

Dupilumab (COPD)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-79

Version: 1.1

Stand: 18.12.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1873

DOI: 10.60584/A24-79_V1.1

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Dupilumab (COPD) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

31.07.2024

Interne Projektnummer

A24-79

DOI-URL

https://doi.org/10.60584/A24-79_V1.1

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dupilumab (COPD); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: https://doi.org/10.60584/A24-79_V1.1.

Schlagwörter

Dupilumab, Lungenkrankheiten – Chronisch Obstruktive, Nutzenbewertung, NCT03930732, NCT04456673

Keywords

Dupilumab, Pulmonary Disease – Chronic Obstructive, Benefit Assessment, NCT03930732, NCT04456673

Medizinisch-fachliche Beratung

- Martin Edelmann, Lungenpraxis Aalen, Aalen

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sascha Abbas
- Tobias Effertz
- Simone Heß
- Michaela Florina Kerekes
- Jona Lilienthal
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll
- Claudia Selbach

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
1.5	Änderungen im Vergleich zu Version 1.0 3
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Dupilumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Dupilumab ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem inhalativen Kortikosteroid (ICS), einem lang wirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) und einem lang wirksamen Muskarin-Antagonisten (LAMA) oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist.

1.2 Verlauf des Projekts

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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die

entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 J, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 J, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

1.5 Änderungen im Vergleich zu Version 1.0

Die vorliegende Version 1.1 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 28.10.2024. Folgende Änderungen sind in Version 1.1 im Vergleich zu Version 1.0 enthalten:

In Abschnitt II 1.3.2 wurde im Abschnitt „Zu Schritt 4a und 4b: Patientinnen und Patienten, die trotz einer Dreifach- oder Zweifachtherapie Exazerbationen aufweisen sowie diejenigen, die Roflumilast verschrieben bekommen“ die Bewertung korrigiert, indem die Aussagen zu den fehlenden Wirkstoffen entfernt wurden.

Des Weiteren wurde in Abschnitt II 1.3.5 im Kommentarfeld die Aussage zu den fehlenden Wirkstoffen entfernt.

Die Änderungen haben keine Auswirkungen auf die Bewertung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Edelmann, Martin	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.12
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.14
I 3.1 Vom pU vorgelegte Daten	I.14
I 3.1 Bewertung der vom pU vorgelegten Daten.....	I.21
I 3.2 Ergebnisse	I.25
I 4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.26
I 5 Literatur	I.27
I Anhang A Suchstrategien.....	I.29
I Anhang B Charakterisierung der vom pU vorgelegten Teilpopulationen der Studien BOREAS und NOTUS	I.30
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.34

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dupilumab	I.6
Tabelle 3: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.11
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dupilumab	I.12
Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo	I.15
Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo	I.18
Tabelle 7: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.26
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo, Teilpopulation mit Post-BD-FEV ₁ ≥ 50 % vom Soll.....	I.30
Tabelle 9: Medikamentöse Langzeittherapie zum Studienbeginn – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo, Teilpopulation mit Post-BD-FEV ₁ ≥ 50 % vom Soll...	I.32
Tabelle 10: Anzahl Exazerbationen und Anpassung der Begleitmedikation im Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo, Teilpopulation mit Post-BD-FEV ₁ ≥ 50 % vom Soll	I.33

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
COPD	Chronic obstructive pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
EPAR	European Public Assessment Report
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in 1 Second (forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde)
FVC	Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GINA	Global Initiative for Asthma
ICS	inhalatives Kortikosteroid
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LABA	lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum
LAMA	lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist
MRC	Medical Research Council
NYHA	New York Heart Association
PDE-4	Phosphodiesterase-4
post-BD	post Bronchodilatator
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SABA	kurz wirksames Beta-2-Sympathomimetikum
SAMA	kurz wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist
SGB	Sozialgesetzbuch

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.

I 2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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 [2].</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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Dupilumab (Stand zum 01.07.2024)
- bibliografische Recherche zu Dupilumab (letzte Suche am 01.07.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Dupilumab (letzte Suche am 01.07.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Dupilumab (letzte Suche am 01.07.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Dupilumab (letzte Suche am 16.08.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurden die RCTs BOREAS [3-6] und NOTUS [7-10] 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.

Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Nachfolgend werden zunächst die Studien BOREAS und NOTUS beschrieben. Im Anschluss werden die vom pU vorgelegten Teilpopulationen der Studien BOREAS und NOTUS charakterisiert und begründet, warum die vorgelegten Daten zur Bewertung des Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet sind.

I 3.1 Vom pU vorgelegte Daten

Studien BOREAS und NOTUS

Tabelle 5 und Tabelle 6 beschreiben die vom pU zur Nutzenbewertung vorgelegten Studien BOREAS und NOTUS.

Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
BOREAS	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 40 bis ≤ 80 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer COPD ^b <ul style="list-style-type: none"> ▪ hohes Exazerbationsrisiko, definiert als ≥ 2 mittelschwere oder ≥ 1 schwere Exazerbationen innerhalb 1 Jahr vor Studienbeginn^{c, d} ▪ Eosinophile $\geq 300/\mu\text{l}$ im Blut zu Screening ▪ Zeichen und Symptome einer chronischen Bronchitis (chronischer produktiver Husten) während 3 Monaten im Jahr vor Studienbeginn ▪ aktiver oder ehemaliger Raucher mit ≥ 10 Packungsjahren 	Dupilumab (N = 468) Placebo (N = 471) davon vom pU ausgewertete Teilpopulation ^e : Dupilumab (n = 241) Placebo (n = 231)	Screening: bis zu 4 Wochen Behandlung: 52 Wochen Beobachtung: 12 Wochen	275 Zentren: Argentinien, Bulgarien, Chile, China, Dänemark, Deutschland, Finnland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Polen, Rumänien, Russland, Schweden, Slowakei, Spanien, Südkorea, Tschechische Republik, Türkei, Ukraine, Ungarn und USA 05/2019–05/2023 Datenschnitte: ▪ 08.02.2023: finale Analyse ^f ▪ 02.05.2023: Addendum ^f	primär: jährliche Rate mittelschwerer oder schwerer COPD- Exazerbationen sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
NOTUS	RCT, doppelblind, parallel	siehe Studie BOREAS bis auf folgenden Unterschied: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Einschluss von Patientinnen und Patienten ≥ 40 bis ≤ 85 Jahre 	Dupilumab (N = 470) Placebo (N = 465) davon vom pU ausgewertete Teilpopulation ^e : Dupilumab (n = 217) Placebo (n = 236)	siehe Studie BOREAS	329 Zentren: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Chile, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Kanada, Kolumbien, Lettland, Litauen, Mexiko, Niederlande, Peru, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Serbien, Slowakei, Spanien, Südafrika, Tschechische Republik, Ukraine, Vereinigtes Königreich, Ungarn und USA 07/2020–05/2024 Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Interimsanalyse: 29.09.2023^g ▪ finale Analyse: Ergebnisse liegen noch nicht vor 	siehe Studie BOREAS

Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4.</p> <p>b. $FEV_1/FVC < 0,70$; $30\% < FEV_1 \leq 70\%$ vom Soll, jeweils post-BD; MRC Dyspnea Scale Grad ≥ 2; aktuelle Asthma-Diagnose oder Asthma in der Vorgeschichte ausgeschlossen</p> <p>c. Mindestens 1 Exazerbation sollte während der Behandlung mit einem ICS (sofern indiziert), LAMA und LABA erfolgt sein; mittelschwer: Exazerbation, die entweder systemische Kortikosteroide und / oder Antibiotika erfordert, wobei einer der beiden erforderlichen mittelschweren Exazerbationen den Einsatz von systemischen Kortikosteroiden erfordern musste; schwer: Exazerbation, die einen Krankenhausaufenthalt oder eine Beobachtung von > 24 Stunden in der Notaufnahme / Notfalleinrichtung erfordert.</p> <p>d. Patientinnen und Patienten mit Exazerbationen innerhalb 4 Wochen vor oder während der Screeningphase waren von der Studie ausgeschlossen.</p> <p>e. Patientinnen und Patienten mit $post-BD-FEV_1 \geq 50\%$</p> <p>f. Die finale Analyse erfolgte nachdem alle Patientinnen und Patienten 52 Behandlungswochen erreicht haben. Zu diesem Zeitpunkt befanden sich noch einige Patientinnen und Patienten in der 12-wöchigen Nachbeobachtungsphase. Das Addendum beinhaltet zusätzliche Daten nach der finalen Analyse.</p> <p>g. Mit Protokoll-Amendment 3 vom 28.10.23 wurde eine Interimsanalyse (Datenbankschluss: 01.11.2023) eingeführt, um die Wirksamkeit für den primären Endpunkt potenziell bereits vor Erreichen der 52 Behandlungswochen aller Patientinnen und Patienten zu zeigen. Die Einführung einer Interimsanalyse erfolgte gemäß Angaben des pU aufgrund der Ergebnisse der Studie BOREAS und im Austausch mit einer Zulassungsbehörde. Zu diesem Zeitpunkt hatten noch nicht alle Patientinnen und Patienten 52 Behandlungswochen erreicht.</p> <p>COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV_1: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; FVC: forcierte Vitalkapazität; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; MRC: Medical Research Council; n: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Post-BD: post Bronchodilatator; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
BOREAS	Dupilumab 300 mg s. c., alle 2 Wochen	Placebo s. c. alle 2 Wochen
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Dosisanpassungen vorgesehen <p>Erforderliche Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Triple-Therapie (LABA + LAMA + ICS) für 3 Monate vor Randomisierung mit stabiler Dosierung für ≥ 1 Monat vor dem Screening (LABA + LAMA bei Kontraindikation gegen ICS erlaubt) <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sauerstoffbehandlung > 12 Stunden/Tag ▪ Anti-Immunglobulin E (Omalizumab) innerhalb von 130 Tagen, oder jede andere biologische Therapie oder Immunsuppressiva zur Behandlung entzündlicher oder Autoimmunerkrankungen sowie andere Erkrankungen innerhalb von 2 Monaten oder 5 Halbwertszeiten vor Screening ▪ Makrolidantibiotika (z. B. Azithromycin), außer bei stabiler Behandlung > 12 Monate <p>Erhaltungstherapie während der Studie</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fortführung des zu Studienbeginn bestehenden Triple-Therapie-Regime (bzw. LABA + LAMA bei Kontraindikation gegen ICS) in stabiler Dosierung^a <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Kortikosteroide für bis zu 6 Wochen zur Behandlung von Exazerbationen ▪ Bedarfsmedikation mit SABA oder SAMA <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Biologika innerhalb 5 Halbwertszeiten vor Studienbeginn und während der Studie ▪ PDE-4-Hemmer (Roflumilast) und Theophyllin, außer bei stabiler Behandlung > 6 Monate vor Screening ▪ neuer chronischer Gebrauch von Makrolidantibiotika (z. B. Azithromycin) (Ausnahme: zur Behandlung von Exazerbationen) ▪ systemische Immunsuppressiva einschließlich chronischen Gebrauchs von systemischen Kortikosteroiden ▪ i. v. Immunglobuline ▪ Betablocker (Ausnahme: selektiver Beta-1-Blocker bei stabiler Behandlung für 1 Monat vor Screening) 	
NOTUS	Dupilumab 300 mg s. c., alle 2 Wochen	Placebo s. c. alle 2 Wochen
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Dosisanpassungen vorgesehen <p>Vorbehandlung und Begleitbehandlung</p> <p>siehe Studie BOREAS bis auf folgenden Unterschied:</p> <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Langzeitbehandlung mit Sauerstoff $> 4,0$ L/min oder wenn ein Patient oder eine Patientin $> 2,0$ L/min benötigt, um eine Sauerstoffsättigung von > 88 % zu erhalten^b 	

Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>a. Patientinnen und Patienten mussten bereit sein während der Studie die Erhaltungstherapie nicht anzupassen. Nach erfolgreicher Behandlung einer akuten Exazerbation (z. B. mit oralen Kortikosteroiden und / oder Antibiotika) sollten alle Bemühungen unternommen werden, das initiale Erhaltungstherapie-Regime fortzuführen, wenn dies von der Prüferärztin bzw. dem Prüferarzt als medizinisch akzeptabel eingeschätzt wurde. Eine Dosisanpassung der Erhaltungstherapie war nach 1 schweren oder 2 mittelschweren COPD-Exazerbationen erlaubt.</p> <p>b. Mit Protokoll-Amendment 2 vom 16.12.2021 wurde das ursprüngliche Ausschlusskriterium Sauerstoffbehandlung > 12 Stunden/Tag geändert, um auch Patientinnen und Patienten mit Langzeit-Sauerstoffbehandlung unter den beschriebenen Bedingungen einzuschließen.</p> <p>COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; ICS: inhalatives Kortikosteroid; i. v.: intravenös; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; PDE-4: Phosphodiesterase-4; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SABA: kurz wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; SAMA: kurz wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; s. c.: subkutan</p>	

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 [11]. 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. Lediglich 20 Patientinnen und Patienten der Studie BOREAS (2,1 %) bzw. 10 Patientinnen und Patienten der Studie NOTUS (1,1 %) erhielten ein LABA + LAMA ohne 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 $\text{post-BD-FEV}_1 < 50\%$ vom Soll [2]. Der pU bildet daher in seinem Dossier Teilpopulationen der Studien BOREAS und NOTUS, die jeweils nur Patientinnen und Patienten mit einem $\text{post-BD-FEV}_1 \geq 50\%$ 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.

I 3.1 Bewertung der vom pU vorgelegten Daten

Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Nutzenbewertung von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Dies wird nachfolgend erläutert.

Umsetzung der zweckmäßige Vergleichstherapie

Bei den Patientinnen und Patienten der Studien BOREAS und NOTUS bestand gemäß Einschlusskriterien eine COPD, die unzureichend kontrolliert ist. Die Patientinnen und Patienten mussten innerhalb 1 Jahres vor Studienbeginn ≥ 1 schwere oder ≥ 2 mittelschwere Exazerbationen aufweisen. In dieser Situation wird gemäß Leitlinie eine Therapieeskalation empfohlen [12]. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie einer COPD, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, entspricht hingegen nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In den Studie BOREAS und NOTUS erhielten Patientinnen und Patienten im Interventionsarm Dupilumab, während Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Placebo erhielten. Somit wurde die bestehende Medikation im Vergleichsarm zu Studienbeginn im Studienverlauf unverändert fortgeführt. Patientinnen und Patienten mussten bereit sein während der Studie die Erhaltungstherapie nicht anzupassen. Nach erfolgreicher Behandlung einer akuten Exazerbation (z. B. mit oralen Kortikosteroiden und / oder Antibiotika) sollten alle Bemühungen unternommen werden, das initiale Erhaltungstherapie-Regime fortzuführen, wenn dies von der Prüffärztin bzw. dem Prüfarzt als medizinisch akzeptabel eingeschätzt wurde. Eine Dosisanpassung der Erhaltungstherapie war erst nach 1 schweren oder 2 mittelschweren COPD-Exazerbationen erlaubt.

Nachfolgend wird erläutert inwiefern in der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studien BOREAS und NOTUS zu Studienbeginn noch Eskalationsmöglichkeiten bestanden haben bzw. eine entsprechende Prüfung anhand der vom pU vorgelegten Daten möglich war.

Therapieeskalation mit Roflumilast

Bei Patientinnen und Patienten, die bereits eine Triple-Therapie aus einem LABA + LAMA + ICS erhalten, ist eine Eskalation mit Roflumilast gemäß Leitlinie bei Patientinnen und Patienten, die die Kriterien für die Anwendung von Roflumilast erfüllen, eine Option [12]. Entsprechend ist Roflumilast, sofern die für die Anwendung notwendigen Kriterien erfüllt sind, Teil 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 (siehe vorheriger Abschnitt) nachvollziehbar. Roflumilast ist zugelassen bei schwerer COPD (post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll) und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit, begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie [2]. Es ist daher davon auszugehen, dass aufgrund der Einschlusskriterien der Studien BOREAS und NOTUS (Exazerbationen und Symptom einer

chronischen Bronchitis im Jahr vor Studienbeginn) in der nicht vom pU herangezogenen Population mit einem post-BD- $FEV_1 < 50\%$ Roflumilast als Eskalationsoption infrage gekommen wäre. Dennoch verbleibt eine Unsicherheit inwiefern in der vom pU herangezogenen Teilpopulation Patientinnen und Patienten enthalten sind, für die zwar zu Studienbeginn eine Therapie mit Roflumilast nicht infrage kam, im Studienverlauf jedoch Roflumilast infrage gekommen wäre.

Therapieeskalation im Rahmen von Dosiserhöhungen

Für die vom pU vorgelegten Teilpopulationen der Studien BOREAS und NOTUS ist trotz der Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, für die zu Studienbeginn Roflumilast nicht infrage kam, 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 sowie im Beratungsgespräch [13] 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. Der pU legt entsprechende Angaben in Modul 4 G seines Dossiers vor. ICS wurde in der vom pU vorgelegten Teilpopulation in der Studie BOREAS überwiegend als Kombinationspräparat (Wirkstoffkombinationen bei $> 10\%$ der Patientinnen und Patienten: Fluticasonpropionat/Salmeterol Xinofoat, Budesonid/Formeterolfumarat [jeweils 23,9 %] und Fluticasonfuroat/Umeclidiniumbromid/Vilanterol trifenatat [11,9 %]) und in der Studie NOTUS fast ausschließlich als Monopräparat (Wirkstoffe bei $> 10\%$ der Patientinnen und Patienten: Fluticasonpropionat [25,6 %], Budesonid und Fluticasonfuroat [jeweils 23,6 %], Beclometasondipropionat [16,8 %]) 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. Somit liegen keine Daten vor, die zeigen, dass die Gabe der jeweiligen Medikamente gemäß Fachinformation erfolgte. Zudem liegen keine Daten vor, die zeigen, dass zu Studienbeginn und im Studienverlauf keine Therapieeskalationsmöglichkeiten im Sinne einer Dosiserhöhung mehr bestanden haben.

Der pU präsentiert in seinem Dossier die ICS-Dosis lediglich als Fluticasonpropionat-Äquivalent. Demnach betrug die mediane ICS-Dosis in den vom pU vorgelegten Teilpopulationen 500 µg in Fluticasonpropionat-Äquivalenten (siehe I Anhang B, Tabelle 9). Darüber hinaus verwendet der pU das Merkmal hohe ICS-Dosis (ja / nein). Dabei benutzt er die wirkstoffspezifischen Schwellenwerte gemäß Global-Initiative-for-Asthma(GINA)-Leitlinie 2014 [14]. Auf Basis dieser Einteilung erhielten im Vergleichsarm der vorgelegten

Teilpopulation der Studien BOREAS bzw. NOTUS 22,5 % bzw. 28,4 % der Patientinnen und Patienten eine hohe ICS-Dosis (siehe I Anhang B, Tabelle 9).

Der geringe Anteil an Patientinnen und Patienten mit hoher ICS-Dosierung weist darauf hin, dass Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn potenziell zu niedrig bzw. nicht fachinformationskonform dosiert wurden. Beispielsweise wird der häufig in der Studie BOREAS eingesetzte Wirkstoff Fluticasonpropionat (31,1 % [n = 147] in der Teilpopulation des pU) gemäß Fachinformation in einer Dosis von 1000 µg/Tag bei COPD eingesetzt, was der Maximaldosis bei Asthma entspricht [15,16]. Diese 147 Patientinnen und Patienten müssten entsprechend der Einteilung des pU alle in die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit hoch dosiertem ICS (> 500 µg Fluticasonpropionat/Tag) fallen [14]. In der Studie BOREAS wurden jedoch nur 25,2 % (n = 119) der Patientinnen und Patienten der Teilpopulation mit hoch dosiertem ICS behandelt.

