

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)
Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: COPD)

Vom 6. Februar 2025

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dupilumab (Dupixent) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	14
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	15
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	16
2.4	Therapiekosten	16
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	27
3.	Bürokratiekostenermittlung	31
4.	Verfahrensablauf	31

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Dupilumab (Dupixent) wurde am 1. Dezember 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 28. Juni 2024 hat Dupilumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 25. Juli 2024, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Dupilumab mit dem neuen Anwendungsgebiet „Dupixent ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), die trotz einer

Kombinationstherapie aus einem inhalativen Corticosteroid (ICS), einem langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) und einem langwirksamen Muskarinantagonisten (LAMA) oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist.“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Dupilumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dupilumab (Dupixent) gemäß Fachinformation

Dupixent ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die trotz einer Kombinationstherapie aus einem inhalativen Corticosteroid (ICS), einem langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) und einem langwirksamen Muskarinantagonisten (LAMA) oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 06.02.2025):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist, mit einem Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- LABA und LAMA und ggf. ICS

b) Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist, mit einem Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

zu 1. Bezogen auf das Anwendungsgebiet stehen zur Behandlung der COPD verschiedene Wirkstoffe der unterschiedlichen Wirkstoffklassen zur Verfügung:

- Selektive Beta-2-Sympathomimetika: Fenoterol, Formoterol, Indacaterol, Olodaterol, Salbutamol, Salmeterol, Vilanterol
- Anticholinergika: Acclidiniumbromid, Glycopyrroniumbromid, Ipratropiumbromid, Tiotropiumbromid, Umeclidiniumbromid
- Corticosteroide: Beclometason, Budesonid, Fluticason, Methylprednisolon, Prednisolon, Prednison, Triamcinolon
- Xanthine: Aminophyllin, Theophyllin
- Phosphodiesterase-Inhibitoren: Roflumilast

Für unterschiedliche Wirkstoffkombinationen aus langwirksamen selektiven Beta-2-Sympathomimetika (LABA), langwirksamen Anticholinergika (LAMA) sowie inhalativen Corticosteroiden (ICS) stehen verschiedene Kombinationspräparate zur Verfügung. Zudem sind nicht alle Einzelwirkstoffe in einem Monopräparat, sondern nur in einem fixen Kombinationspräparat verfügbar. Die Zulassungen der Arzneimittel sind zu beachten.

zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Indacaterol/Glycopyrronium (Beschluss vom 8. Mai 2014)
- Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V und Anlage IX - Festbetragsgruppenbildung Beta2-Sympathomimetika, inhalativ oral, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35a Absatz 3 in Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V: Olodaterol (Beschluss vom 17. Juli 2014)
- Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Umeclidinium/ Vilanterol (Beschluss vom 8. Januar 2015)
- Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Acclidiniumbromid/Formoterol (Beschluss vom 16. Juli 2015)

- Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Tiotropium/Olodaterol (Beschluss vom 4. Februar 2016)
- Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Aclidiniumbromid (Beschluss vom 7. April 2016)
- Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Umeclidinium (Beschluss vom 21. Juli 2016)
- Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Fluticason/Umeclidinium/Vilanterol (Beschluss vom 16. August 2018)
- Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Fluticason/Umeclidinium/Vilanterol (Beschluss vom 2. Mai 2019)

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Auf Basis der vorhandenen Evidenz empfiehlt die Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) COPD von 2021 Roflumilast als letzte Eskalationsstufe zu einer Triple-Therapie (LAMA/LABA/ICS), wenn wegen erhöhter Exazerbationsgefahr weiterhin Handlungsbedarf besteht. Wenn ICS-Kontraindikationen bestehen, sei auch Roflumilast statt ICS eine Option als Add-on zu einer LAMA/LABA-Kombination.

Auch die Leitlinie „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)“ von 2023 empfiehlt für Patientinnen und Patienten, die mit LABA+LAMA+ICS behandelt werden und immer noch Exazerbationen aufweisen, eine Eskalation mit Roflumilast als Option für Patientinnen und Patienten mit einer FEV₁ < 50 % und chronischer Bronchitis in Betracht zu ziehen, insbesondere wenn sie im letzten Jahr mindestens einen Krankenhausaufenthalt wegen einer Exazerbation erlitten haben.

Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), unterstützt durch die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), verweist in ihrer schriftlichen Beteiligung ebenfalls darauf, dass der Behandlungsstandard für COPD-Patientinnen und -Patienten, die trotz Dreifach- oder Zweifachtherapie (sofern inhalative Kortikosteroide kontraindiziert sind) nicht ausreichend kontrolliert sind, die zusätzliche Gabe von Roflumilast sei („bei Patientinnen und Patienten, die trotz Therapie wiederholt exazerbieren, dem „chronische Bronchitis“-Phänotyp zuzuordnen sind und eine FEV₁ < 50 % haben“). Für Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist, mit einem Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll, wird daher eine Therapie mit LABA und LAMA und ggf. ICS als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist, mit einem Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll, wird eine Therapie aus LABA und LAMA und ggf. ICS und Roflumilast, sofern die für die Anwendung von Roflumilast notwendigen Kriterien erfüllt sind, als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie einer COPD, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Patientengruppe b umfasst auch Patientinnen und Patienten, die bereits eine Dreifachtherapie aus LAMA/LABA/ICS oder eine Zweifachtherapie aus LAMA/LABA, falls ICS nicht angebracht ist, erhalten, aber die Kriterien (gemäß Zulassung) für die zusätzliche Anwendung von Roflumilast nicht erfüllen. Für diesen Teil der Patientinnen und Patienten sollte begründet dargelegt werden, dass eine Therapieeskalation entsprechend der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht infrage kommt. 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 Patienten mit schwerer COPD (FEV₁ nach Anwendung eines Bronchodilatators weniger als 50 % vom Soll) und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit, begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie" (Fachinformation Roflumilast ELPEN, Februar 2022).

