auf Abschnitt 5.1, in dem die Studien BOREAS und NOTUS beschrieben sind. In den Studien BOREAS und NOTUS wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zum Screening ≥ 300 Zellen/ μl Eosinophile im Blut aufwiesen. Dabei waren bis zu 3-malige Messungen erlaubt, um das Einschlusskriterium zu erfüllen. Zu Baseline liegt der Anteil der Patientinnen und Patienten mit ≥ 300 Zellen/ μl in der vorgelegten Teilpopulation des pU in den Studien BOREAS und NOTUS jeweils nur bei 63 %. Somit liegt zu Baseline in den Studien BOREAS und NOTUS bereits ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten ohne erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut unter Verwendung des Schwellenwerts von 300 Zellen/ μl vor. Aktuell existiert keine eindeutige Definition einer durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD. Daher ist unklar, ob das in den Studien BOREAS und NOTUS definierte Vorgehen zur Bestimmung einer erhöhten Anzahl an Eosinophilen (1-malige Erhöhung ≥ 300 Zellen/ μl zu Screening ausreichend [bei bis zu 3-maliger Messung] und Messung zu Baseline unberücksichtigt) adäquat ist.

Zusammenfassung

Zusammenfassend sind für die Prüfung der Studienrelevanz bzw. Relevanz einer Teilpopulation der Studien BOREAS und NOTUS für die vorliegende Fragestellung umfassende Angaben zu den Dosierungen der Hintergrundmedikation, insbesondere für ICS, für die jeweils eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen notwendig. Auch vom G-BA wurde in seinen Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie im Beratungsgespräch gefordert, die Hintergrundmedikation mit Dosierung und Dauer während der Studie zu dokumentieren und im Dossier darzustellen. Die für die vorliegende Fragestellung relevante Patientengruppe umfasst Patientinnen und Patienten, deren Therapien hinreichend

zulassungskonform dosiert wurden und für die zu Studienbeginn Therapieeskalationsoptionen (bspw. im Sinne einer ICS-Dosiserhöhung) ausgeschöpft waren. Es ist unklar, ob diese Patientengruppe in den Studien BOREAS und NOTUS enthalten ist. Zudem ist das in den Studien BOREAS und NOTUS definierte Vorgehen zur Bestimmung einer erhöhten Anzahl an Eosinophilen zu diskutieren.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit 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
Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist ^{b, c}	LABA und LAMA und ggf. ICS und Roflumilast ^d sofern die für die Anwendung von Roflumilast notwendigen Kriterien erfüllt sind ^{c, e, f}	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA umfasst die Patientenpopulation auch Patientinnen und Patienten, die bereits eine Dreifachtherapie aus LAMA + LABA + ICS oder eine Zweifachtherapie aus LAMA + LABA, sofern ICS kontraindiziert ist, erhalten und die die Kriterien für die zusätzliche Anwendung von Roflumilast nicht erfüllen.</p> <p>c. Maßnahmen, die insbesondere auf das Symptom der häufigen Exazerbation einwirken, wie beispielsweise Acetylcystein-Gaben und Kochsalzlösung-Inhalationen, sind in beiden Armen der Studie durchzuführen.</p> <p>d. Roflumilast kann als eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie nur bei Patientinnen und Patienten herangezogen werden, die die Kriterien der Zulassung vollständig erfüllen. Laut Fachinformation ist die Behandlung mit Roflumilast indiziert zur Dauertherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerer COPD (FEV₁ nach Anwendung eines Bronchodilatators < 50 % vom Soll) und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit, begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie.</p> <p>e. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie einer COPD, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, entspricht nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>f. Um die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu erhöhen, wird seitens des G-BA empfohlen, die Hintergrundmedikation (LABA, LAMA und ggf. ICS) mit Dosierung und Dauer während der Studie zu dokumentieren und im Dossier darzustellen.</p> <p>COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.