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. 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. In der Gesamtpopulation der Studien BOREAS bzw. NOTUS erfolgte lediglich bei 13 bzw. 9 Exazerbationen eine Anpassung der Begleitmedikation (Anzahl und / oder Dosis) (siehe I Anhang B, Tabelle 10).

Da neben Therapieeskalationen patientenindividuell grundsätzlich auch Deeskalationen (z. B. Reduzierung der ICS-Dosis aufgrund von Nebenwirkungen, insbesondere Pneumonien) notwendig sein können, besteht zudem eine Unsicherheit inwiefern diese notwendig waren und aufgrund der Vorgabe die Begleitmedikation unverändert fortzuführen nicht umgesetzt werden konnten.

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 [11]. 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 (4 Wochen +/- 1 Woche vor

Randomisierung/Baseline) ≥ 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 % (siehe I Anhang B, Tabelle 8). 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.

Aufgrund der fluktuierenden Anzahl an Eosinophilen im Blut wurde gemäß European Public Assessment Report (EPAR) bewusst kein Schwellenwert im Anwendungsgebiet angegeben und lediglich auf den Abschnitt 5.1 der Fachinformation mit den entsprechenden Studien verwiesen [17]. Auch in den COPD-Leitlinien findet sich keine Definition für eine durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD. Eine Eosinophilenzahl ≥ 300 Zellen/ μl wird als Schwellenwert für die Gabe von ICS definiert [12,18], wobei Patientinnen und Patienten mit < 100 Zellen/ μl womöglich keinen zusätzlichen Nutzen von einer ICS-Gabe haben [12].

Dupilumab ist auch bei Patientinnen und Patienten mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation (gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion) zugelassen. In dieser Indikation wird ein Schwellenwert von ≥ 150 Zellen/ μl für eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut zugrunde gelegt [11,19]. Darüber hinaus wird gemäß Nationaler Versorgungsleitlinie Asthma ein mindestens 2-maliger Nachweis von > 300 Eosinophilen/ μl Blut (außerhalb von Exazerbationen, gemessen in adäquatem Abstand und ohne Medikation mit systemischen Kortikosteroiden) für die Diagnose eines schweren eosinophilen Asthmas als notwendig erachtet [19].

Auf Basis der Informationen in den Leitlinien erscheint ein Schwellenwert von 300 Zellen/ μl für eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut bei COPD adäquat. Dieser Wert wurde auch in den Studien BOREAS und NOTUS für das Screening verwendet. Zu Baseline wurde dieser Wert jedoch bei einem großen Anteil an Patientinnen und Patienten unterschritten. Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Eosinophilenzahl < 150 Zellen/ μl bzw. < 100 Zellen/ μl zu Baseline liegen für die vom pU vorgelegten Teilpopulationen nicht vor. Gemäß EPAR liegt der Anteil der Patientinnen und Patienten mit < 150 Zellen/ μl in der gepoolten Gesamtpopulation beider Studien bei 9 % [17]. Inwiefern eine mindestens zweimalige Messung analog zur Definition bei schwerem eosinophilem Asthma für die Patientenpopulation der vorliegenden Fragestellung sinnvoll ist, ist aktuell unklar. Gemäß EPAR lag der Anteil an Patientinnen und Patienten, die bei allen Messungen während Screening und Baseline bei ≥ 300 Zellen/ μl lagen in der gepoolten Gesamtpopulation beider Studien nur bei 47 % (Angaben für die vom pU vorgelegte Teilpopulation liegen nicht vor) [17].

Im EPAR wurden darüber hinaus Subgruppenanalysen nach Eosinophilenzahl zu Baseline diskutiert. Diese liegen jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung nicht vor.

Zusammenfassend existiert aktuell 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.

13.2 Ergebnisse

Für die Nutzenbewertung 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 gekennzeichneter COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und einem LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 7 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 7: 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 [2].</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>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Studien BOREAS und NOTUS für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Roflumilast nicht geeignet ist, einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet. Für Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Roflumilast geeignet ist, leitet der pU keinen Zusatznutzen ab.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Elpen. Roflumilast Elpen [online]. 2022 [Zugriff: 11.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. Sanofi-aventis Recherche & Développement. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, 52-week Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Dupilumab in Patients with Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) with Type 2 inflammation [online]. [Zugriff: 20.08.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001953-28.
4. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. N Engl J Med 2023; 389(3): 205-214. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303951>.
5. Sanofi-Aventis. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 52-week pivotal study to assess the efficacy, safety, and tolerability of dupilumab in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with type 2 inflammation (BOREAS); study EFC15804; clinical study report [unveröffentlicht]. 2023.
6. Sanofi. Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Moderate-to-severe COPD With Type 2 Inflammation (BOREAS) [online]. 2024 [Zugriff: 20.08.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03930732>.
7. Sanofi-aventis Recherche & Développement. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, 52-week Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Dupilumab in Patients with Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) with Type 2 inflammation [online]. [Zugriff: 20.08.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001954-91.
8. Sanofi-Aventis. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 52-week pivotal study to assess the efficacy, safety, and tolerability of dupilumab in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with type 2 inflammation (NOTUS); study EFC15805; clinical study report [unveröffentlicht]. 2023.
9. Sanofi. Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Moderate to Severe COPD With Type 2 Inflammation (NOTUS) [online]. 2024 [Zugriff: 20.08.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04456673>.

10. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA et al. Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil Evidence of Type 2 Inflammation. *N Engl J Med* 2024; 390(24): 2274-2283. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2401304>.
11. Sanofi. Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigen [online]. 2024 [Zugriff: 10.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
12. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie COPD; Teilpublikation der Langfassung; 2. Auflage, Version 1 [online]. 2021 [Zugriff: 30.09.2024]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/copd/pdf/copd-2aufl-vers1.pdf>.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2023-B-319; Dupilumab als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung [unveröffentlicht]. 2024.
14. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention; revised 2014 [online]. 2014 [Zugriff: 30.09.2024]. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2014-GINA.pdf>.
15. Elpen. Fluticasonpropionat Elpen [online]. 2019 [Zugriff: 18.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
16. GSK. Atmadisc Diskus [online]. 2020 [Zugriff: 18.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
17. European Medicines Agency. Dupixent; Assessment report [online]. 2024 [Zugriff: 17.09.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0079-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
18. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2024 report) [online]. 2024. URL: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2024/02/GOLD-2024_v1.2-11Jan24_WMV.pdf.
19. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie Asthma; Langfassung; Version 5.0 [online]. 2024. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-002l_s3_Asthma_2024-08.pdf.
20. Yamaguchi M. [Asthma Prevention and Management Guideline 2018]. *Arerugi* 2021; 70(4): 271-273. <https://doi.org/10.15036/arerugi.70.271>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Dupilumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(Chronic Obstructive Pulmonary Disease) [Condition/disease] AND (dupilumab OR SAR-231893 OR REGN-668) [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
((Chronic Obstructive Pulmonary Disease) OR COPD) AND (dupilumab* OR SAR231893 OR SAR-231893 OR (SAR 231893) OR REGN668 OR REGN-668 OR (REGN 668))

I Anhang B Charakterisierung der vom pU vorgelegten Teilpopulationen der Studien BOREAS und NOTUS