Beide Patientengruppen umfassen auch Patientinnen und Patienten, die bereits eine Dreifachtherapie oder eine Zweifachtherapie, falls ICS nicht angebracht ist, erhalten und weiterhin Symptome aufweisen. Für diese Patientinnen und Patienten sind Maßnahmen, die insbesondere auf das Symptom der häufigen Exazerbation einwirken, wie beispielsweise Acetylcystein-Gaben und Kochsalzlösung-Inhalationen, durchzuführen.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde ursprünglich wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dupilumab als Add-on-Erhaltungstherapie:

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat jedoch für die Nutzenbewertung nur Ergebnisse der Teilpopulationen der Studien BOREAS und NOTUS vorgelegt, die jeweils Patientinnen und Patienten mit einem Post-BD-FEV₁ \geq 50 % vom Soll zu Studienbeginn einschließen. Für diese Teilpopulation sind die Kriterien zur Anwendung von Roflumilast nicht erfüllt. Im vorliegenden Beschluss wird die vom zugelassenen Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation daher in zwei Patientengruppen unterteilt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dupilumab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist, mit einem Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- LABA und LAMA und ggf. ICS

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dupilumab als Add-on-Erhaltungstherapie gegenüber LABA und LAMA und ggf. ICS:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus den Studien BOREAS und NOTUS vor, zwei doppelblinde randomisierte kontrollierte Studien zum Vergleich von Dupilumab mit Placebo. Eingeschlossen wurden 939 erwachsene Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 40 bis ≤ 80 Jahre (BOREAS) bzw. 935 erwachsene Patientinnen und Patienten im Alter ≥ 40 bis ≤ 85 Jahre (NOTUS) mit mittelschwerer bis schwerer COPD (Verhältnis forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde [FEV₁]/forcierte Vitalkapazität [FVC] < 0,70; 30 % < FEV₁ ≤ 70 % vom Soll, jeweils post Bronchodilatator (post-BD); Medical Research Council [MRC] Dyspnea Scale Grad ≥ 2) und mit Zeichen und Symptomen einer chronischen Bronchitis (chronischer produktiver Husten) während 3 Monaten im Jahr vor Studienbeginn. 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. Darüber hinaus mussten die Patientinnen und Patienten während der Screeningphase mindestens einmalig eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen, definiert als ≥ 300 Zellen/µl im Blut, aufweisen.

Die Studie BOREAS wurde im Zeitraum Mai 2019 bis Mai 2023 und die Studie NOTUS im Zeitraum Juli 2020 bis Mai 2024 an jeweils circa 300 Zentren weltweit (inklusive Europa und Deutschland) durchgeführt.

Für die Studie BOREAS werden in der Nutzenbewertung für alle Endpunkte die Ergebnisse der finalen Analyse betrachtet. Die Ergebnisse der finalen Analyse liegen für die Studie NOTUS noch nicht vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für alle Endpunkte die Ergebnisse der Interimsanalyse (Datenschnitt 29. September 2023) herangezogen. Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse hatten im Dupilumab-Arm 76,5 % und im Placebo-Arm 80,1 % der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation die 52 Wochen Behandlungsphase abgeschlossen (inklusive Patientinnen und Patienten, die die Behandlung vorher abgebrochen haben).

In den Studien BOREAS und NOTUS erhielten fast alle Patientinnen und Patienten eine Triple-Therapie aus LABA + LAMA + ICS. Die Anwendung von Phosphodiesterase-4(PDE-4)-Hemmern wie Roflumilast war gemäß Einschlusskriterien nur erlaubt, wenn diese bereits > 6 Monate vor Screening als stabile Behandlung erfolgte. Dies betraf 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 pharmazeutische Unternehmer hat daher für die Nutzenbewertung nur die

Ergebnisse der Teilpopulationen der Studien BOREAS und NOTUS vorgelegt, die jeweils Patientinnen und Patienten mit einem Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll zu Studienbeginn einschließen. Für diese Teilpopulation sind die Kriterien zur Anwendung von Roflumilast nicht erfüllt.