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo, Teilpopulation mit Post-BD- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	BOREAS		NOTUS	
	Dupilumab	Placebo	Dupilumab	Placebo
	N ^a = 241	N ^a = 231	N ^a = 217	N ^a = 236
Alter [Jahre], MW (SD)	65 (8)	65 (9)	64 (8)	64 (9)
Geschlecht [w / m], %	37 / 63	34 / 66	38 / 62	31 / 69
Region, n (%)				
Asien	33 (14)	33 (14)	0 (0)	0 (0)
Lateinamerika	63 (26)	52 (23)	65 (30)	72 (31)
Osteuropa	83 (34)	80 (35)	104 (48)	110 (47)
Westliche Länder	62 (26)	66 (29)	48 (22)	54 (23)
BMI [kg/m ²], MW (SD)	28,3 (5,5)	28,0 (5,6)	27,9 (5,2)	28,6 (5,4)
Raucherstatus zum Screening, n (%)				
ehemalig	173 (72)	160 (69)	148 (68)	163 (69)
aktiv	68 (28)	71 (31)	69 (32)	73 (31)
Rauchdosis in Packungsjahren, MW (SD)	38,3 (22,7) ^b	39,6 (21,3) ^b	36,1 (23,9)	41,3 (33,6)
Zeit seit COPD-Erstdiagnose [Jahre], MW (SD)	8,6 (6,3)	8,8 (6,3)	8,9 (5,7)	8,7 (6,7)
Anzahl mittelschwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Screening, n (%)				
0	38 (16) ^c	24 (10) ^c	35 (16) ^c	30 (13) ^c
1	15 (6)	12 (5)	12 (6)	7 (3)
2	158 (66)	146 (63)	143 (66)	176 (75)
3	15 (6)	37 (16)	25 (12)	20 (8)
≥ 4	15 (6)	12 (5)	2 (< 1)	2 (< 1)
Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Screening, n (%)				
0	181 (75) ^c	187 (81) ^c	165 (76)	196 (83)
1	52 (22)	37 (16)	39 (18)	38 (16)
≥ 2	8 (3) ^c	7 (3) ^c	13 (6)	2 (< 1)
GOLD-Schweregrad zu Randomisierung, n (%)				
Grad 1 (mild; $FEV_1 \geq 80$ % Soll)	12 (5)	12 (5)	4 (2)	7 (3)
Grad 2 (moderat; $FEV_1 \geq 50$ % bis < 80 % Soll)	229 (95)	219 (95)	213 (98)	229 (97)
Grad 3 (schwer; $FEV_1 \geq 30$ % bis < 50 % Soll)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 4 (sehr schwer; $FEV_1 < 30$ % Soll)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo, Teilpopulation mit Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	BOREAS		NOTUS	
	Dupilumab N ^a = 241	Placebo N ^a = 231	Dupilumab N ^a = 217	Placebo N ^a = 236
Eosinophile im Blut bei Randomisierung [Zellen/μl]				
Median [Q1; Q3]	340 [250; 460]	340 [230; 470]	350 [250; 460] ^d	340 [240; 510] ^d
Kategorie, n (%)				
< 300	85 (35,3)	91 (39,4)	58 (34,9) ^d	73 (38,6) ^d
≥ 300	156 (64,7)	140 (60,6)	108 (65,1) ^d	116 (61,4) ^d
Therapieabbruch, n (%)	k. A. ^e	k. A. ^e	k. A. ^f	k. A. ^f
Studienabbruch, n (%)	k. A. ^g	k. A. ^g	k. A. ^h	k. A. ^h
<p>a. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b. Angaben für N = 204 vs. 184 Patientinnen und Patienten c. eigene Berechnung d. Angaben für die Teilpopulation mit Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll, die in der Studie NOTUS die Möglichkeit hatten bis zum Datenschnitt der Interimsanalyse die Behandlungswoche 52 zu erreichen, d. h. die die 52 Wochen Behandlungsphase abgeschlossen haben oder diese abgeschlossen hätten, wenn sie die Behandlung nicht vorher abgebrochen hätten (N = 166 vs. 189). e. In der Gesamtpopulation haben 42 von 468 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 54 von 471 im Kontrollarm die Studienbehandlung abgebrochen. f. In der Gesamtpopulation haben 45 von 468 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 39 von 465 im Kontrollarm die Studienbehandlung abgebrochen. Darüber hinaus haben in der Gesamtpopulation 2 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm keine Studienbehandlung bekommen. g. In der Gesamtpopulation haben 28 von 468 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 26 von 471 im Kontrollarm die Studie abgebrochen. h. In der Gesamtpopulation haben 35 von 470 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 35 von 465 im Kontrollarm die Studie abgebrochen.</p> <p>COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Post-BD-FEV₁: post Bronchodilatator forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>				

Tabelle 9: Medikamentöse Langzeittherapie zum Studienbeginn – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo, Teilpopulation mit Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll

Studie Charakteristikum Kategorie	BOREAS		NOTUS	
	Dupilumab N = 241	Placebo N = 231	Dupilumab N = 217	Placebo N = 236
ICS-Dosis, n (%)				
hohe Dosis ^a	67 (27,8)	52 (22,5)	60 (27,6)	67 (28,4)
keine hohe Dosis	169 (70,1)	174 (75,3)	155 (71,4)	165 (69,9)
kein ICS	5 (2,1)	5 (2,2)	2 (0,9)	4 (1,7)
ICS-Dosis (in Fluticasonpropionat-Äquivalenten ^b) [µg]				
Median [Q1; Q3]	500,0 [255,6; 825,0]	500,0 [255,6; 500,0]	500,0 [255,6; 625,0]	500,0 [255,6; 750,0]
ICS + LABA + LAMA, n (%)	236 (97,9)	225 (97,4)	215 (99,1)	231 (97,9)
LABA + LAMA, n (%)	5 (2,1)	5 (2,2)	2 (0,9)	4 (1,7)
<p>a. Definition gemäß Asthma-Leitlinie GINA 2014 und Japanese Asthma Prevention and Management Guideline 2018 (nur für Patientinnen und Patient aus Japan) [20] unter Anwendung unterschiedlicher Schwellenwerte je nach ICS [14]</p> <p>b. Der pU verwendet zur Umrechnung der jeweiligen ICS-Dosierung in Fluticasonpropionat-Äquivalenten die Schwellenwerte zur Einteilung in hohe ICS-Dosis bei Patientinnen und Patienten mit Asthma.</p> <p>GINA: Global Initiative for Asthma; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Post-BD-FEV₁: post Bronchodilatator forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>				

Tabelle 10: Anzahl Exazerbationen und Anpassung der Begleitmedikation im Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo, Teilpopulation mit Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll

Studie Charakteristikum Kategorie	BOREAS		NOTUS	
	Dupilumab	Placebo	Dupilumab	Placebo
	N = 241	N = 231	N = 217	N = 236
Anzahl mittelschwerer Exazerbationen ^{a, b} bis Woche 52, n (%)				
0	166 (68,9)	144 (62,3)	159 (73,3)	156 (66,1)
1	51 (21,2)	50 (21,6)	42 (19,4)	50 (21,2)
2	19 (7,9)	19 (8,2)	10 (4,6)	17 (7,2)
3	2 (0,8)	9 (3,9)	3 (1,4)	6 (2,5)
≥ 4	3 (1,2)	9 (3,9)	3 (1,4)	7 (3,0)
Anzahl schwerer Exazerbationen ^{a, c} bis Woche 52, n (%)				
0	236 (97,9)	221 (95,7)	213 (98,2)	225 (95,3)
1	5 (2,1)	9 (3,9)	3 (1,4)	8 (3,4)
2	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,5)	2 (0,8)
3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)
≥ 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Patientinnen und Patienten mit Anpassung der Langzeittherapie im Studienverlauf	k. A. ^d	k. A. ^d	k. A. ^e	k. A. ^e
<p>a. Exazerbationen wurden im Studienverlauf von einem unabhängigen Komitee adjudiziert. In den Studienunterlagen finden sich (mit Ausnahme der Definition zur Schweregradeinteilung) keine Informationen wie eine Exazerbation definiert wurde. Gemäß CRF konnten zwar Symptomveränderungen im Rahmen der Exazerbationserfassung dokumentiert werden, ob und wie eine Symptomverschlechterung in die Erfassung einer Exazerbation einging, ist jedoch unklar.</p> <p>b. Exazerbationen, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (intramuskulär, intravenös oder oral) und/oder Antibiotika erfordern</p> <p>c. Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Beobachtung von > 24 Stunden in der Notaufnahme / Notfalleinrichtung erfordern oder zum Tode führen</p> <p>d. In der Gesamtpopulation (N = 468 vs. N = 471) traten 4 Exazerbationen im Dupilumab Arm und 9 Exazerbationen im Placebo Arm auf, auf die eine Erhöhung der Anzahl (4 vs. 6 Exazerbationen) und / oder der Dosis (2 vs. 8 Exazerbationen) der Langzeittherapie folgte.</p> <p>e. In der Gesamtpopulation (N = 470 vs. N = 465) traten 2 Exazerbationen im Dupilumab Arm und 7 Exazerbationen im Placebo Arm auf, auf die eine Anpassung der Anzahl (1 vs. 5 Exazerbationen) und / oder der Dosis (1 vs. 3 Exazerbationen) der Langzeittherapie folgte.</p> <p>CRF: Case Report Form; k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Post-BD-FEV₁: post Bronchodilatator forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>				

I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„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, erfahren ist.

Dosierung bei Patienten mit COPD

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab bei erwachsenen Patienten beträgt 300 mg alle 2 Wochen.

Dupilumab ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Eine Gabe über 52 Wochen hinaus wurde nicht untersucht. Bei Patienten, die nach 52 Wochen nicht auf die Behandlung der COPD ansprechen, sollte eine Beendigung der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Versäumte Dosen

Falls eine alle 2 Wochen zu verabreichende Dosis versäumt wird, ist die Injektion innerhalb von 7 Tagen nach der versäumten Dosis nachzuholen. Danach kann mit dem ursprünglichen Anwendungszeitplan des Patienten fortgefahren werden. Wird die versäumte Dosis nicht innerhalb von 7 Tagen nachgeholt, muss bis zur im ursprünglichen Anwendungszeitplan festgelegten nächsten Dosis gewartet werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) wird keine Dosisanpassung empfohlen.

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.

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine Daten für Patienten mit einer Leberfunktionsstörung vor.

Körpergewicht

Für Patienten mit Asthma und Eosinophiler Ösophagitis (Eosinophilic Esophagitis, EoE) ab 12 Jahren oder Erwachsene mit atopischer Dermatitis (AD), chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps, CRSwNP), Prurigo nodularis (PN) oder COPD wird keine körpergewichtsbezogene Dosisanpassung empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern unter 18 Jahren mit COPD sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Der Dupilumab-Fertigpen ist für die Anwendung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren bestimmt. Die Dupilumab-Fertigspritze ist für die Anwendung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Monaten bestimmt. Der Dupilumab-Fertigpen ist nicht für die Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren bestimmt.

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.

Jede Fertigspritze bzw. jeder Fertigpen ist nur zur 1-maligen Anwendung bestimmt.

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 am Ende 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.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In einer Studie, in der Patienten mit AD 16 Wochen lang einmal wöchentlich mit 300 mg Dupilumab behandelt wurden, wurden Immunantworten auf eine Impfung beurteilt. Nach einer 12-wöchigen Anwendung von Dupilumab wurden die Patienten mit einem Tetanus/Diphtherie/Pertussis (Tdap)-Impfstoff (T-Zell-abhängig) und einem Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff (T-Zell-unabhängig) geimpft. Die Immunantworten wurden 4 Wochen später beurteilt. Die Antikörperreaktionen sowohl auf 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 AD wurden die Wirkungen von Dupilumab auf die Pharmakokinetik (PK) von Cytochrom-P450 (CYP)-Substraten 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 PK von Dupilumab bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma.

Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Wenn erforderlich, kann die Fertigspritze bzw. der Fertigpen aus dem Kühlschrank entnommen und bis zu 14 Tage bei Raumtemperatur bis 25 °C vor Licht geschützt in der Packung aufbewahrt werden. Das Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank ist in dem dafür vorgesehenen Bereich auf dem Umkarton zu vermerken. Die Packung muss verworfen werden, wenn sie länger als 14 Tage außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt wurde oder das Verfalldatum überschritten ist.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2–8 °C).

Nicht einfrieren.

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Eine ausführliche Anleitung zur Anwendung von Dupixent in einer Fertigspritze oder einem Fertigpen befindet sich am Ende der Packungsbeilage.

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

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.

Risk-Management-Plan

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

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 J, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.13
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.16
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.16
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.17
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 J, Abschnitt 3.3)	II.18
II 2.1 Behandlungsdauer	II.18
II 2.2 Verbrauch.....	II.18
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.18
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.18
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.19
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.20
II 2.7 Versorgungsanteile	II.23
II 3 Literatur.....	II.24

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.17
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.20

II **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation	II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisch
COPD	Chronic obstructive pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in 1 Second (forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
ICS	inhalatives Kortikosteroid
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LABA	lang wirksames Beta-2- Sympathomimetikum
LAMA	lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist
post-BD	post Bronchodilatator
pU	pharmazeutischer Unternehmer
WIdO	Wissenschaftlichen Instituts der AOK
WIG2	Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 J, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 J (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Dupilumab [1]. Demnach ist Dupilumab angezeigt als 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 inhalativen Corticosteroid (ICS), einem langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) und einem lang wirksamen Muskarinantagonisten (LAMA) oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist.

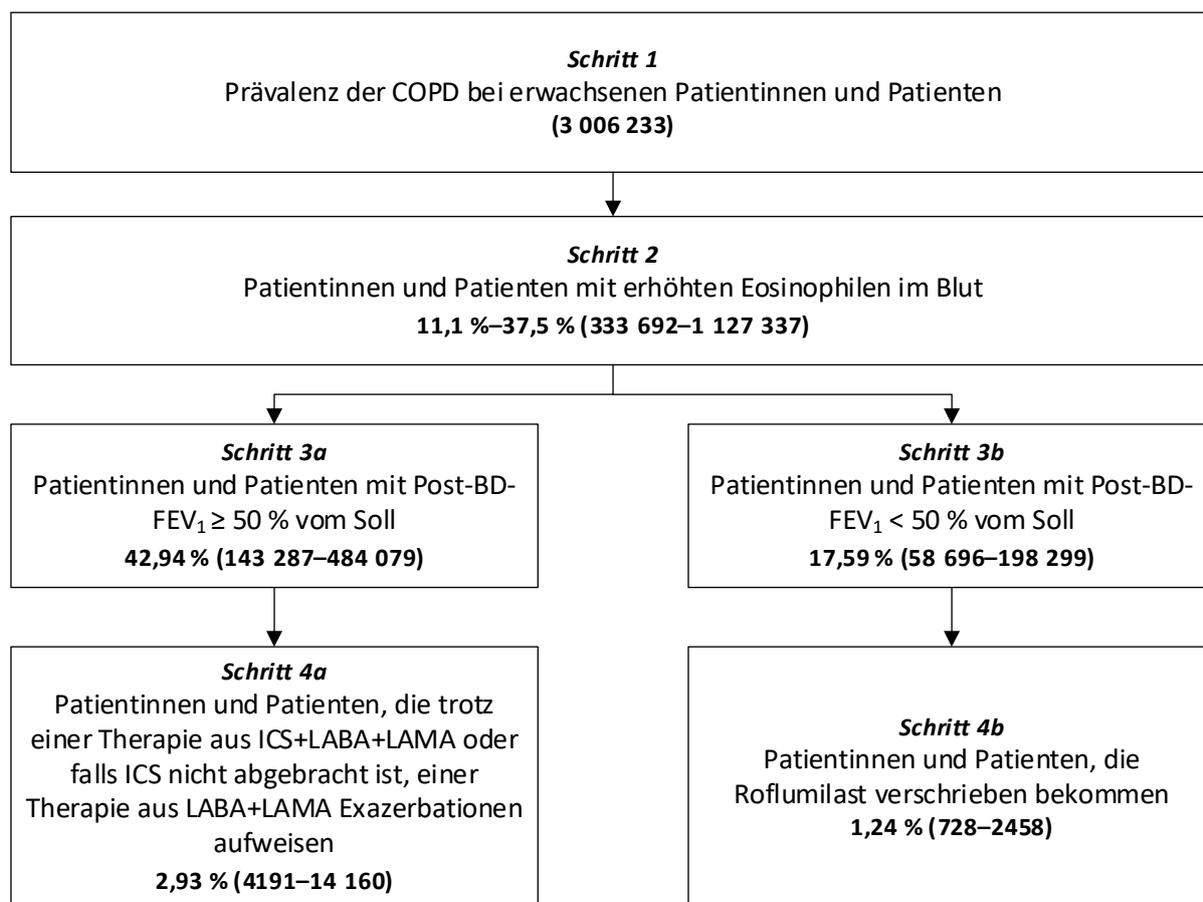
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU führt aus, dass für die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet von Dupilumab keine etablierten Therapieoptionen zur Verfügung stünden, insbesondere dann, wenn weder ICS noch Roflumilast angewendet werden könnten. Die wichtigsten Therapieziele bei der Behandlung der COPD seien die Senkung des Sterberisikos und die Verbesserung der Lebensqualität. Diese Aspekte würden durch Dupilumab adressiert.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in mehreren Schritten, die im Folgenden beschrieben werden und in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt sind.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

Post-BD: post Bronchodilatator; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; ICS: inhalatives Corticosteroid; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Prävalenz der COPD bei erwachsenen Patientinnen und Patienten

Für die Ermittlung der Prävalenz der COPD in Deutschland legt der pU eine auf Basis der Datenbank des Wissenschaftlichen Instituts für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2) durchgeführte Analyse von GKV-Routinedaten zugrunde [2]. Die Datenbank beinhaltet eine Stichprobe von etwa 4,5 Millionen anonymisierten Versicherten und ist laut pU repräsentativ in Bezug auf die Alters- und Geschlechtsverteilung in Deutschland. Der Analysezeitraum reichte vom 01.01.2015 bis zum 31.12.2020. Der pU führt aber aus, die Daten des Kalenderjahres 2020 aus der WIG2-Analyse nicht nutzen zu wollen, da er diese aufgrund des Coronapandemiegeschehens in Bezug auf die Bestimmung der Prävalenz der COPD als weniger verlässlich beurteilt.

Für die Prävalenzbestimmung wurden daher alle Personen aus der WIG2-Datenbank selektiert, die im Referenzjahr 2019 mindestens 18 Jahre alt und in diesem durchgehend

versichert waren (bzw. bis zu ihrem Tod¹). Die Erkrankung der COPD, dokumentiert über den Code J44 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10), galt dabei als sicher diagnostiziert, wenn innerhalb 1 Kalenderjahres mindestens 1 der folgenden Kriterien erfüllt war:

- 1 stationäre Hauptdiagnose ICD-10 J44 oder
- mindestens 2 ambulante Diagnosen ICD-10 J44 in 2 verschiedenen Quartalen oder
- 1 ambulante Diagnose ICD-10 J44 plus 1 stationäre Nebendiagnose ICD-10 J44 in 2 verschiedenen Quartalen oder
- mindestens 2 stationäre Nebendiagnosen ICD-10 J44 in 2 verschiedenen Quartalen

Die so ermittelten Häufigkeiten wurden anschließend auf GKV-Versicherte auf Basis der Statistik des Bundesgesundheitsministeriums zu den Versichertenzahlen in der GKV (KM6-Statistik) des Jahres 2019 hochgerechnet [3]. Daraus ergeben sich im Jahr 2019 unter den 2 591 201 durchgehend versicherten Erwachsenen im Datensatz 126 321 Patientinnen und Patienten mit COPD sowie hochgerechnet 3 006 233 Patientinnen und Patienten mit COPD in der GKV insgesamt. Dies entspricht einer Prävalenz von 4,9 %.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit erhöhten Eosinophilen im Blut

Für die Bestimmung des Anteils an Patientinnen und Patienten mit erhöhten Eosinophilen im Blut zieht der pU mehrere Publikationen [4-11] heran und bildet aus dem darin identifizierten niedrigsten und höchsten Anteilswert eine Spanne von 11,1 % [9] bis 37,5 % [4].

Den Anteilswert der Untergrenze entnimmt der pU einer Publikation von Prins et al. (2017) zu einer randomisierten klinischen Studie, die in den Niederlanden zwischen den Jahren 2011 und 2014 durchgeführt wurde [9]. In dieser Studie wurden Daten von 207 hospitalisierten Patientinnen und Patienten im Alter von über 40 Jahren mit akuten Exazerbationen sowie einer bisherigen gesundheitlichen Belastung durch Tabakkonsum von mindestens 10 Packungsjahren (= Anzahl der Jahre, in denen geraucht wurde, multipliziert mit der Anzahl durchschnittlich täglich gerauchter Zigarettenpackungen) ausgewertet. Bei 23 Personen (11,1 %) wurde eine erhöhte Eosinophilenanzahl im Blut von ≥ 300 Zellen/ μ l gemessen.

Die Obergrenze basiert auf der Publikation von Ajithkumar et al. (2018) [4]. In dieser Querschnittsstudie wurden 120 ambulant behandelte Patientinnen und Patienten mit COPD im Alter von 40 bis 90 Jahren aus Indien mit einer bisherigen Tabakrauchbelastung über 10 Packungsjahren sowie einem forcierten expiratorischen Volumen in 1 Sekunde (FEV₁) < 70 %

¹ Der in Klammern gesetzte Aufzählungspunkt findet sich in der Routinedatenanalyse [2] wieder, obwohl er im Modul 3 J nicht angegeben wird.

vom Soll eingeschlossen. Bei 45 Personen (37,5 %) lag eine erhöhte Eosinophilenanzahl im Blut von ≥ 440 Zellen/ μl vor.