Eignung der Studienpopulation

Für die Teilpopulation lagen im Dossier keine Daten vor, die zeigen, ob ggf. weitere Optionen einer Therapieescalation zu Studienbeginn und im Studienverlauf bestanden hätten oder ob die Gabe der jeweiligen Medikamente gemäß Fachinformation erfolgte. Eine Dosisanpassung der Erhaltungstherapie war in den Studien erst nach einer schweren oder zwei mittelschweren COPD-Exazerbationen erlaubt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seiner Stellungnahme zum einen post hoc Analysen vor, die den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll mindestens 6 Wochen nach einer mittelschweren oder schweren Exazerbation auswerten. Dies soll laut pharmazeutischem Unternehmer in einer ersten Annäherung den Anteil der Patientinnen und Patienten bestimmen, die im Studienverlauf ggf. für eine Behandlung mit Roflumilast infrage gekommen wäre. Auf Basis dieser Auswertung weist in der Teilpopulation Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % der Studien BOREAS und NOTUS kein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten infolge einer Exazerbation einen Post BD-FEV₁ < 50 % auf.

Der pharmazeutische Unternehmer hat darüber hinaus mit seiner Stellungnahme und im Nachgang der mündlichen Anhörung Dosierungsinformationen für ICS, sowie für LABA und LAMA, nachgereicht. Gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers liegt der Anteil an Patientinnen und Patienten, die in der relevanten Teilpopulation eine zulassungskonforme Behandlung der Begleitmedikation erhalten haben, über beide Studien hinweg bei 82,6 %. Eine Überprüfung einzelner Wirkstoffe zeigt, dass diese teilweise inkorrekt als zulassungskonform bei COPD bewertet wurden. Insgesamt verbleibt daher eine Unsicherheit bezüglich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die keine zulassungskonforme Begleittherapie der COPD erhalten haben. Anhand der nachgereichten Dosierungsinformationen zeigt sich zudem, dass für häufig eingesetzte ICS-Wirkstoffe wie beispielsweise Budesonid und Fluticasonpropionat unterschiedliche Dosen verabreicht wurden. Im Stellungnahmeverfahren hat die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) darauf hingewiesen, dass eine transparente Dokumentation der Gründe für bzw. gegen eine Dosisescalation in den Studien NOTUS und BOREAS wünschenswert gewesen wäre. Es sei auch unklar, ob in den Studien die Inhalationstechnik leitliniengerecht geprüft bzw. ggf. optimiert wurde. Zudem werde bei einer Hochdosis-ICS-Therapie in Leitlinien die Prüfung einer Deeskalation unter bestimmten Umständen empfohlen. Die AkdÄ und die Fachgesellschaften verweisen im Stellungnahmeverfahren darauf, dass die vorliegende Evidenz keinen Vorteil einer höheren ICS-Dosierung (oder LAMA-, LABA-Dosierung) begründe, entsprechend empfehlen die Leitlinien bei unzureichender Symptomkontrolle keine Dosisescalation der vorbestehenden LAMA-, LABA- oder ICS-Therapie.

Für die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation im Vergleichsarm der Studien war die Möglichkeit einer Therapieescalation gemäß Studienprotokoll eingeschränkt und die Prüfung einer Deeskalation einer bestehenden ICS-Therapie nicht vorgesehen. Anhand der Angaben in den Leitlinien und der klinischen Sachverständigen wird jedoch davon ausgegangen, dass eine Therapieescalation im Sinne einer Dosiserhöhung von ICS für die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation der Studien BOREAS und NOTUS nicht regelhaft empfohlen oder im klinischen Alltag angewendet wird. Die Prüfung einer Deeskalation sollte gemäß Leitlinien-Empfehlungen zudem nur beim Auftreten von erheblichen Nebenwirkungen (u.a. Pneumonie) in Betracht gezogen werden.

Unter Berücksichtigung der Aussagen der klinischen Sachverständigen und der Angaben in den nachgereichten Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers wird für die vorliegende Patientengruppe daher von einer weitestgehend adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgegangen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Exazerbationen (adjudiziert)

In den Studien BOREAS und NOTUS wurden Exazerbationen durch den Prüfarzt bzw. die Prüfarztin dokumentiert und über ein externes Adjudizierungs-Komitee bestätigt und wie folgt definiert: „Ein akutes Ereignis einer Verschlechterung der respiratorischen Symptome über die normale Tages-Variation hinaus, die zu einer Veränderung der Medikation führt. Dies beinhaltet üblicherweise eine akute Veränderung in einem oder mehreren der folgenden kardinalen Symptome: i) Zunahme des Hustens (Häufigkeit und Schweregrad), ii) Zunahme der Sputumproduktion im Volumen und / oder Veränderung in der Art des Sputums und iii) Zunahme der Dyspnoe“. Die Exazerbationen wurden gemäß Studienprotokoll in mittelschwere Exazerbationen (Exazerbationen, die eine Behandlung entweder mit systemischen Kortikosteroiden (intramuskulär, intravenös oder oral) und / oder Antibiotika erforderten) und schwere Exazerbationen (Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Überwachung für 24 Stunden auf einer Intensivstation erforderten oder zum Tode führten) eingeteilt.

Im Beschluss wird der Endpunkt mittelschwere oder schwere Exazerbationen bzw. schwere Exazerbationen als jährliche Exazerbationsrate (52 Wochen) und ergänzend als Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Exazerbation dargestellt. Sowohl für den Endpunkt mittelschwere oder schwere Exazerbationen als auch für den Endpunkt schwere Exazerbationen zeigt sich jeweils in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab im Vergleich zu Placebo.