Der pU wendet die ermittelte Anteilswertspanne (11,1 % bis 37,5 %) auf das Ergebnis aus Schritt 1 an und erhält 333 692 bis 1 127 337 Patientinnen und Patienten mit erhöhter Eosinophilenanzahl im Blut.

Schritt 3a und 3b: Aufteilung in Patientinnen und Patienten mit Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % bzw. < 50 % vom Soll

In diesem Schritt unterteilt der pU die Patientinnen und Patienten anhand des für die Schweregrad-Einteilung der COPD genutzten Kriteriums des FEV₁ nach Bronchodilatation in diejenigen mit einem Wert ≥ 50 % und < 50 % vom Soll-Wert.

Bei den 4 Schweregraden der COPD weisen sowohl nach der Klassifikation der Leitlinie der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) als auch nach der ICD-10-Klassifikation Patientinnen und Patienten mit einem FEV₁ Wert von ≥ 50 % den Schweregrad 1 oder 2 auf und diejenigen mit einem FEV₁ Wert von < 50 % den Schweregrad 3 oder 4. Der pU identifiziert in der Routinedatenanalyse die Schweregrade anhand der ICD-10-Codierung der COPD. Diese weist an der 5. Stelle den Schweregrad aus. Der pU geht davon aus, dass die Zielpopulation nur Patientinnen und Patienten ab Schweregrad 2 umfasst.

Schritt 3a: Patientinnen und Patienten mit Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll

In diesem Herleitungsschritt berücksichtigt der pU nur Patientinnen und Patienten, die den Schweregrad 2 aufweisen.

Er gibt an, dass auf Basis der Auswertung der codierten ICD-Diagnosen in der GKV-Routinedaten aus der WIG2-Datenbank 9,55 % der Patientinnen und Patienten einen COPD-Schweregrad 2 und 66,77 % der Patientinnen und Patienten einen unklaren Schweregrad aufweisen. Der pU teilt die Patientengruppe mit unklarem Schweregrad hälftig auf die Schweregrade 1 und 2 auf und ordnet somit einen Anteil von 33,39 % dem Schweregrad 2 zu. Diesem Vorgehen liegt die Annahme zugrunde, dass keine Patientinnen und Patienten mit den höheren Schweregraden 3 und 4 in der Kategorie mit unklarem Schweregrad enthalten sind, da bei höheren Schweregraden von einer höherer Codierungsqualität auszugehen sei.

Inklusive der anteilig zugerechneten Fälle mit unbekanntem Schweregrad beträgt der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Schweregrad 2 insgesamt 42,94 %. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 2 ergeben sich 143 287 bis 484 079 Patientinnen und Patienten mit Post-Bronchodilatation(BD)-FEV₁ ≥ 50 %.

Schritt 3b: Patientinnen und Patienten mit Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll

Aus der GKV-Routinedatenanalyse ergibt sich ein Anteilswert von 5,74 % an Patientinnen und Patienten mit Schweregrad 3 und 11,85 % mit Schweregrad 4.

Insgesamt hatten in der Analyse der GKV-Routinedaten somit 17,59 % der Patientinnen und Patienten ein Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll. Dies entspricht, übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 2, 58 696 bis 198 299 Patientinnen und Patienten.

Schritt 4a: Patientinnen und Patienten, die trotz einer Therapie aus ICS+LABA+LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Therapie aus LABA+LAMA Exazerbationen aufweisen

Im nächsten Schritt identifiziert der pU Patientinnen und Patienten in der Analyse der GKV-Routinedaten [2], die eine Dreifachtherapie oder Zweifachtherapie, sofern ICS nicht angebracht war, erhielten, mindestens eine innerhalb des Betrachtungszeitraumes aufgetretene mittelschwere oder schwere Exazerbation aufweisen und die mindestens eine mittelschwere oder schwere Exazerbation in der Vorgeschichte hatten. Hierbei geht der pU von einer Dreifachtherapie aus, wenn sich Verordnungen aller 3 Therapiekomponenten (LABA, LAMA, und ICS in freier oder fixer Kombination) mindestens 30 Tage überlappen. Eine Zweifachtherapie liegt vor, wenn sich beide Therapiekomponente (LABA und LAMA in freier oder fixer Kombination) mindestens 30 Tage überlappen. Die Patientinnen und Patienten wurden über folgende Kriterien identifiziert:

Dreifachtherapie (bestehend aus LABA + LAMA + ICS)

Ausgehend von den prävalenten Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 wurden die Personen mit einer Dreifachtherapie eingeschlossen, die die folgenden Merkmale aufwiesen [2]:

- mindestens 1 mittelschwere oder schwere Exazerbation im Aufgreifjahr 2019
- Beginn einer Dreifachtherapie mindestens 30 Tage vor dieser Exazerbation. Operationalisierung der Dreifachtherapie über Verschreibung entsprechender Anatomisch-therapeutisch-chemischer(ATC)-Codes der Wirkstoffe
- mindestens 1 mittelschwere oder schwere Exazerbation in den 4 Quartalen vor der 1. mittelschweren oder schweren Exazerbation im Aufgreifjahr 2019
- kontinuierlich in der GKV versichert in den 4 Quartalen vor der 1. mittelschweren oder schweren Exazerbation im Aufgreifjahr 2019² und
- versichert in den 5 Jahren vor der 1. Exazerbation im Aufgreifjahr 2019³

² Dieser Aufzählungspunkt findet sich in der Routinedatenanalyse [2] wieder, obwohl er im Modul 3 J nicht angegeben wird.

³ Dieser Aufzählungspunkt findet sich nicht in der Routinedatenanalyse [2] wieder, obwohl er im Modul 3 J angegeben wird.

Weiterhin wurde im Rahmen der GKV-Routinedatenanalyse von einer mittelschweren oder schweren Exazerbation ausgegangen, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt wurde [2]:

- mindestens 1 Verordnung von systemischen Corticosteroiden (intravenös oder oral, für mindestens 5 Tage in einer täglichen Dosierung von 10 bis 40 mg eines Prednisolon-Äquivalents, ausgenommen davon Packungsgrößen zur Dauertherapie [N2 und N3]) aufgrund einer ICD-10-J44.-Diagnose
- mindestens 1 Krankenhausaufenthalt aufgrund einer Hauptdiagnose J44.-
- mindestens 1 stationäre und/oder ambulante Diagnose ICD-10-J44.1.- und mindestens 1 Verschreibung von systemischen Corticosteroiden aufgrund einer ICD-10-J44.1.- Diagnose

Insgesamt erfüllten 3502 von 126 321 prävalenten Patientinnen und Patienten in der Datenbank die aufgeführten Bedingungen. Dies entspricht einem Anteil von 2,77 %, die eine Dreifachtherapie erhielten, mindestens eine innerhalb des Betrachtungszeitraumes aufgetretenen mittelschwere oder schwere Exazerbation aufweisen und die mindestens eine mittelschwere oder schwere Exazerbation in der Vorgeschichte hatten.

Zweifachtherapie (bestehend aus LABA + LAMA)

Zur Identifikation einer Zweifachtherapie bestehend aus LAMA und LABA mussten alle folgenden Merkmale bei COPD prävalenten Patientinnen und Patienten vorliegen [2]:

- mindestens 1 mittelschwere oder schwere Exazerbation im Aufgreifjahr 2019
- Beginn einer Zweifachtherapie mindestens 30 Tage vor dieser Exazerbation
- mindestens 1 mittelschwere oder schwere Exazerbation in den 4 Quartalen vor der 1. mittelschweren und schweren Exazerbation im Aufgreifjahr 2019
- mindestens 1-mal die Diagnose einer Pneumonie (ICD-10-Code J13 bis J18) und / oder einer Mykobakterium Infektion (ICD-10-Code A31) zwischen den Jahren 2013 und 2019 ohne Verordnung von ICS oder oralen Corticosteroiden nach der 1. Diagnosestellung
- in den 4 Quartalen vor der 1. mittelschweren und schweren Exazerbation im Aufgreifjahr 2019 versichert⁴ und
- 5 Jahre vor der 1. mittelschweren und schweren Exazerbation im Aufgreifjahr 2019 versichert

Die Operationalisierung der mittelschweren oder schweren Exazerbation erfolgte analog zur Dreifachtherapie (siehe oben). Diese aufgeführten Merkmale wiesen 253 der insgesamt

⁴ Dieser Aufzählungspunkt findet sich nicht in der Routinedatenanalyse [2] wieder, obwohl er im Modul 3 J angegeben wird.

126 321 prävalenten Patientinnen und Patienten in der Datenbank auf, was einem Anteil von 0,20 % entspricht, die eine Zweifachtherapie – da ICS nicht angebracht war – erhielten, mindestens eine innerhalb des Betrachtungszeitraumes aufgetretenen mittelschwere oder schwere Exazerbation aufweisen und die mindestens eine mittelschwere oder schwere Exazerbation in der Vorgeschichte hatten.

Summe der COPD-Patientinnen und Patienten mit Dreifach- bzw. Zweifachtherapie

Aufsummiert ergeben sich im Datensatz von 126 321 Patientinnen und Patienten mit COPD 3695 Patientinnen und Patienten, deren COPD trotz einer Dreifach- bzw. Zweifachtherapie unzureichend kontrolliert ist. Dies entspricht einem Anteil von 2,93 %. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 3a berechnet der pU 4191 bis 14 160 GKV-Patientinnen und Patienten, die trotz einer Therapie aus LABA + LAMA + ICS oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Therapie aus LABA + LAMA Exazerbationen aufweisen.

Schritt 4b: Patientinnen und Patienten, die Roflumilast verschrieben bekommen

Analog zu den Schritten 3a und 4a wurden als Grundlage die prävalenten Patienten der GKV-Routinedatenanalyse auf Basis des WIG2-Datensatzes herangezogen [2]. Selektiert wurden von diesen solche Personen, die mindestens 1 Verschreibung von Roflumilast (ATC-Code: R03DX07) im Referenzjahr 2019 aufwiesen [2].

Darüber hinaus beschreibt der pU im Modul 3 J, dass die Patientinnen und Patienten in den 4 Quartalen vor der 1. mittelschweren und schweren Exazerbation im Referenzjahr 2019 versichert gewesen sein mussten. Außerdem sollten die Patientinnen und Patienten nach Angabe des pU eine kontinuierliche Versicherung in den 5 Jahren vor der 1. mittelschweren und schweren Exazerbation im Aufgreifjahr 2019 aufweisen⁵.

Diese Merkmale wiesen 1566 der 126 321 prävalenten Patientinnen und Patienten in der Datenbank auf, was einem Anteil von 1,24 % entspricht. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 3b berechnet der pU 728 bis 2458 Patientinnen und Patienten, die Roflumilast verschrieben bekommen.

Summe aus Schritt 4a und 4b

Der pU summiert die Fallzahlen aus Schritt 4a und 4b. Als GKV-Zielpopulation von Dupilumab im vorliegenden Anwendungsgebiet ergeben sich 4919 bis 16 618 erwachsene Patientinnen und Patienten.

⁵ Diese beiden Punkte finden sich jedoch nicht in der zitierte Routinedatenanalyse [2] wieder, obwohl sie im Modul 3 J angegeben werden.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Methodisch sind allerdings einige Schritte in der Herleitung der Zielpopulation nicht nachvollziehbar und das Vorgehen ist mit Unsicherheiten behaftet. Insgesamt ergibt sich eine Unterschätzung der GKV-Zielpopulation.

Maßgebliche Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden erläutert.

Zu Schritt 1: Prävalenz der COPD bei erwachsenen Patientinnen und Patienten

Der pU erstellt eine tabellarische Übersicht publizierter Kennzahlen zur Prävalenz der COPD in Deutschland und ermittelt eine Prävalenz der COPD bei Erwachsenen von 3,21 % bis 6,89 %. Die untere Grenze stammt aus der Publikation von Marshall et al. (2022) [12] und die Obergrenze aus der Publikation des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) (2021) [13]. Bei Marshall et al. (2022) [12] handelt es sich um eine Krankheitslaststudie, die auf der Global Burden of Disease Database basiert. Bezogen auf Deutschland wird eine Prävalenz von 3,21 % für das Jahr 2019 berichtet. Das WIdO geht von 3,4 Millionen Menschen mit COPD in Deutschland aus und dies entspricht einer Prävalenz von 7,1 % unter allen Einwohnerinnen und Einwohnern ab einem Alter von 40 Jahren [13]. Die Angabe des pU von 6,89 % lässt sich der Quelle nicht entnehmen [13]. Der pU schätzt anhand der Routinedatenanalyse 3 006 233 erwachsene Patientinnen und Patienten in der GKV und eine Prävalenz von 4,9 %. Dieser Wert liegt innerhalb der anhand publizierter Daten ermittelten Spanne.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit erhöhter Eosinophilenanzahl im Blut

Für die Einschätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit erhöhten Eosinophilen im Blut gibt der pU eine Spanne von 11,1 % [9] bis 37,5 % [4] an. Diese Anteilswerte sind zum einen mit Unsicherheit behaftet, da die eingeschlossene Patientenzahl in den zugrundgelegten Publikationen relativ klein ist (207 Patientinnen und Patienten bei Prins et al. [9] bzw. 120 Patientinnen und Patienten bei Ajithkumar et al. [4]). Des Weiteren handelt es sich jeweils um ein stationäres [9] bzw. ambulantes [4] Setting. Zudem wird in beiden Publikationen nur ein einziges Mal der Wert der Eosinophilen gemessen und unterschiedliche Schwellenwerte zugrunde gelegt (300 [9] bzw. 440 [4] Zellen/ μ l). 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 wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zum Screening ≥ 300 Zellen/ μ l Eosinophile im Blut aufwiesen. Es existiert aktuell keine eindeutige Definition einer durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD. Auch in den COPD-Leitlinien findet sich keine Definition für eine durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD. Eine Eosinophilenzahl ≥ 300 Zellen/ μ l wird als Schwellenwert für die Gabe von ICS definiert [14,15]. Dupilumab ist auch bei Patientinnen und Patienten mit schwerem Asthma mit Typ2-Entzündung (gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und / oder eine erhöhte exhalierete Stickstoffmonoxid-

Fraktion) zugelassen. Darüber hinaus wird gemäß Nationaler VersorgungsLeitlinie Asthma ein mindestens 2-maliger Nachweis von > 300 Eosinophilen/ μl Blut für die Diagnose eines schweren eosinophilen Asthmas als notwendig erachtet [16]. Auf Basis der Informationen in den Leitlinien erscheint ein Schwellenwert von 300 Zellen/ μl für eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut grundsätzlich adäquat. Durch die Spannenbildung wird der Unsicherheit zwar Rechnung getragen, insgesamt ist die vom pU angegebene Spanne vor dem Hintergrund der bestehenden Unsicherheiten in der Obergrenze tendenziell unterschätzt.

Zu Schritt 3a und 3b: Patientinnen und Patienten mit Post-BD-FEV₁ $<$ und \geq 50 %

Es ist konzeptionell nicht nachvollziehbar, wieso der pU für die Herleitung der Zielpopulation eine Unterteilung der Patientengruppen anhand des Post-BD-FEV₁ Wertes vornimmt. Laut Fachinformation [1] kommt eine Behandlung mit Dupilumab grundsätzlich bei Patientinnen und Patienten infrage, die unabhängig vom COPD-Schweregrad trotz einer Therapie mit ICS + LABA + LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Therapie aus LABA + LAMA Exazerbationen aufweisen.

Zu Schritt 4a und 4b: Patientinnen und Patienten, die trotz einer Dreifach- oder Zweifachtherapie Exazerbationen aufweisen sowie diejenigen, die Roflumilast verschrieben bekommen

Laut Fachinformation von Roflumilast [17] ist eine Therapie bei Vorliegen von verschiedenen Symptomen und Komorbiditäten nicht empfohlen. Zudem weist der G-BA im Rahmen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zusätzlich darauf hin, dass die Patientenpopulation auch Patientinnen und Patienten umfasst, die die Kriterien für die zusätzliche Anwendung von Roflumilast nicht erfüllen. Dies führt zu einer Unterschätzung, da Patientinnen und Patienten mit Post-BD-FEV₁ $<$ 50 % vom Soll ausgeschlossen werden, die Roflumilast nicht erhalten, aber für die Dupilumab infrage kommt.

Ebenso ermittelt der pU in Schritt 4b in der Routinedatenanalyse den Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit Roflumilast-Verordnung auf Basis aller COPD-Patientinnen und Patienten und nicht nur für diejenigen mit Post-BD-FEV₁ $<$ 50 %. Dies führt ebenso zu einer Unterschätzung der Zielpopulation.

Für Schritt 4a ergibt sich aus dem Vorgehen des pU Unsicherheit, da der Anteilswert der Patientinnen und Patienten, die eine Dreifachtherapie oder Zweifachtherapie, sofern ICS nicht angebracht war, erhielten und Exazerbationen aufweisen auf Basis aller Patientinnen und Patienten mit COPD ermittelt wurde und nicht bezogen auf die Patientinnen und Patienten mit Post-BD-FEV₁ \geq 50 %, die den Schweregrad 2 aufweisen.

Schließlich bleibt unklar, warum es in der Routinedatenanalyse notwendig war, dass die Patientinnen und Patienten mindestens eine mittelschwere oder schwere Exazerbation in der Vorgeschichte haben mussten. Diese Voraussetzung und die dadurch bedingte Einschränkung

sind nicht nachvollziehbar und führen dazu, dass Patientinnen und Patienten ausgeschlossen werden, die nach längerer Zeit ohne Krankheitsverschlechterung eine Exazerbation erleiden.

Des Weiteren gibt es einige Unstimmigkeiten zwischen Angaben im Modul 3 J und der zitierten Routinedatenanalyse [2].

Zur Zweifachtherapie (bestehend aus LABA + LAMA)

Um sicherzustellen, dass ICS in der Zweifachtherapie nicht angebracht ist, mussten die Patientinnen und Patienten u. a. folgende Bedingungen erfüllen:

- mindestens 1-mal die Diagnose einer Pneumonie und / oder einer Mykobakterium Infektion zwischen den Jahren 2013 und 2019 und
- bei der erstmaligen Diagnose einer Pneumonie und / oder einer Mykobakterium Infektion keine ICS oder orale Corticosteroide verschrieben bekommen haben.

Gleichzeitig mussten sie eine mittelschwere oder schwere Exazerbation aufweisen, die entweder über mindestens 1 Verschreibung von systemischen Corticosteroiden oder über einen Krankenhausaufenthalt operationalisiert wurde.

Dass die gleichen Patientinnen und Patienten bei ähnlichem Anlass zum einen keine oralen Corticosteroide in den Jahren 2013 und 2019 verschrieben bekamen, zum anderen aber orale Corticosteroide im Referenzjahr 2019 verschrieben bekommen haben mussten, erscheint widersprüchlich. Damit verbleibt lediglich der Anteil an Patientinnen und Patienten in der Analyse, der ohne Gabe von ICS oder oralen Corticosteroiden im Krankenhaus behandelt wurde.

Insgesamt wäre es zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation grundsätzlich ausreichend gewesen, von denjenigen im Schritt 2 (Patientinnen und Patienten mit erhöhten Eosinophilen im Blut) den Anteil der Patientinnen und Patienten zu bestimmen, die trotz einer Dreifach- oder Zweifachtherapie, falls ICS nicht angebracht ist, unzureichend kontrolliert sind. Allerdings ist die vom pU gewählte Operationalisierung zu stark einschränkend.