Exacerbations of chronic pulmonary disease tool (EXACT)

Exazerbationen wurden in den Studien BOREAS und NOTUS auch über den Fragebogen EXACT erhoben. Der Fragebogen erfasst in einem täglichen Tagebuch anhand von 14 Fragen respiratorische Symptome zur Atemlosigkeit, Husten und Auswurf sowie zu Brustsymptomen (11 Fragen) und darüber hinaus anhand von 3 Fragen Schlaflosigkeit, Müdigkeit / Schwäche und den psychologischen Status (besorgt / verängstigt wegen Lungenproblemen). Der EXACT wurde unter Patienteneinbindung zur Erfassung von Exazerbationen konzipiert, definiert als ein Anstieg im EXACT-Gesamt-Score gegenüber Baseline um 12 Punkte über 2 Tage bzw. um 9 Punkte über 3 Tage (Wertebereich der Skala 0 bis 100). Die Definition beruht auf Beobachtungen, dass die Variabilität bei einer medizinisch behandelten Exazerbation bei 9 bis 12 Punkten liege². Inwieweit mit den definierten Kriterien tatsächlich eine spürbare Verschlechterung erfasst wird, ist jedoch nicht hinreichend sicher. Diese Punktwerte liegen

² Leidy NK, Murray LT, Jones P, Sethi S. Performance of the EXAcerbations of chronic pulmonary disease tool patient-reported outcome measure in three clinical trials of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Am Thorac Soc 2014; 11(3): 316-325.

unterhalb der Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite. Eine Intensivierung der COPD-Therapie bildet der EXACT zudem nicht ab. Insgesamt liegen keine ausreichenden Informationen vor, die zeigen, dass der Auswertungsalgorithmus des EXACT Exazerbationen abbildet. Die Ergebnisse des EXACT werden daher nicht berücksichtigt.

Respiratorische Symptome (E-RS:COPD)

Die 11 Fragen des EXACT zu respiratorischen Symptomen bilden ein eigenständiges Instrument (E-RS:COPD), das Veränderungen der respiratorischen Symptomatik misst. Der E-RS wird in der vorliegenden Nutzenbewertung zur Messung der respiratorischen Symptome (Verbesserung [Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite] zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn) herangezogen. Für den Endpunkt respiratorische Symptomatik, gemessen anhand des Gesamtscores des E-RS:COPD, liegt Heterogenität zwischen den Ergebnissen aus den Studien BOREAS und NOTUS ($p = 0,049$) vor. Da ausschließlich bei diesem Endpunkt heterogene Ergebnisse vorliegen, wird die Annahme eines Modells mit festem Effekt insgesamt beibehalten und auch das Ergebnis der entsprechenden metaanalytischen Zusammenfassung für die Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt respiratorische Symptomatik herangezogen.

In der Metaanalyse (wie auch in den Einzelstudien) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen anhand der EQ-5D VAS, zeigt sich in der Studie NOTUS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Studie BOREAS liegen keine Daten vor.

Lebensqualität

St. Georges Respiratory Questionnaire (SGRQ)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des SGRQ erhoben. Der SGRQ beinhaltet die Domänen Symptome, Aktivität und Alltagsbelastung. Eine Reduktion des Scores bedeutet eine Verbesserung. Für den Endpunkt liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal Eosinophile im Blut zu Baseline vor. In der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit < 300 Zellen/ μl zu Baseline zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit ≥ 300 Zellen/ μl zu Baseline zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab. Die Effektmodifikation für dieses Subgruppenmerkmal zeigt sich jedoch lediglich in dem vorliegenden Endpunkt.

Für den Endpunkt SGRQ, gemessen anhand des Gesamtscore des SGRQ, zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab im Vergleich zu Placebo.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Für die Endpunkte Augenerkrankungen (SOC, UEs) und Pneumonie (PT, UEs) liegen keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Für den Endpunkt Kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Dupilumab als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichneten COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist, mit einem Post-BD-FEV₁ \geq 50 % vom Soll, liegen Ergebnisse der beiden RCT-Studien BOREAS und NOTUS zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Therapie aus LABA und LAMA und ggf. ICS vor.

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt mittelschwere oder schwere Exazerbationen und für den Endpunkt schwere Exazerbationen zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Dupilumab im Vergleich zu Placebo. Der Krankheitsverlauf der COPD ist durch eine progrediente Verschlechterung der Lungenfunktion und eine zunehmende Beeinträchtigung des Befindens gekennzeichnet, insbesondere auch hervorgerufen durch rezidivierende Exazerbationen. Insgesamt traten jedoch nur wenige schwere Exazerbationen auf (in der Studie BOREAS bei 2,1% bzw. 4,3% und in der Studie NOTUS bei 1,8% bzw. 4,7% der Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Kontrollarm). Im Ergebnis zeigt sich für die Reduktion der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren Exazerbationen nur ein absoluter Unterschied von 2,2 % bzw. 2,9 %. Da es sich bei den innerhalb der Studien aufgetretenen Exazerbationen bei dem weit überwiegenden Anteil um mittelschwere – und nicht schwere – Exazerbationen handelt, wird der gezeigte Vorteil als moderate Verbesserung gewertet.

Für den Endpunkt Respiratorische Symptome, gemessen anhand des E-RS:COPD, und für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen anhand der EQ-5D VAS, zeigen sich in der Metaanalyse (E-RS:COPD) bzw. in der Studie NOTUS (Gesundheitszustand) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Lebensqualität zeigt sich für den Endpunkt SGRQ in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil von Dupilumab im Vergleich zu Placebo. Ein signifikanter Unterschied zeigt sich auf Einzelstudienoberfläche nur in der Studie BOREAS, der absolute

Unterschied bezüglich der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung der Lebensqualität beträgt 8,2%. Der Vorteil wird daher als moderat gewertet.

In der Kategorie der Nebenwirkungen ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtbewertung wird daher für Dupilumab als Add-on-Erhaltungstherapie ein geringer Zusatznutzen für die vorliegende Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit einem Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll gegenüber einer Erhaltungstherapie aus LABA und LAMA und ggf. ICS festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf einer Metaanalyse von zwei randomisierten, doppelblinden, Placebo kontrollierten Phase-III-Studien (BOREAS und NOTUS). Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für die Endpunkte Gesamtmortalität, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) und Abbruch wegen UEs für die Studien BOREAS und NOTUS als niedrig bewertet.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (nur in der Studie NOTUS im Studienverlauf erhoben) sowie für den Endpunkt respiratorische Symptome (E-RS:COPD) wird das Verzerrungspotenzial aufgrund eines hohen Anteils an Patientinnen und Patienten, die aufgrund fehlender Werte als Non-Responder gewertet wurden, als hoch bewertet. Für den Endpunkt SUEs wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet, da ein unbekannter Anteil an Patientinnen und Patienten mit UEs bis zu 98 Tage nach Absetzen von Dupilumab in den vorliegenden UE Auswertungen eingeht. Darüber hinaus geht in den Endpunkt SUEs ein unbekannter Anteil erkrankungsbezogener Ereignisse (Exazerbationen, die gleichzeitig als SUE eingestuft wurden) in die Analysen ein.

Das hohe Verzerrungspotenzial für die genannten Endpunkte führt zu Unsicherheiten in der Aussagesicherheit der Ergebnisse. Unsicherheiten bestehen zudem bei den Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die keine zulassungskonforme Begleittherapie der COPD erhielten. Unter Berücksichtigung des Vorliegens einer Metaanalyse zweier RCT-Studien wird die Aussagesicherheit jedoch insgesamt als Hinweis eingestuft.

- b) Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist, mit einem Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dupilumab als Add-on-Erhaltungstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Begründung:

In der vorliegenden Nutzenbewertung können basierend auf den vorgelegten Daten nur Aussagen zu denjenigen Patientinnen und Patienten der Studien BOREAS und NOTUS getroffen werden, die einen Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll aufweisen. Für Patientinnen und Patienten mit einem Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll liegen keine Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Dupilumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Dupixent ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichneten chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die trotz einer Kombinationstherapie aus einem inhalativen Corticosteroid (ICS), einem langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) und einem langwirksamen Muskarinantagonisten (LAMA) oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist.“ In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichneten COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist, mit einem Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll
- b) Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichneten COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist, mit einem Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll

Patientenpopulation a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Therapie aus LABA und LAMA und ggf. ICS bestimmt. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus den beiden randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien BOREAS und NOTUS zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Therapie aus LABA und LAMA und ggf. ICS vor.

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt mittelschwere oder schwere Exazerbationen und für den Endpunkt schwere Exazerbationen zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Dupilumab im Vergleich zu Placebo. Insgesamt traten jedoch nur sehr wenige schwere Exazerbationen auf, bei dem weit überwiegenden Anteil handelt es sich um mittelschwere Exazerbationen. Zudem zeigt sich für die Reduktion der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren Exazerbationen im Ergebnis nur ein absoluter Unterschied von 2,2 % bzw. 2,9 %. Der gezeigte Vorteil wird daher als moderate Verbesserung gewertet.

Für den Endpunkt Respiratorische Symptome, gemessen anhand des E-RS:COPD, und für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen anhand der EQ-5D VAS, zeigen sich in der Metaanalyse (E-RS:COPD) bzw. in der Studie NOTUS (Gesundheitszustand) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie Lebensqualität zeigt sich für den Endpunkt SGRQ in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil von Dupilumab im Vergleich zu Placebo. Der Vorteil wird unter Berücksichtigung der Größe des Unterschieds als moderat gewertet. In der Kategorie der Nebenwirkungen ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtbewertung wird für Dupilumab als Add-on-Erhaltungstherapie ein geringer Zusatznutzen gegenüber einer Erhaltungstherapie aus LABA und LAMA und ggf. ICS festgestellt.