Einordnung in bisherige Verfahren

Im Anwendungsgebiet der COPD liegen bislang mehrere Verfahren vor, inklusive des im Jahr 2018 durchgeführten Verfahrens zur Wirkstoffkombination Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol [18,19]. Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol wird angewendet zur bronchial-erweiternden Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombinationstherapie aus 1 LABA und 1 LAMA nicht ausreichend eingestellt sind. Im Vergleich dazu beschränkt sich das Anwendungsgebiet von Dupilumab auf eine durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD. Ein weiterer Unterschied

besteht darin, dass für Patientinnen und Patienten mit einer Zweifachtherapie mit LABA + LAMA im Anwendungsgebiet von Dupilumab die Möglichkeit einer Umstellung auf eine Dreifachtherapie mit LABA + LAMA + ICS nicht gegeben ist, da ICS für die Behandlung dieser Patientinnen und Patienten in diesem Fall nicht angebracht war.

Im Dossier von Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol wurden 571 338 bis 1 501 335 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation angegeben [18]. Diese Angabe wurde als unsicher bewertet [19]. Im Vergleich dazu liegt für Dupilumab die Angabe von 4919 bis 16 618 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auch unter Berücksichtigung der beiden genannten Unterschiede (siehe oben) deutlich niedriger.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU errechnet auf Basis der inzidenten und prävalenten Fallzahlen der Jahre 2015 bis 2019 eine mittlere Steigerungsrate der Prävalenz von 2,13 % sowie der Inzidenz von -3,54 %. Unter der Annahme einer gleichbleibenden Wachstums- bzw. Senkungsrate geht der pU entsprechend von einem Anstieg der Prävalenz und von einer sinkenden Inzidenz in den nächsten Jahren aus.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Dupilumab	erwachsene 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	4919–16 618	<p>Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten ist unterschätzt. Maßgebliche Gründe sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll, die Roflumilast nicht erhalten, aber für die Dupilumab infrage kommt ▪ fehlerhafter Bezug des Anteilswerts der Patientinnen und Patienten mit Roflumilast-Verordnung ▪ Ausschluss von Patientinnen und Patienten durch zu restriktive Operationalisierungen in der Routinedatenanalyse (u. a. Vorliegen von Exazerbationen in der Vorgeschichte)
<p>a. Angabe des pU 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>COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICS: inhalatives Corticosteroid; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 J, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 J (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

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

Der pU stellt im Dossier folgende Kosten dar:

- Fixkombinationen der Wirkstoffklassen LAMA/LABA: Umeclidinium/Vilanterol
- Fixkombinationen der Wirkstoffklassen LAMA/LABA/ICS: Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol
- Roflumilast

Zu anderen Wirkstoffen der Wirkstoffgruppen LABA, LAMA und ICS macht der pU keine Angaben.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [1,17,20-22]. Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Therapie aus.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Dupilumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [1,17,20-22].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Dupilumab, Umeclidinium/Vilanterol und Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2024 wieder. Für Roflumilast setzt der pU einen höheren Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrages an.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass gemäß der Fachinformationen keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig sind [1,17,20-22].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Für Dupilumab berechnet der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 15 974,70 €. Diese Berechnung sowie die Angaben zu den Jahrestherapiekosten für Umeclidinium/Vilanterol und Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol sind plausibel. Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten für Umeclidinium/Vilanterol in Kombination mit Roflumilast und Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol in Kombination mit Roflumilast sind in der Größenordnung plausibel.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten befindet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Dupilumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist	15 974,70	0	0	15 974,70	Die Angabe des pU zu den Jahrestherapiekosten ist plausibel.
+ Kombinationspartner		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Dazu macht der pU keine Angabe.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
LABA und LAMA und ggf. ICS und Roflumilast ^b	erwachsene 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					
Fixkombination aus LAMA und LABA						
Umeclidinium/Vilanterol		589,76	0	0	589,76	Die Angabe des pU zu den Jahrestherapiekosten ist plausibel.
Fixkombination aus LAMA, LABA und ICS						
Fluticasonfuroat/ Umeclidinium/Vilanterol		822,95	0	0	822,95	Die Angabe des pU zu den Jahrestherapiekosten ist plausibel.
Fixkombination aus LAMA und LABA in Kombination mit Roflumilast ^b						
Umeclidinium/Vilanterol		589,76	0	0	1031,94	Die Angabe des pU zu den Jahrestherapiekosten ist in der Größenordnung plausibel.
+ Roflumilast		442,18	0	0		
Fixkombination aus LAMA, LABA und ICS in Kombination mit Roflumilast ^b						
Fluticasonfuroat/ Umeclidinium/ Vilanterol		822,95	0	0	1265,13	Die Angabe des pU zu den Jahrestherapiekosten ist in der Größenordnung plausibel.
+ Roflumilast	442,18	0	0			

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU b. sofern die für die Anwendung von Roflumilast notwendigen Kriterien erfüllt sind</p> <p>COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV1: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICS: inhalatives Corticosteroid; k. A.: keine Angabe; LABA: lang wirksamer Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU macht keine Angaben zu den Versorgungsanteilen. Der pU erläutert, dass Dupilumab laut Fachinformation bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels kontraindiziert ist. Er gibt ebenso an, dass die Zahl der mit Dupilumab behandelten Patientinnen und Patienten aufgrund von Therapieabbrüchen mutmaßlich geringer ausfallen wird, als die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Laut pU ist der Anteil der Patientinnen und Patienten, die stationär behandelt werden als vernachlässigbar einzuschätzen. Die Behandlung erfolge überwiegend ambulant.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Sanofi Winthrop Industrie. Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC); Stand: Juni 2024 [online]. 2017. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240628163134/anx_163134_de.pdf.
2. Sanofi-Aventis Deutschland. Project Report - Epidemiology - Dupilumab as add-on maintenance therapy in adults with chronic obstructive pulmonary disease: longitudinal, retrospective cohort study design on a health claims research database. Germany.
3. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und Versicherte –Informationen rund um Mitglieder und Versicherte der GKV [online]. 2019. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.
4. Ajithkumar CS. Peripheral blood eosinophilia in COPD: prevalence and clinical characteristics. 2018; 7(2): 223-228.
5. Casanova C, Celli BR, de-Torres JP et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD. Eur Respir J 2017; 50(5): 1701162. <https://doi.org/10.1183/13993003.01162-2017>.
6. Halpin DMG, Jong HJI, Carter V et al. Distribution, Temporal Stability and Appropriateness of Therapy of Patients With COPD in the UK in Relation to GOLD 2019. EClinicalMedicine 2019; 14: 32-41. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.07.003>.
7. Oshagbemi OA, Burden AM, Braeken DCW et al. Stability of Blood Eosinophils in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and in Control Subjects, and the Impact of Sex, Age, Smoking, and Baseline Counts. Am J Respir Crit Care Med 2017; 195(10): 1402-1404. <https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0009LE>.
8. Oshagbemi OA, Franssen FME, van Kraaij S et al. Blood Eosinophil Counts, Withdrawal of Inhaled Corticosteroids and Risk of COPD Exacerbations and Mortality in the Clinical Practice Research Datalink (CPRD). COPD 2019; 16(2): 152-159. <https://doi.org/10.1080/15412555.2019.1608172>.
9. Prins HJ, Duijkers R, Lutter R et al. Blood eosinophilia as a marker of early and late treatment failure in severe acute exacerbations of COPD. Respir Med 2017; 131: 118-124. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.07.064>.

10. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P et al. Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(9): 965-974.
11. Yun JH, Lamb A, Chase R et al. Blood eosinophil thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(6): 2037-2047.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.04.010>.
12. Marshall DC, Al Omari O, Goodall R et al. Trends in prevalence, mortality, and disability-adjusted life-years relating to chronic obstructive pulmonary disease in Europe: an observational study of the global burden of disease database, 2001-2019. *BMC Pulm Med* 2022; 22(1): 289.
13. Gesundheitsatlas Deutschland des Wissenschaftlichen Instituts der AOK. Atemwegserkrankung COPD [online]. 2021. URL: <https://www.gesundheitsatlas-deutschland.de/erkrankung/copd?activeValueType=praevalence&activeLayerType=state>.
14. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie COPD; Teilpublikation der Langfassung; 2. Auflage, Version 1 [online]. 2021 [Zugriff: 30.09.2024]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/copd/pdf/copd-2aufl-vers1.pdf>.
15. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2024 report) [online]. 2024. URL: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2024/02/GOLD-2024_v1.2-11Jan24_WMV.pdf.
16. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie Asthma; Langfassung; Version 5.0 [online]. 2024 [Zugriff: 09:10:2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-002l_S3_Asthma_2024-08.pdf.
17. AstraZeneca. Fachinformation Daxas 500 Mikrogramm Filmtabletten; Stand: November 2023 [online]. 2010. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
18. GlaxoSmithKline. Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (Trelegy Ellipta / Elebrato Ellipta); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2018 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/413/#dossier>.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (mit LABA + LAMA vorbehandelte COPD) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-79_fluticasonfuroat-umeclidinium-vilanterol_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

20. GlaxoSmithKline. Fachinformation ANORO ELLIPTA 55 Mikrogramm/22 Mikrogramm; Stand: November 2023 [online]. 2014. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

21. GlaxoSmithKline Trading Services. Fachinformation Elebrato Ellipta; Stand: August 2023 [online]. 2017. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/d0564452-e4c3-4dd9-9648-63afef9e6fa5.pdf>.

22. Heumann Pharma. Fachinformation Roflumilast Heumann 250 Mikrogramm Tabletten; Stand: Februar 2023 [online]. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de/>.