Unsicherheiten ergeben sich bei den Endpunkten Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), respiratorische Symptome (E-RS:COPD) und bei SUEs, aufgrund eines hohen Anteils an fehlenden Werten bzw. eines unbekanntem Anteils an Werten, die nach Absetzen Dupilumabs eingegangen sind oder erkrankungsbezogene Ereignisse enthalten, sowie bei den Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die keine zulassungskonforme Begleittherapie der COPD erhielten. Unter Berücksichtigung des Vorliegens einer Metaanalyse zweier RCT-Studien wird die Aussagesicherheit jedoch insgesamt als Hinweis eingestuft.

Patientenpopulation b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Therapie aus LABA und LAMA und ggf. ICS und Roflumilast, sofern die für die Anwendung von Roflumilast notwendigen Kriterien erfüllt sind, bestimmt. Für die Patientenpopulation b) hat der pharmazeutische Unternehmer keine Daten zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die angegebenen Patientenzahlen des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Stellungnahmeverfahren zugrunde gelegt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzte Patientenzahl ist insgesamt mit Unsicherheit behaftet und wird tendenziell als unterschätzt eingestuft. Der Grund hierfür ist insbesondere ein fehlerhafter Bezug des Anteilswertes von 2,93 % für diejenigen Patientinnen und Patienten, die trotz einer Therapie aus ICS + LABA + LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Therapie aus LABA + LAMA, Exazerbationen aufweisen. Darüber hinaus wurde eine Einschränkung der Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten mit einem Schweregrad ≥ 2 durchgeführt, die sich nicht aus dem Anwendungsgebiet von Dupilumab ergibt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Dupixent (Wirkstoff: Dupilumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. Oktober 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Dupilumab sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit COPD erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2025).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, zum Beispiel aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Da die inhalativen Corticosteroide (ICS) und die lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA) einer Festbetragsgruppe zugeordnet sind, wird bei der Herleitung der Kosten beispielhaft jeweils ein Vertreter der Wirkstoffklasse dargestellt. Gleichfalls wird für die Fixkombinationen und die langwirkenden Anticholinergika (LAMA) beispielhaft ein Vertreter dargestellt.

Behandlungsdauer:

- a) Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist, mit einem Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
<i>Langwirkende Anticholinergika (LAMA)</i>				
Tiotropium	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>				
Formoterol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS)</i>				
Fluticason	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
<i>LAMA + LABA Fixkombination</i>				
Umeclidinium I Vilanterol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>LAMA + LABA + ICS Fixkombination</i>				
Beclometason I Formoterol I Glycopyrronium	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
LABA und LAMA und ggf. ICS				
<i>Langwirkende Anticholinergika (LAMA)</i>				
Tiotropium	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>				
Formoterol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS)</i>				
Fluticason	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
<i>LAMA + LABA Fixkombination</i>				
Umeclidinium I Vilanterol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>LAMA + LABA + ICS Fixkombination</i>				
Beclometason I Formoterol I Glycopyrronium	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Langwirkende Anticholinergika (LAMA)</i>				
Tiotropium	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>				
Formoterol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS)</i>				
Fluticason	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
<i>LAMA + LABA Fixkombination</i>				
Umeclidinium I Vilanterol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>LAMA + LABA + ICS Fixkombination</i>				
Beclometason I Formoterol I Glycopyrronium	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0

- b) Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist, mit einem Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Dupilumab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
<i>Langwirkende Anticholinergika (LAMA)</i>				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Tiotropium	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>				
Formoterol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS)</i>				
Fluticason	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
<i>LAMA + LABA Fixkombination</i>				
Umeclidinium I Vilanterol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>LAMA + LABA + ICS Fixkombination</i>				
Beclometason I Formoterol I Glycopyrronium	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
LABA und LAMA und ggf. ICS und Roflumilast				
<i>Langwirkende Anticholinergika (LAMA)</i>				
Tiotropium	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>				
Formoterol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS)</i>				
Fluticason	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
<i>LAMA + LABA Fixkombination</i>				
Umeclidinium I Vilanterol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>LAMA + LABA + ICS Fixkombination</i>				
Beclometason I Formoterol I Glycopyrronium	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>Roflumilast</i>				
Roflumilast	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Langwirkende Anticholinergika (LAMA)</i>				
Tiotropium	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>				
Formoterol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS)</i>				
Fluticason	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
<i>LAMA + LABA Fixkombination</i>				
Umeclidinium I Vilanterol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<i>LAMA + LABA + ICS Fixkombination</i>				
Beclometason I Formoterol I Glycopyrronium	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0

Verbrauch:

- a) Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist, mit einem Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll



Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchs- chnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dupilumab	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	26,1	26,1 x 300 mg
<i>Langwirkende Anticholinergika (LAMA)</i>					
Tiotropium	2,5 µg	5 µg	2 x 2,5 µg	365,0	730 x 2,5 µg
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>					
Formoterol	12 µg	24 µg	2 x 12 µg	365,0	730 x 12 µg
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS)</i>					
Fluticason	500 µg	1000 µg	2 x 500 µg	365,0	730 x 500 µg
<i>LAMA + LABA Fixkombination</i>					
Umeclidinium I Vilanterol	55µg / 22 µg	55 µg / 22 µg	1 x 55 µg / 22 µg	365,0	365 x 55 µg / 22 µg
<i>LAMA + LABA + ICS Fixkombination</i>					
Beclometason I Formoterol I Glycopyrronium	88 µg / 5 µg/ 9 µg	176 µg / 10 µg / 18 µg	2 x 88 µg / 5 µg / 9 µg	365,0	730 x 88 µg / 5 µg / 9 µg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
LABA und LAMA und ggf. ICS					
<i>Langwirkende Anticholinergika (LAMA)</i>					
Tiotropium	2,5 µg	5 µg	2 x 2,5 µg	365,0	730 x 2,5 µg
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>					
Formoterol	12 µg	24 µg	2 x 12 µg	365,0	730 x 12 µg
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS)</i>					
Fluticason	500 µg	1000 µg	2 x 500 µg	365,0	730 x 500 µg
<i>LAMA + LABA Fixkombination</i>					
Umeclidinium I Vilanterol	55 µg / 22 µg	55 µg / 22 µg	1 x 55 µg / 22 µg	365,0	365 x 55 µg / 22 µg
<i>LAMA + LABA + ICS Fixkombination</i>					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Beclometason I Formoterol I Glycopyrronium	88 µg / 5 µg/ 9 µg	176 µg / 10 µg / 18 µg	2 x 88 µg / 5 µg / 9 µg	365,0	730 x 88 µg / 5 µg / 9 µg
<i>Langwirkende Anticholinergika (LAMA)</i>					
Tiotropium	2,5 µg	5 µg	2 x 2,5 µg	365,0	730 x 2,5 µg
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>					
Formoterol	12 µg	24 µg	2 x 12 µg	365,0	730 x 12 µg
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS)</i>					
Fluticason	500 µg	1000 µg	2 x 500 µg	365,0	730 x 500 µg
<i>LAMA + LABA Fixkombination</i>					
Umeclidinium I Vilanterol	55 µg / 22 µg	55 µg / 22 µg	1 x 55 µg / 22 µg	365,0	365 x 55 µg / 22 µg
<i>LAMA + LABA + ICS Fixkombination</i>					
Beclometason I Formoterol I Glycopyrronium	88 µg / 5 µg/ 9 µg	176 µg / 10 µg / 18 µg	2 x 88 µg / 5 µg / 9 µg	365,0	730 x 88 µg / 5 µg / 9 µg

- b) Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichneter COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist, mit einem Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>					
Dupilmuab	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	26,1	26,1 x 300 mg
<i>Langwirkende Anticholinergika (LAMA)</i>					
Tiotropium	2,5 µg	5 µg	2 x 2,5 µg	365,0	730 x 2,5 µg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>					
Formoterol	12 µg	24 µg	2 x 12 µg	365,0	730 x 12 µg
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS)</i>					
Fluticason	500 µg	1000 µg	2 x 500 µg	365,0	730 x 500 µg
<i>LAMA + LABA Fixkombination</i>					
Umeclidinium I Vilanterol	55µg / 22 µg	55 µg / 22 µg	1 x 55 µg / 22 µg	365,0	365 x 55 µg / 22 µg
<i>LAMA + LABA + ICS Fixkombination</i>					
Beclometason I Formoterol I Glycopyrronium	88 µg / 5 µg/ 9 µg	176 µg / 10 µg / 18 µg	2 x 88 µg / 5 µg / 9 µg	365,0	730 x 88 µg / 5 µg / 9 µg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
LABA und LAMA und ggf. ICS und Roflumilast					
<i>Langwirkende Anticholinergika (LAMA)</i>					
Tiotropium	2,5 µg	5 µg	2 x 2,5 µg	365,0	730 x 2,5 µg
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>					
Formoterol	12 µg	24 µg	2 x 12 µg	365,0	730 x 12 µg
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS)</i>					
Fluticason	500 µg	1000 µg	2 x 500 µg	365,0	730 x 500 µg
<i>LAMA + LABA Fixkombination</i>					
Umeclidinium I Vilanterol	55 µg / 22 µg	55 µg / 22 µg	1 x 55 µg / 22 µg	365,0	365 x 55 µg / 22 µg
<i>LAMA + LABA + ICS Fixkombination</i>					
Beclometason I Formoterol I Glycopyrronium	88 µg / 5 µg/ 9 µg	176 µg / 10 µg / 18 µg	2 x 88 µg / 5 µg / 9 µg	365,0	730 x 88 µg / 5 µg / 9 µg
<i>Roflumilast</i>					
Roflumilast	500 µg	500 µg	1 x 500 µg	365,0	365 x 500 µg
<i>Langwirkende Anticholinergika (LAMA)</i>					
Tiotropium	2,5 µg	5 µg	2 x 2,5 µg	365,0	730 x 2,5 µg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>					
Formoterol	12 µg	24 µg	2 x 12 µg	365,0	730 x 12 µg
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS)</i>					
Fluticason	500 µg	1000 µg	2 x 500 µg	365,0	730 x 500 µg
<i>LAMA + LABA Fixkombination</i>					
Umeclidinium I Vilanterol	55 µg / 22 µg	55 µg / 22 µg	1 x 55 µg / 22 µg	365,0	365 x 55 µg / 22 µg
<i>LAMA + LABA + ICS Fixkombination</i>					
Beclometason I Formoterol I Glycopyrronium	88 µg / 5 µg / 9 µg	176 µg / 10 µg / 18 µg	2 x 88 µg / 5 µg / 9 µg	365,0	730 x 88 µg / 5 µg / 9 µg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

- a) Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist, mit einem Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dupilumab 300 mg	6 ILO	3 908,39 €	2,00 €	219,92 €	3 686,47 €
<i>Langwirkende Anticholinergika (LAMA)</i>					
Tiotropium 2,5 µg	180 ED	197,86 €	2,00 €	10,33 €	185,53 €
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>					
Formoterol 12 µg ³	180 ED	84,00 €	2,00 €	5,75 €	76,25 €
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS)</i>					
Fluticason 500 µg ³	120 ED	45,55 €	2,00 €	2,71 €	40,84 €
<i>LAMA + LABA Fixkombination</i>					
Umeclidinium 55µg l Vilanterol 22 µg	30 ED	155,40 €	2,00 €	7,98 €	145,42 €
<i>LAMA + LABA + ICS Fixkombination</i>					
Beclometason 88 µg l Formoterol 5 µg l Glycopyrronium 9 µg	360 ED	268,52 €	2,00 €	14,24 €	252,28 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
LABA und LAMA und ggf. ICS					
<i>Langwirkende Anticholinergika (LAMA)</i>					
Tiotropium 2,5 µg	180 ED	197,86 €	2,00 €	10,33 €	185,53 €
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>					
Formoterol 12 µg ³	180 ED	84,00 €	2,00 €	5,75 €	76,25 €
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS)</i>					
Fluticason 500 µg ³	120 ED	45,55 €	2,00 €	2,71 €	40,84 €
<i>LAMA + LABA Fixkombination</i>					
Umeclidinium 55µg l Vilanterol 22 µg	30 ED	155,40 €	2,00 €	7,98 €	145,42 €
<i>LAMA + LABA + ICS Fixkombination</i>					
Beclometason 88 µg l Formoterol 5 µg l Glycopyrronium 9 µg	360 ED	268,52 €	2,00 €	14,24 €	252,28 €
Abkürzungen: ED = Einzeldosen; FTA = Filmtabletten; ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2025

³ Festbetrag

- b) Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete(r) COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist, mit einem Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dupilumab 300 mg	6 ILO	3 908,39 €	2,00 €	219,92 €	3 686,47 €
<i>Langwirkende Anticholinergika (LAMA)</i>					
Tiotropium 2,5 µg	180 ED	197,86 €	2,00 €	10,33 €	185,53 €
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>					
Formoterol 12 µg ⁴	180 ED	84,00 €	2,00 €	5,75 €	76,25 €
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS)</i>					
Fluticason 500 µg ³	120 ED	45,55 €	2,00 €	2,71 €	40,84 €
<i>LAMA + LABA Fixkombination</i>					
Umeclidinium 55µg l Vilanterol 22 µg	30 ED	155,40 €	2,00 €	7,98 €	145,42 €
<i>LAMA + LABA + ICS Fixkombination</i>					
Beclometason 88 µg l Formoterol 5 µg l Glycopyrronium 9 µg	360 ED	268,52 €	2,00 €	14,24 €	252,28 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
LABA und LAMA und ggf. ICS und Roflumilast					
<i>Langwirkende Anticholinergika (LAMA)</i>					
Tiotropium 2,5 µg	180 ED	197,86 €	2,00 €	10,33 €	185,53 €
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>					
Formoterol 12 µg ³	180 ED	84,00 €	2,00 €	5,75 €	76,25 €
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS)</i>					
Fluticason 500 µg ³	120 ED	45,55 €	2,00 €	2,71 €	40,84 €
<i>LAMA + LABA Fixkombination</i>					
Umeclidinium 55µg l Vilanterol 22 µg	30 ED	155,40 €	2,00 €	7,98 €	145,42 €
<i>LAMA + LABA + ICS Fixkombination</i>					
Beclometason 88 µg l Formoterol 5 µg l Glycopyrronium 9 µg	360 ED	268,52 €	2,00 €	14,24 €	252,28 €
<i>Roflumilast</i>					

⁴ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Roflumilast 500 µg ³	90 FTA	128,26 €	2,00 €	9,25 €	117,01 €
Abkürzungen: ED = Einzeldosen; FTA = Filmtabletten; ILO = Injektionslösung					

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und

ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene

Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a) Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete(r) COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist, mit einem Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Dupilumab (Dupixent); Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen; Stand: Juni 2024

- b) Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete(r) COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist, mit einem Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Dupilumab (Dupixent); Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen; Stand: Juni 2024

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Januar 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 25. Juli 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dupilumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 25. Juli 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Dupilumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Oktober 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Dezember 2024 statt.

Mit Schreiben vom 10. Dezember 2024 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 10. Januar 2025 übermittelt.

Am 18. Dezember 2024 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 1.1 vom 18. Dezember 2024 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 28. Oktober 2024. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. Januar 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Januar 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Dezember 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Dezember 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	18. Dezember 2024 15. Januar 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Januar 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Februar 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 6. Februar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken