



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Dupilumab (COPD)

Vom 6. Februar 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	33
4.	Verfahrensablauf	33
1.	Beschluss	35
2.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	49
B.	Bewertungsverfahren.....	50
1.	Bewertungsgrundlagen	50
2.	Bewertungsentscheidung	50
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	50
2.2	Nutzenbewertung	50
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	51
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	52
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	56
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	57
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	57
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	59
5.1	Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	59

5.2	Stellungnahme: Deutsche Atemwegsliga e.V.....	247
5.3	Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.	255
5.4	Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	263
5.5	Stellungnahme: Priv.-Doz. Dr. med. Christian Geßner	285
5.6	Stellungnahme: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	296
5.7	Stellungnahme: AstraZeneca GmbH.....	303
5.8	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	308
5.9	Stellungnahme: Prof. Dr. med. Karl-Christian Bergmann.....	315
D.	Anlagen	320
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	320
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	338

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 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.“ 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

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

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 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: Acidiniumbromid, 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: Aclidiniumbromid/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 $FEV_1 < 50\%$ 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 $FEV_1 < 50\%$ 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- $FEV_1 \geq 50\%$ 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- $FEV_1 < 50\%$ 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 Therapieescalation 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 Therapieescalation 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 (FEV_1 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- $FEV_1 \geq 50\%$ 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 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.

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.

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 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 \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 Einzelstudienbene 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 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.“ In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- 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
- 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

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/dupilumab-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 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	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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<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
<i>LAMA + LABA + ICS Fixkombination</i>				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
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(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	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>				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
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
<i>Roflumilast</i>				
Roflumilast	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>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
Zu bewertendes Arzneimittel					
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
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>					
Formoterol	12 µg	24 µg	2 x 12 µg	365,0	730 x 12 µg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<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
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>					
Formoterol	12 µg	24 µg	2 x 12 µg	365,0	730 x 12 µg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<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 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<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-Steuer: 1. Januar 2025

³ Festbetrag

- 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	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	360 ED	268,52 €	2,00 €	14,24 €	252,28 €

⁴ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Formoterol 5 µg Glycopyrronium 9 µg					
<i>Roflumilast</i>					
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 Zusammenfassende Dokumentation

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 Unternehmern. 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



Zusammenfassende Dokumentation

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. Dezember 2025 (BAnz AT 21.02.2025 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Dupilumab gemäß dem Beschluss vom 5. Oktober 2023 nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:

Dupilumab

Beschluss vom: 6. Februar 2025

In Kraft getreten am: 6. Februar 2025

BAnz AT TT. MM JJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. Juni 2024):

Dupilumab 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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. Februar 2025):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- c) 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

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

- d) 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

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁵

- 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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↑↑	Vorteil bei Exazerbationen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑↑	Vorteil bei der krankheitsspezifischen Lebensqualität
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studien BOREAS und NOTUS: Dupilumab versus Placebo

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig

Relevante Teilpopulation: Populationen mit Post-BD-FEV₁ (post Bronchodilatator forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde) ≥ 50 %

⁵ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-79) und dem Addendum (A24-118), sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Dupilumab		Placebo		Dupilumab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert ^a
Gesamtmortalität^b					
BOREAS	242	4 (1,7)	230	2 (0,9)	1,90 [0,35; 10,32] 0,456
NOTUS	217	4 (1,8)	236	3 (1,3)	1,45 [0,33; 6,43] 0,624
Gesamt ^c					1,64 [0,54; 4,97] 0,385
<p>a. RR, 95 %-KI und p-Wert aus logistischem Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariate; für die IPD-Meta-Analyse jeweils zusätzlich die Studie als Kovariate</p> <p>b. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.</p> <p>c. IPD-Metaanalyse</p>					

Morbidität

Endpunkt	Dupilumab		Placebo		Dupilumab vs. Placebo
	N	Jährliche Exazerbationsrate [95 %-KI] ^b	N	Jährliche Exazerbationsrate [95 %-KI] ^b	Ratenverhältnis [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
jährliche Exazerbationsrate (52 Wochen) - mittelschwere oder schwere Exazerbationen^{c, d}					
BOREAS	241	0,54 [0,39; 0,73]	231	0,78 [0,59; 1,03]	0,69 [0,51; 0,93] 0,014 0,24
NOTUS ^e	217	0,82 [0,56; 1,21]	236	1,35 [0,91; 2,02]	0,61 [0,43; 0,85] 0,004 0,53
Gesamt ^f					0,66 [0,53; 0,82] < 0,001
jährliche Exazerbationsrate (52 Wochen) - schwere Exazerbationen^{c, g}					
BOREAS	241	0,16 [0,09; 0,29]	231	0,17 [0,10; 0,30]	0,93 [0,57; 1,50] 0,754
NOTUS ^e	217	0,04	236	0,12	0,34

		[0,01; 0,12]		[0,05; 0,32]	[0,12; 0,97] 0,045 0,08
Gesamt ^f					0,44 [0,20; 0,99] 0,047
Endpunkt	Dupilumab		Placebo		Dupilumab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
Exazerbationen (<i>ergänzend dargestellt</i> , 52 Wochen) - mittelschwere oder schwere Exazerbationen ^{c, d}					
BOREAS	241	80 (33,2)	231	91 (39,4)	0,84 [0,66; 1,07] 0,167 ^h
NOTUS ^e	217	61 (28,1)	236	84 (35,6)	0,79 [0,60; 1,04] 0,094 ^h
Gesamt					0,82 [0,68; 0,98] 0,029 ⁱ
Exazerbationen (<i>ergänzend dargestellt</i> , 52 Wochen) - schwere Exazerbationen ^{c, g}					
BOREAS	241	5 (2,1)	231	10 (4,3)	0,48 [0,17; 1,38] 0,180 ^h
NOTUS ^e	217	4 (1,8)	236	11 (4,7)	0,40 [0,13; 1,22] 0,097 ^h
Gesamt					0,44 [0,20; 0,94] 0,035 ⁱ

- a. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- b. negativ binomiales Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu Baseline, Rauchstatus zum Screening, Schweregrad der Erkrankung zu Baseline und Anzahl der mittelschweren oder schweren Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Studieneintritt als Kovariate und log-transformierte Beobachtungsdauer als Offset-Variable; für IPD-Metaanalyse zusätzlich die Studie als Kovariate; Behandlungseffekt ermittelt anhand Delta-Methode
- c. Exazerbationen wurden von einem unabhängigen Komitee adjudiziert. Demnach war eine Exazerbation wie folgt definiert: 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
- d. Exazerbationen, die eine Behandlung entweder mit systemischen Kortikosteroiden (intramuskulär, intravenös oder oral) und / oder Antibiotika erforderten (mittelschwer) oder die eine Hospitalisierung oder Überwachung für 24 Stunden auf einer Intensivstation erforderten oder zum Tode führten (schwer)
- e. In der Studie NOTUS haben zum Zeitpunkt der Interimsanalyse noch nicht alle Patientinnen und Patienten die 52-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen (in der Gesamtpopulation 20 % der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen, Angaben für die Teilpopulation liegen nicht vor).
- f. IPD-Metaanalyse
- g. Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Überwachung für 24 Stunden auf einer Intensivstation erforderten oder zum Tode führten
- h. Berechnung des IQWiG: RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martín Andrés & Silva Mato, 1994)
- i. Berechnung des IQWiG: Metaanalyse mit festem Effekt (Verfahren nach Mantel und Haenszel)

Endpunkt	Dupilumab		Placebo		Dupilumab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert ^a
respiratorische Symptome (E-RS:COPD, Verbesserung zu Woche 52 ^b), Gesamtscore					
BOREAS	241	44 (18,3)	231	26 (11,3)	1,53 [0,98; 2,38] 0,061
NOTUS ^c	166	28 (16,9)	189	32 (16,9)	1,03 [0,66; 1,61] 0,882
Gesamt ^d					1,21 [0,89; 1,64] 0,215
respiratorische Symptome (E-RS:COPD, Verbesserung zu Woche 52 ^b), Atemlosigkeit					
BOREAS	241	56 (23,2)	231	31 (13,4)	1,58 [1,06; 2,36]
NOTUS ^c	166	35 (21,1)	189	39 (20,6)	1,04 [0,69; 1,55]
Gesamt ^d					1,29 [0,98; 1,68]
respiratorische Symptome (E-RS:COPD, Verbesserung zu Woche 52 ^b), Husten und Auswurf					
BOREAS	241	41 (17,0)	231	34 (14,7)	1,09 [0,72; 1,64]

NOTUS ^c	166	32 (19,3)	189	37 (19,6)	0,84 [0,56; 1,27]
Gesamt ^e					0,95 [0,71; 1,27]
respiratorische Symptome (E-RS:COPD, Verbesserung zu Woche 52 ^b), Brustsymptome					
BOREAS	241	43 (17,8)	231	31 (13,4)	1,17 [0,77; 1,78]
NOTUS ^c	166	28 (16,9)	189	34 (18,0)	0,92 [0,59; 1,43]
Gesamt ^d					0,99 [0,74; 1,34]
Gesundheitszustand (EQ 5D VAS, Verbesserung zu Woche 52 ^f)					
BOREAS	Endpunkt nur zu Randomisierung erhoben				
NOTUS ^c	166	50 (30,1)	189	35 (18,5)	1,32 [0,90; 1,95] 0,155
<p>a. RR, 95 %-KI und p-Wert aus logistischem Regressionsmodell mit Behandlung, Region, ICS-Dosis zu Baseline, Raucherstatus zum Screening sowie die korrespondierenden Baseline-Werte als Kovariaten; für die IPD-Meta-Analyse jeweils zusätzlich die Studie als Kovariate</p> <p>b. Eine Abnahme des Scores um ≥ 6 Punkte (Gesamtscore), $\geq 2,55$ Punkte (Atemlosigkeit), $\geq 1,65$ (Husten und Auswurf), $\geq 1,8$ Punkte (Brustsymptome) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich Gesamtscore: 0 bis 40, Atemlosigkeit: 0 bis 17, Husten und Auswurf: 0 bis 11, Brustsymptome: 0 bis 12). Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p>c. Es wurden nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die die 52 Wochen Behandlungsphase abgeschlossen haben oder diese abgeschlossen hätten, wenn sie die Behandlung nicht vorher abgebrochen hätten.</p> <p>d. In der vorliegenden Datensituation wird trotz statistisch signifikanter Heterogenität im Gesamtscore des E-RS:COPD ($p = 0,049$), sowie den Subskalen Atemlosigkeit ($p = 0,006$) und Brustsymptome ($p = 0,046$), der gemeinsame Effektschätzer dargestellt.</p> <p>e. IPD-Metaanalyse</p> <p>f. Eine Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der beiden Skalen: 0 bis 100). Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet.</p>					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Dupilumab		Placebo		Dupilumab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
SGRQ (Gesamtscore ^c , Verbesserung zu Woche 52 ^d)					
BOREAS	241	77 (32,0)	231	55 (23,8)	1,36 [1,03; 1,80] 0,029 22
NOTUS ^e	166	52	189	42	1,30

		(31,3)		(22,2)	[0,93; 1,80] 0,120
Gesamt ^f					1,34 [1,09; 1,65] 0,005
<p>a. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>b. RR, 95 %-KI und p-Wert aus logistischem Regressionsmodell mit Behandlung, Region, ICS-Dosis zu Baseline, Raucherstatus zum Screening sowie die korrespondierenden Baseline-Werte als Kovariaten; für die IPD-Meta-Analyse jeweils zusätzlich die Studie als Kovariate</p> <p>c. Für die Subskalen Symptome, Aktivität, psychosoziale Auswirkung liegen keine geeigneten Responderanalysen vor.</p> <p>d. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der beiden Skalen: 0 bis 100). Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p>e. Es wurden nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die die 52 Wochen Behandlungsphase abgeschlossen haben oder diese abgeschlossen hätten, wenn sie die Behandlung nicht vorher abgebrochen hätten.</p> <p>f. IPD-Metaanalyse</p>					

Nebenwirkungen

Endpunkt	Dupilumab		Placebo		Dupilumab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)^b					
BOREAS	242	185 (76,4)	230	177 (77,0)	-
NOTUS	217	144 (66,4)	236	154 (65,3)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^c					
BOREAS	242	22 (9,1)	230	26 (11,3)	0,80 [0,47; 1,38] 0,428
NOTUS	217	18 (8,3)	236	26 (11,0)	0,75 [0,42; 1,34] 0,331
Gesamt ^d					0,78 [0,53; 1,15] 0,213
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
BOREAS	242	8 (3,3)	230	7 (3,0)	1,09 [0,40; 2,95] 0,871
NOTUS	217	10 (4,6)	236	7 (3,0)	1,55 [0,60; 4,02] 0,363

Gesamt ^d					1,31 [0,66; 2,61] 0,436
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Augenerkrankungen (SOC, UEs)			keine Angaben für die relevante Teilpopulation ^e		
Konjunktivitis (broad CMQ ^f , UEs, ergänzend)			keine Angaben für die relevante Teilpopulation ^g		
Pneumonie (PT, UEs)			keine Angaben für die relevante Teilpopulation ^h		
kardiovaskuläre Ereignisse (MACE ⁱ)					
BOREAS	242	3 (1,2)	230	5 (2,2)	0,57 [0,14; 2,37] 0,439
NOTUS	217	1 (0,5)	236	3 (1,3)	0,36 [0,04; 3,48] 0,378
Gesamt ^d					0,50 [0,15; 1,64] 0,251
<p>a. RR, 95 %-KI und p-Wert aus logistischem Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariate; für die IPD-Meta-Analyse jeweils zusätzlich die Studie als Kovariate</p> <p>b. Analyse unter Ausschluss der erkrankungsspezifischen PTs „COPD“, „chronische Bronchitis“ und unter Ausschluss von Exazerbationen (mit Ausnahme von Exazerbationen, die gleichzeitig als SUE eingestuft wurden)</p> <p>c. Analyse unter Ausschluss der erkrankungsspezifischen PTs „COPD“, „chronische Bronchitis“; Exazerbationen, die gleichzeitig als SUE eingestuft wurden, wurden nicht ausgeschlossen.</p> <p>d. IPD-Metaanalyse</p> <p>e. < 10 Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen; In der Gesamtpopulation hatten in der Studie BOREAS 8 (1,7 %) vs. 9 (1,9 %) und in der Studie NOTUS 10 (2,1 %) vs. 5 (1,1 %) der Patientinnen und Patienten mindestens 1 Ereignis.</p> <p>f. präspezifizierte Operationalisierung zu Konjunktivitis mit 16 PTs</p> <p>g. < 10 Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen; In der Gesamtpopulation hatten in der Studie BOREAS 5 (1,1 %) vs. 9 (1,9 %) und in der Studie NOTUS 10 (2,1 %) vs. 4 (0,9 %) der Patientinnen und Patienten mindestens 1 Ereignis.</p> <p>h. < 10 Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen; In der Gesamtpopulation hatten in der Studie BOREAS 13 (2,8 %) vs. 19 (4,0 %) und in der Studie NOTUS 8 (1,7 %) vs. 6 (1,3 %) der Patientinnen und Patienten mindestens 1 Ereignis.</p> <p>i. adjudiziert; umfasst kardiovaskulären Tod, nicht tödlichen Herzinfarkt und nicht tödlichen Schlaganfall; Es liegen keine Angaben für die Einzelkomponenten vor.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CMQ: Customized MedDRA Query; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CRF: Case Report Form; E-RS:COPD: Evaluating Respiratory Symptoms in COPD; FEV1: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; ICS: inhalatives Kortikosteroid; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Post-BD-FEV1: post Bronchodilatator forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

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

Es liegen keine Daten vor.

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

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

- 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

circa 6 650 Patientinnen und Patienten

- 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

circa 2 720 Patientinnen und Patienten

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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- c) 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	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dupilumab	16 036,14 €
<i>Langwirkende Anticholinergika (LAMA)</i>	
Tiotropium	752,43 €
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>	
Formoterol ^{Fehler! Textmarke nicht definiert.}	309,24 €
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS)</i>	
Fluticason ^{Fehler! Textmarke nicht definiert.}	248,44 €
<i>LAMA + LABA Fixkombination</i>	
Umeclidinium I Vilanterol	589,76 €
<i>LAMA + LABA + ICS Fixkombination</i>	
Beclometason I Formoterol I Glycopyrronium	511,57 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
LABA und LAMA und ggf. ICS	
<i>Langwirkende Anticholinergika (LAMA)</i>	
Tiotropium	752,43 €
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>	
Formoterol ^{Fehler! Textmarke nicht definiert.}	309,24 €
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS)</i>	
Fluticason ^{Fehler! Textmarke nicht definiert.}	248,44 €
<i>LAMA + LABA Fixkombination</i>	
Umeclidinium I Vilanterol	589,76 €
<i>LAMA + LABA + ICS Fixkombination</i>	
Beclometason I Formoterol I Glycopyrronium	511,57 €
<i>Langwirkende Anticholinergika (LAMA)</i>	
Tiotropium	752,43 €
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Formoterol ^{Fehler! Textmarke nicht definiert.}	309,24 €
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS)</i>	
Fluticason ^{Fehler! Textmarke nicht definiert.}	248,44 €
<i>LAMA + LABA Fixkombination</i>	
Umeclidinium I Vilanterol	589,76 €
<i>LAMA + LABA + ICS Fixkombination</i>	
Beclometason I Formoterol I Glycopyrronium	511,57 €

- d) 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	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dupilumab	16 036,14 €
<i>Langwirkende Anticholinergika (LAMA)</i>	
Tiotropium	752,43 €
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>	
Formoterol ^{Fehler! Textmarke nicht definiert.}	309,24 €
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS)</i>	
Fluticason ^{Fehler! Textmarke nicht definiert.}	248,44 €
<i>LAMA + LABA Fixkombination</i>	
Umeclidinium I Vilanterol	589,76 €
<i>LAMA + LABA + ICS Fixkombination</i>	
Beclometason I Formoterol I Glycopyrronium	511,57 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
LABA und LAMA und ggf. ICS und Roflumilast	
<i>Langwirkende Anticholinergika (LAMA)</i>	
Tiotropium	752,43 €
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>	
Formoterol ^{Fehler! Textmarke nicht definiert.}	309,24 €
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS)</i>	
Fluticason ^{Fehler! Textmarke nicht definiert.}	248,44 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
<i>LAMA + LABA Fixkombination</i>	
Umeclidinium I Vilanterol	589,76 €
<i>LAMA + LABA + ICS Fixkombination</i>	
Beclometason I Formoterol I Glycopyrronium	511,57 €
<i>Roflumilast</i>	
Roflumilast ⁶	474,54 €
<i>Langwirkende Anticholinergika (LAMA)</i>	
Tiotropium	752,43 €
<i>Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)</i>	
Formoterol ^{Fehler! Textmarke nicht definiert.}	309,24 €
<i>Inhalative Corticosteroide (ICS)</i>	
Fluticason ^{Fehler! Textmarke nicht definiert.}	248,44 €
<i>LAMA + LABA Fixkombination</i>	
Umeclidinium I Vilanterol	589,76 €
<i>LAMA + LABA + ICS Fixkombination</i>	
Beclometason I Formoterol I Glycopyrronium	511,57 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

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

⁶ Festbetrag

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.
- 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.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. Februar 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. Februar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

2. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 11.03.2025 B2

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 25. Juli 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Dupilumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. November 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 10. Januar 2025 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung, sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab (Neues Anwendungsgebiet: COPD) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab (Neues Anwendungsgebiet: COPD)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Dupilumab
- **Handelsname:** Dupixent
- **Therapeutisches Gebiet:** Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD) (Krankheiten des Atmungssystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.11.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.11.2024
- **Beschlussfassung:** Anfang Februar 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-08-01-D-1086)

Modul 1

(PDF 548,73 kB)

Modul 2

(PDF 433,85 kB)

Modul 3

(PDF 2,04 MB)

Modul 4

(PDF 6,25 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4

(PDF 308,60 MB)

Anhang 4-H zu Modul 4

(PDF 341,75 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1104/>

07.11.2024 - Seite 1 von 4

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 4,91 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Dupilumab (Dupixent)

Dupixent ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichneter 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.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

Stand der Information: Januar 2024

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.11.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 718,97 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 157,48 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.11.2024
 - Mündliche Anhörung: 09.12.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.12.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.11.2024** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Dupilumab - 2024-08-01-D-1086*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 09.12.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.12.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Februar 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.12.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.09.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.09.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.01.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.04.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.04.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.04.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.04.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 9. Dezember 2024 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Dupilumab**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	22.11.2024
Deutsche Atemwegsliga e.V.	16.11.2024
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)	19.11.2024
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	21.11.2024
Priv.-Doz. Dr. med. Christian Geßner; Pneumologische Praxis, Leipzig	22.11.2024
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	22.11.2024
AstraZeneca GmbH	22.11.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.11.2024
Prof. Dr. med. Karl Christian Bergmann Arzt für Atemwegs- und Lungenkrankheiten, Innere Medizin, Allergologie	26.11.2024

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Fr. Dr. Kurucz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Wolff	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Gebhard	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Kretschmer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)						
Fr. Prof. Dr. Trudzinski	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Hr. Prof. Dr. Neurohr	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Hr. Prof. Dr. Mühlbauer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Krieger	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Priv.-Doz. Dr. med. Christian Geßner; Pneumologische Praxis, Leipzig						
Hr. PD Dr. Geßner	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Fr. Bartel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Weber	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
AstraZeneca GmbH						

Hr. Ritter	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Terzieva	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. med. Karl Christian Bergmann Arzt für Atemwegs- und Lungenkrankheiten, Innere Medizin, Allergologie						
Hr. Prof. Dr. Bergmann	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	22.11.2024
Stellungnahme zu	<p>Dupixent ist angezeigt als <i>Add-on</i>-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.</p> <p>Vorgangsnummer: 2024-08-01-D-1086</p> <p>IQWiG-Berichte – Nr. 1873, Projekt: A24-79, Version: 1.0 vom 28.10.2024</p>
Stellungnahme von	<i>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zur besseren Lesbarkeit wird auf die geschlechtsspezifische Darstellung verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.</p>	
<p>Am 25. Juli 2024 hat die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (im Folgenden Sanofi) für den Wirkstoff Dupilumab (Dupixent®) ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim G-BA eingereicht. Die Nutzenbewertung bezieht sich auf das folgende Anwendungsgebiet [39]:</p> <p><i>„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.“</i></p> <p>Das Verfahren startete am 01. August 2024. Basierend auf den Ergebnissen der Phase-III-Zulassungsstudien BOREAS und NOTUS hat Sanofi im Dossier einen beträchtlichen Zusatznutzen für Dupilumab gegenüber der vom G-BA im Beratungsgespräch am 24. Januar 2024 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „LABA und LAMA und ggf. ICS und Roflumilast, sofern die für die Anwendung von Roflumilast notwendigen Kriterien erfüllt sind“ für eine Teilpopulation</p>	<p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(post-bronchodilatatorischen (Post-BD)-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll) abgeleitet [16].</p> <p>In der am 01. November 2024 veröffentlichten Nutzenbewertung A24-79 kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass die vorgelegten Daten nicht zur Ableitung des Zusatznutzens gegenüber der zVT geeignet seien [28]. In Folge sieht das IQWiG den Zusatznutzen für Dupilumab als nicht belegt.</p> <p>Inhalte der Stellungnahme</p> <p>Die vorliegende Stellungnahme befasst sich im allgemeinen Teil mit der vorliegenden Evidenz und der Ableitung des Zusatznutzens.</p> <p>Im zweiten Teil der vorliegenden Stellungnahme befinden sich Anmerkungen zu spezifischen Aspekten der IQWiG-Nutzenbewertung.</p>	
<p>Hintergrund</p> <p>Die COPD ist eine fortschreitende, tödlich verlaufende und bislang nicht heilbare Lungenkrankheit. Aktuelle Studien zeigen, dass sie weltweit zu den Hauptursachen für Tod und Behinderung zählt und dass aufgrund der alternden Bevölkerung von einer weiter ansteigenden Inzidenz ausgegangen werden kann [1].</p> <p>Charakteristisch für die COPD ist eine entzündliche und anhaltende, oft progrediente Obstruktion der Atemwege, die auch nach Einnahme sog. Bronchodilatoren nicht vollständig reversibel ist [9].</p> <p>Durch die pathologischen Prozesse und Veränderungen der Lungenfunktion leiden Betroffene an anhaltenden Atemwegssymptomen wie chronischem Husten, Sputum und Atemnot (Dyspnoe). Diese vorrangige Symptomatik verschlimmert sich im</p>	<p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verlauf der Erkrankung und bedeutet bereits früh im Krankheitsverlauf eine erhebliche Beeinträchtigung körperlicher Aktivitäten, mit fortschreitender Erkrankung einen zunehmenden Verlust der Eigenständigkeit und führt insgesamt zu einem enormen Verlust der Lebensqualität.</p> <p>Aufgrund fehlender kurativer Behandlungsmöglichkeiten sind Patienten auf eine dauerhafte Therapie angewiesen. Diese zielt darauf ab Symptome zu lindern und damit den Gesundheitszustand zu verbessern, und die Häufigkeit und Schwere von Exazerbationen zu verringern. Jede schwere Exazerbation ist mit einer erhöhten Exazerbationsfrequenz und Sterblichkeit verbunden [48]. Daher wird die Therapie in mehreren Stufen eskaliert. Dies erfolgt in Abhängigkeit von der Schwere der Symptome und der Häufigkeit von Exazerbationen, wobei auf letztere bei der Wahl der COPD-Behandlung ein besonderer Fokus gelegt wird. Grundsätzlich wird in den Leitlinien die Gabe von LAMA und LABA oder eine Kombination aus beiden Substanzgruppen empfohlen. Zudem kann bei Vorliegen bestimmter Kriterien die Therapie durch die Verabreichung von ICS ergänzt werden, sofern keine Kontraindikation gegen diese Wirkstoffklasse vorliegt [9, 21]. So ist eine ICS-Behandlung gemäß <i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)</i> nur für Patienten mit häufigen Exazerbationen, häufigen Krankenhausaufenthalten und erhöhter Eosinophilenzahl im Blut (≥ 100 Zellen/μl) und nicht bei einer rein symptomatischen Verschlechterung empfohlen [21]. Dabei wird die Empfehlung durch das GOLD-Komitee nicht auf vortheraपीerte Patienten als Therapieeskalationsmöglichkeit eingeschränkt, sondern auch als Option für die initiale Therapie neu-diagnostizierter COPD-Patienten, die die genannten Kriterien erfüllen, dargestellt. Wenn eine Indikation für ein</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ICS besteht, hat sich die Kombination LABA + LAMA + ICS als überlegen gegenüber LABA + ICS erwiesen und ist daher die bevorzugte Wahl [21]. Eine nicht unerhebliche Anzahl an Patienten erleidet aber auch unter der Dreifach-Therapie weiterhin Exazerbationen. In begründeten Fällen gibt es für den Teil der Patienten mit (i) schwerer COPD und einem Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll, (ii) ausgeprägter chronischer Bronchitis sowie (iii) häufigen Exazerbationen (≥ 2 pro Jahr) die regulatorische Möglichkeit, Roflumilast einzusetzen. Gemäß aktuellem GOLD Report 2025 können für Patienten, die trotz Dreifach-Therapie mit LABA + LAMA + ICS weiterhin Exazerbationen erleiden, (1) Dupilumab (bei erhöhter Anzahl an Eosinophilen im Blut ≥ 300 Zellen/μl), (2) Azithromycin (Nicht-Raucher [in Deutschland keine Zulassung für COPD]) und (3) Roflumilast (Post-BD-FEV₁ < 50 %, chronische Bronchitis und Vorgeschichte schwerer Exazerbationen) in Betracht gezogen werden [21]. Im GOLD Report werden demzufolge Dupilumab und Roflumilast nicht für dieselbe Patientengruppe als Behandlungsoption betrachtet. Für eine gleichwertige Empfehlung liegt keine Evidenz vor, da keine RCT mit dem primären Ziel Wirksamkeit und Sicherheit von Roflumilast in COPD-Patienten mit einer erhöhten Anzahl an Eosinophilen nachzuweisen, durchgeführt wurde.</p> <p>Neben der mangelnden Evidenz ist die schlechte Verträglichkeit, insbesondere bei der Dosis von 500 μg, eine der größten Herausforderungen bei der Anwendung von Roflumilast in der klinischen Praxis. Viele Patienten setzen das Medikament aufgrund von gastrointestinalen Nebenwirkungen (Übelkeit, Diarrhö, Gewichtsverlust) und neuropsychiatrischen Effekten (Angst, Depression) frühzeitig ab. In <i>Real-World</i>-Studien liegen die</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Abbruchraten von Roflumilast zwischen 19,3 % und 75 % [13, 15, 26, 29, 30, 32, 38].</p> <p>Aufgrund der regulatorischen Einschränkungen und der Tatsache, dass eine Roflumilast-Therapie mit teils starken Nebenwirkungen einhergehen kann, die die Lebensqualität erheblich einschränken, steht lediglich für einen Teil der weiterhin exazerbierenden Patienten eine <i>Add-on</i>-Therapie in Form von Roflumilast zur Verfügung. Für Patienten mit mittelschwerer COPD, die die rein formalen Kriterien zur Behandlung mit Roflumilast gemäß Zulassung nicht erfüllen, stehen weder kurative noch weitere symptomatische Behandlungsoptionen zur Therapieeskalation zur Verfügung. Dementsprechend sind insbesondere für dieses Patientenkollektiv effektive und nebenwirkungsarme neue Behandlungsoptionen notwendig.</p> <p>Dupilumab stellt eine wichtige neue Therapieoption für die spezielle Gruppe der COPD-Patienten mit erhöhter Anzahl an Eosinophilen im Blut dar.</p> <p>Die Nutzenbewertung von Dupilumab als <i>Add-on</i>-Erhaltungstherapie bei COPD, beruht auf der IPD-Meta-Analyse der beiden randomisierten kontrollierten Studien (<i>Randomized controlled Trial</i>, RCT) BOREAS und NOTUS. Dabei handelt es sich um die erste hochwertige Evidenz im Anwendungsgebiet. Die in die Studien eingeschlossenen Patienten mussten (i) eine mittelschwere bis schwere COPD mit (ii) einer erhöhten Anzahl an Eosinophilen im Blut und (iii) unter anderem Zeichen und Symptome einer chronischen Bronchitis (selbst berichtet) während 3 Monaten im Jahr vor dem <i>Screening</i> sowie (iv) ein hohes Exazerbationsrisiko und (v) mindestens 1 Exazerbation während</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Behandlung mit einer Kombinationstherapie aus ICS, sofern angebracht, LAMA und LABA aufweisen.	
<p>Vorliegende Evidenz und Ableitung des Zusatznutzens</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Aus Sicht des IQWiG sind die Studien BOREAS und NOTUS nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab als <i>Add-on</i>-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete 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, zu treffen.</p> <p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>Sanofi stimmt mit der Bewertung des IQWiG nicht überein und ist der Meinung, dass die vorgelegte Evidenz der Phase-III-Studien BOREAS und NOTUS berücksichtigt und für die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens von Dupilumab für die Teilpopulation der Patienten mit einem Post-BD-$FEV_1 \geq 50\%$ vom Soll heranzuziehen ist. Dabei sind aus Sicht von Sanofi insbesondere die folgenden Aspekte maßgeblich:</p> <p>1. <u>Relevanz der Studienpopulation bzw. Teilpopulation</u></p> <p>Das zugelassene Anwendungsgebiet von Dupilumab bezieht sich speziell auf Patienten, die eine durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen gekennzeichnete COPD aufweisen, die trotz einer Kombinationstherapie aus LABA + LAMA + ICS oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA, unzureichend kontrolliert ist. Als zVT für Dupilumab im vorliegenden</p>	<p>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 [FEV_1]/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) 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.</p> <p>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.</p> <p>Für die Studie BOREAS werden in der Nutzenbewertung für alle Endpunkte die Ergebnisse der finalen Analyse betrachtet. Die</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anwendungsgebiet wurde vom G-BA die Behandlung mit „LABA und LAMA und ggf. ICS und Roflumilast, sofern die für die Anwendung von Roflumilast notwendigen Kriterien erfüllt sind“ benannt. In den weiteren Hinweisen zur zVT, spezifiziert der G-BA, dass die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie einer COPD, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.</p> <p>Bei den für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien BOREAS und NOTUS handelt es sich um randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studien mit parallelem Studiendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils begleitend mit einer medikamentösen Langzeittherapie mit LABA + LAMA ± ICS, bei Erwachsenen mit COPD und einer erhöhten Anzahl an Eosinophilen im Blut. Die Eignung für die Studien, auf denen die Zulassung basiert, setzte gemäß Einschlusskriterien für alle Patienten die Erfüllung folgender Kriterien voraus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidenz einer Typ-2-Inflammation gemessen anhand der Zellzahl der Eosinophilen im Blut $\geq 300/\mu\text{l}$ zu Visite 1 (<i>Screening</i>). • Dokumentierte Vorgeschichte eines hohen Exazerbationsrisikos, definiert als ≥ 2 mittelschwere* oder ≥ 1 schwere** Exazerbationen innerhalb des Jahres vor Studieneinschluss, wobei ≥ 1 Exazerbation während Behandlung mit einem ICS, sofern angebracht, LAMA und LABA aufgetreten sein sollte. <p>A. *Mittelschwere Exazerbationen wurden vom Prüfarzt erfasst und als akut exazerbierte COPD (<i>Acute Exacerbation(s) of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, AECOPD</i>) definiert, die entweder systemische Corticosteroide (intramuskulär, intravenös oder oral)</p>	<p>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).</p> <p>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.</p> <p><i>Eignung der Studienpopulation</i></p> <p>Für die Teilpopulation lagen im Dossier keine Daten vor, die zeigen, ob ggf. weitere Optionen einer Therapieeskalation zu Studienbeginn und im Studienverlauf bestanden hätten oder ob die Gabe der jeweiligen Medikamente gemäß Fachinformation erfolgte. Eine Dosisanpassung</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und/oder Antibiotika erfordern. Eine der beiden erforderlichen mittelschweren Exazerbationen musste den Einsatz von systemischen Corticosteroiden erfordern.</p> <p>B. **Schwere Exazerbationen wurden vom Prüfarzt erfasst und als AECOPD definiert, die einen Krankenhausaufenthalt oder eine Beobachtung von mehr als 24 Stunden in der Notaufnahme/ambulanten Einrichtung erforderten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dreifach-Therapie (ICS + LABA + LAMA) oder Zweifach-Therapie (LABA + LAMA erlaubt, wenn ICS nicht angebracht ist) in den letzten 3 Monaten vor der Randomisierung mit einer stabilen Medikamentendosis seit ≥ 1 Monat vor Visite 1. <p>Patienten mit AECOPD innerhalb von 4 Wochen vor oder während der <i>Screening</i>-Periode und solche mit einer bestehenden Asthma-Diagnose oder Asthma in der Vorgeschichte entsprechend den Leitlinien der GINA oder anderen akzeptierten Leitlinien waren explizit von der Studienteilnahme ausgeschlossen.</p> <p>Die in die Studien BOREAS und NOTUS eingeschlossenen Populationen umfassen COPD-Patienten mit einem Post-BD-FEV₁ zwischen $> 30\%$ und $\leq 70\%$ vom Soll und damit möglicherweise ebenfalls Patienten, die rein formal für eine Roflumilast-Behandlung infrage gekommen wären. Eine <i>Add-on</i>-Therapie mit PDE-4-Hemmern (z. B. Roflumilast) war in den Studien erlaubt, wenn die Behandlung bereits seit mehr als 6 Monaten vor dem <i>Screening</i> mit einer stabilen Dosis erfolgte. In der Studie BOREAS haben 2 (0,4 %) Patienten im Dupilumab-Arm und 9 (1,9 %) Patienten im Kontrollarm PDE-4-Hemmer erhalten. In der Studie NOTUS betraf das 2 (0,4 %) Patienten im Dupilumab-Arm und 5 (1,1 %) Patienten im Kontrollarm. Der äußerst geringe Anteil an Patienten, die</p>	<p>der Erhaltungstherapie war in den Studien erst nach einer schweren oder zwei mittelschweren COPD-Exazerbationen erlaubt.</p> <p>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 $\geq 50\%$ der Studien BOREAS und NOTUS kein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten infolge einer Exazerbation einen Post BD-FEV₁ $< 50\%$ auf.</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit Roflumilast behandelt wurden, legt ebenfalls nahe, dass diese Therapie aufgrund der zuvor genannten Gründe (Nebenwirkungsprofil) nicht als Dauertherapie oder Standardbehandlung bei COPD etabliert ist und lediglich in ausgewählten Fällen zur Anwendung kommt. Es war während der Studien keine Initiation einer <i>Add-on</i>-Therapie mit Roflumilast erlaubt. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, wurden die Gesamtpopulationen der Studien jeweils modifiziert, um eine Übereinstimmung der Analysepopulation mit der vom G-BA benannten zVT zu gewährleisten. Die Umsetzung der zVT erfolgt somit durch eine Trennung in die folgenden beiden Teilpopulationen:</p> <p>a) Teilpopulation Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll b) Teilpopulation Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll</p> <p>Bei dem gewählten Ansatz handelt es sich um eine konservative (im Sinne der größten Patientenzahl) Trennung in die beiden Teilpopulationen. Tatsächlich wird es sich hierbei um eine Überschätzung des Anteils der Patienten, die die notwendigen Kriterien für eine Roflumilast-Behandlung erfüllen, handeln.</p> <p>Unter Berücksichtigung der notwendigen labordiagnostischen Parameter, der Vorbehandlung und Exazerbationshistorie ist einerseits sichergestellt, dass die Studien BOREAS und NOTUS die für die Fragestellung relevante Zielpopulation vollumfänglich abdecken und andererseits alle in die Studien eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt des Studienbeginns die Möglichkeiten der medikamentösen Langzeittherapie bzw. Eskalationsstufen ausgeschöpft haben. Die im Dossier dargestellte Teilpopulation Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll ist für die Nutzenbewertung adäquat definiert und ermöglicht eine Bewertung gegenüber der vom G-BA definierten zVT.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Aussagen der klinischen Sachverständigen und der Angaben in den nachgereichten Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers wird für die vorliegende</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. <u>Umsetzung der zVT in den Studien BOREAS und NOTUS</u></p> <p>Die Behandlung erfolgte mit Dupilumab bzw. Placebo in Kombination mit der etablierten medikamentösen Langzeittherapie mit LABA + LAMA ± ICS laut Studienprotokoll mittels Trockenpulverinhalator, Dosieraerosol oder Sprühvernebler gemäß Fachinformation. Dies wurde durch den Zusatz im Studienprotokoll sichergestellt, in dem die Hintergrundtherapie explizit als „as prescribed“ spezifiziert wird [43, 44]. Dabei konnten Patienten sowohl Mono- als auch Kombinationspräparate verwenden. Darüber hinaus war während der gesamten Studiendauer der BOREAS und NOTUS bei akut auftretenden, nicht-tolerierbaren COPD-Symptomen eine leitliniengerechte Notfalltherapie möglich. Nach 1 schweren oder 2 mittelschweren COPD-Exazerbationen war außerdem eine Dosisanpassung der Erhaltungstherapie erlaubt. Dadurch wurde den Studienärzten die Flexibilität eingeräumt, die Therapie anzupassen, sofern es aus ärztlicher Sicht notwendig war. Es ist ebenfalls zu erwähnen, dass dies z. B. auch den Wechsel des Inhalators ermöglichte, falls ein Patient mit dem bisherigen nicht mehr zurechtkam. Grundsätzlich ist jedoch festzustellen, dass eine Erhöhung der ICS-Dosierung im Anwendungsgebiet COPD nicht sachgerecht ist, da sie bei einem fehlenden Wirksamkeitsvorteil hoher ICS-Dosierung gegenüber mittlerer oder niedriger Dosierung mit einem höheren Risiko für Nebenwirkungen wie beispielsweise Pneumonien assoziiert ist, wie u. a. anhand der Resultate der Studie ETHOS demonstriert wird (siehe Anhang A, Abbildung 1) [37]. ICS-Dosiserhöhungen spielen somit weder in den Leitlinien noch im klinischen Alltag als Therapieeskalation bei COPD eine Rolle.</p>	<p>Patientengruppe daher von einer weitestgehend adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgegangen.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Dupilumab als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen 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, 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.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammenfassend entspricht die durchgeführte Behandlung in den Studien BOREAS und NOTUS mit Hintergrund- und Notfalltherapie, die für COPD zugelassen und zweckmäßig sind, der aktuellen Versorgungsrealität von Patienten mit COPD und einer erhöhten Anzahl an Eosinophilen im Blut. Aufgrund der Vorbehandlung, die für die Studieneignung vorausgesetzt wurde, hatten alle in die Studien eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt des Studienbeginns die Möglichkeiten der medikamentösen Langzeittherapie vollständig ausgeschöpft. Eine Dosisescalation der Dreifach- oder Zweifachtherapien wird in der Indikation COPD nicht empfohlen bzw. ist bei ICS sogar mit einem höheren Risiko von teils schweren Nebenwirkungen verbunden [37]. Aus Sicht von Sanofi stellt die in den Studien angebotene Behandlung für das bereits stark vortherapierte Patientenkollektiv und insbesondere für die Teilpopulation Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll eine vollständige Umsetzung der zVT dar. Eine weitere Dosiserhöhung, insbesondere von ICS, ist weder sachgemäß noch erforderlich oder sinnvoll, da das Risiko den Nutzen in diesem Fall nicht aufwiegt.</p> <p>3. <u>Beträchtlicher Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zVT</u></p> <p>Die zVT „LABA und LAMA und ggf. ICS und Roflumilast, sofern die für die Anwendung von Roflumilast notwendigen Kriterien erfüllt sind“, wie im Beratungsgespräch am 24. Januar 2024 vom G-BA definiert, ist aus Sicht von Sanofi in den Studien BOREAS und NOTUS vollständig adäquat umgesetzt. Die Studien eignen sich somit zur Ableitung des Zusatznutzens von Dupilumab für die Teilpopulation der Patienten mit einem Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll und sollten für eine formal vollständige Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 Einzelstudienbene 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.</p> <p>In der Kategorie der Nebenwirkungen ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die IPD-Meta-Analyse der Studien BOREAS und NOTUS zeigt zu Woche 52 für die Teilpopulation Post-BD-$FEV_1 \geq 50\%$ vom Soll statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Dupilumab gegenüber der zVT und das sowohl in verschiedenen patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten als auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. So konnte unter Dupilumab eine deutliche Verbesserung von schwerwiegenden krankheitsspezifischen Symptomen erreicht werden. Dies zeigt sich in der statistisch signifikanten Reduktion der annualisierten Raten der mittelschweren oder schweren Exazerbationen. Die annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen liegt im Dupilumab-Arm mit 0,58 deutlich niedriger als im Kontrollarm mit 0,89. In Bezug auf das Ratenverhältnis zeigt sich somit eine signifikante Reduktion von 34 % im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die statistisch signifikanten Vorteile bei den Reduktionen der annualisierten Raten der mittelschweren Exazerbationen, der schweren Exazerbationen und bei der Zeit bis zur ersten schweren und der Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation untermauern die Überlegenheit von Dupilumab gegenüber der zVT.</p> <p>Des Weiteren zeigen sich in der Studie BOREAS bei den Anteilen der Patienten mit einer Verbesserung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores um $\geq 3,35$ Punkte und der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit um $\geq 1,85$ Punkte statistisch signifikante Vorteile für Dupilumab.</p> <p>Die für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung spiegelt sich zudem in einer klinisch relevanten und statistisch signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider</p>	<p>Die 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(Verbesserung um ≥ 8, 12 bzw. 15 Punkte <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i> (SGRQ)-Gesamt-Score).</p> <p>Insgesamt entspricht dies einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.</p> <p>Zusätzlich zum Zusatznutzen für die Endpunkte aus der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich die gute Verträglichkeit und Sicherheit von Dupilumab.</p> <p>In der Gesamtabwägung ergibt sich aus der unter Dupilumab erzielten deutlichen Verbesserung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mit einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung einhergehen, eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV). Bei dem bekannten und gleichzeitig guten Sicherheitsprofil von Dupilumab wird somit ein Beleg für einen beträchtlich Zusatznutzen gegenüber der zVT abgeleitet.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Studien BOREAS und NOTUS decken die für die Fragestellung relevante Zielpopulation vollumfänglich ab. Mit der in beiden Studienarmen verabreichten Hintergrund- und Notfalltherapie ist die zVT für die Teilpopulation Post-BD-$FEV_1 \geq 50\%$ vom Soll vollständig umgesetzt. Somit sind die zwei RCT BOREAS und NOTUS, welche die erste qualitativ hochwertige Evidenz in diesem Anwendungsgebiet darstellen, für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p> <p>Auf Basis der in den Studien BOREAS und NOTUS sowie deren IPD-Meta-Analyse gezeigten beträchtlichen Vorteilen in</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkten leitet Sanofi einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Dupilumab ab.</p>	
<p>Darstellung weiterer Daten in Anhang A, B und C</p> <p>Mit der Stellungnahme im Anhang A, B und C werden ergänzende Analysen zum Endpunkt SGRQ sowie der im Dossier präsentierten Sensitivitätsanalyse der UE der Studie BOREAS unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem im Zulassungsprozess präsentierten Datenschnitt vom 08.02.2023 aufgetreten sind, dargestellt.</p> <p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p><i>Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert</i></p> <p>Sanofi stellt im Anhang A, B und C zum Endpunkt SGRQ eine ergänzende post hoc spezifizierte Analyse mit einem Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite des SGRQ dar (Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert).</p> <p>Zu Woche 52 erreichen in der gepoolten Teilpopulation Post-BD-$FEV_1 \geq 50$ % vom Soll 31,7 % der Patienten im Dupilumab-Arm eine Verbesserung um ≥ 15 Punkte im SGRQ-Gesamt-Score im Vergleich zu 23,1 % der Patienten im Kontrollarm, jeweils in Kombination mit der medikamentösen Langzeittherapie (Anhang A, Tabelle 7). Somit zeigt sich nach 52-wöchiger Behandlungszeit sowohl für die gepoolte Population als auch die Studie BOREAS, bezogen auf das RR, ein deutlicher Vorteil von Dupilumab gegenüber dem Kontrollarm. Zu diesem Zeitpunkt besteht bezogen auf das RR ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung mit</p>	<p><i>St. Georges Respiratory Questionnaire (SGRQ)</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dupilumab. Für die Studie NOTUS zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Dupilumab.</p> <p>Die IPD-Meta-Analyse der Teilpopulation Post-BD-$FEV_1 \geq 50\%$ vom Soll der Studien BOREAS und NOTUS zeigt für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Anhang). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab (RR [95 %-KI]: 1,34 [1,09; 1,65]). Es ergibt sich ein Zusatznutzen vom Ausmaß gering für Dupilumab.</p> <p>Eine Verbesserung um das im Dossier präsentierte Responsekriterium ≥ 12 Punkte im SGRQ-Gesamt-Score zu Woche 52 erreichen in der gepoolten Teilpopulation 38,6 % der Patienten im Dupilumab-Arm im Vergleich zu 29,5 % der Patienten im Kontrollarm. Es zeigt sich sowohl für die gepoolte Teilpopulation als auch die Studie BOREAS, bezogen auf das RR, ein deutlicher Vorteil von Dupilumab gegenüber dem Kontrollarm. Die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens (siehe Dossier Modul 4 Abschnitt 4.3.1.3.1.8.3). Somit ergibt die Analyse der Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 15 Punkte vergleichbare Ergebnisse zur im Dossier dargestellten Analyse der Verbesserung um ≥ 12 Punkte. Auch für diese Analyse ergibt sich ein Zusatznutzen vom Ausmaß gering für Dupilumab.</p> <p><i>Sensitivitätsanalysen der Studie BOREAS</i></p> <p>Sanofi reicht mit der Stellungnahme im Anhang A, B und C ergänzende Analysen der im Dossier präsentierten Sensitivitätsanalyse zur Studie</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>BOREAS ein. Wie im Dossier beschrieben, basieren die in Modul 4 gezeigten Analysen der Studie BOREAS auf dem im Zulassungsantrag präsentierten Datenschnitt vom 08.02.2023. Zu diesem Zeitpunkt hatten alle Patienten die 52-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen, doch bezogen auf die relevante Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 %) befanden sich noch 13 (5,4 %) Patienten im Dupilumab-Arm und 17 (7,4 %) Patienten der Kontrollgruppe in der Nachbeobachtungsphase. In einer Sensitivitätsanalyse wurden die Ereignisse berücksichtigt und dargestellt, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 aufgetreten sind. Aus Gründen der Transparenz sind in Anhang A, B und C entsprechende Sensitivitätsanalysen aller Sicherheitsendpunkte inkl. UE auf SOC und PT-Ebene sowie zugehörige Subgruppenanalysen dargestellt.</p> <p>Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind konsistent mit der im Dossier präsentierten Hauptanalyse zur Sicherheit von Dupilumab und weisen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in den Studien BOREAS und NOTUS sowie in der gepoolten Population auf. Die in der Studie BOREAS nach dem im Zulassungsantrag präsentierten Datenschnitt vom 08.02.2023 aufgetretenen Ereignisse haben keinen relevanten Einfluss auf die Gesamtaussage der Sicherheitsanalysen. Gegenüber der Gesamtaussage im Dossier ergeben sich demzufolge keine Änderungen. Dem Zusatznutzen für die Endpunkte aus der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität steht auch unter Berücksichtigung der Sensitivitätsanalyse der Studie BOREAS für Dupilumab kein größerer oder geringerer Nutzen in der Kategorie Verträglichkeit gegenüber.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Sanofi bittet den G-BA um Berücksichtigung der Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert bei der Zusatznutzenbewertung von Dupilumab.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Sanofi nimmt zu spezifischen Aspekten der folgenden Themenbereiche Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl an Eosinophilen im Blut • Zulassungskonforme Behandlung und Therapieeskalationsoptionen zu Studienbeginn • Therapieanpassung im Studienverlauf • Therapieeskalation mit Roflumilast • Definition von Exazerbation • Herleitung der Zielpopulation <p><i>Sofern nicht anderweitig angegeben, beziehen sich Seitenzahlen im Folgenden auf den Nutzenbewertungsbericht des IQWiG vom 01.11.2024 [28].</i></p>	
Teil I I.24-25	<p>Anzahl an Eosinophilen im Blut</p> <p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG merkt an, dass das definierte Vorgehen zur Bestimmung einer erhöhten Anzahl an Eosinophilen zu diskutieren sei.</p>	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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„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.</p> <p>[...]</p> <p>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.“</p> <p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>In einer speziellen Population der COPD-Patienten spielt die Typ-2-Inflammation, die sich unter anderem durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut kennzeichnet, eine wichtige Rolle [21]. Dies zeigt sich nicht nur durch eine erhöhte Expression bestimmter Typ-2-Inflammation-vermittelter Gene bei COPD-Patienten [12], sondern auch durch die Interleukine (IL) IL-4 und IL-3, Marker einer</p>	<p>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 % $< \text{FEV}_1 \leq 70$ % 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.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat 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.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Typ-2-Inflammation, die im Sputum von COPD-Patienten nachgewiesen wurden [6, 47]. Die zugrundeliegenden pathobiologischen Prozesse des COPD-Endotyps, auf den die Behandlung mit Dupilumab ausgerichtet ist, werden durch verschiedene Treiber der Typ-2-Inflammation charakterisiert. Hierzu zählen bestimmte Zellen, aber auch Zytokine.</p> <p>Die Anzahl der Eosinophilen im Blut ist ein im klinischen Alltag einfach zu bestimmender Wert, der eine zuverlässige Identifikation des COPD-Endotyps der Typ-2-Inflammation ermöglicht und deshalb sowohl im aktuellen GOLD Report als auch der nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) bei den Therapieempfehlungen berücksichtigt wird [9, 21]. Wie im GOLD Report beschrieben, kann eine Blut-Eosinophilenzahl von ≥ 300 Zellen/μl als Richtwert zur Identifikation von Patienten mit einem erhöhten Exazerbationsrisiko herangezogen werden, die von einer ICS-Therapie profitieren können [21]. Für die Entscheidung zur Initiierung einer ICS-Therapie sollen sowohl die Exazerbationshistorie als auch die Blut-Eosinophilenzahl berücksichtigt werden. Gemäß GOLD 2025 ist der Einsatz von ICS bereits für ICS-naive Patienten mit einer Zellzahl von 100 bis < 300 Zellen/μl und 1 mittelschweren Exazerbation pro Jahr zu empfehlen. Darüber hinaus wird im GOLD-Report 2025 die zusätzliche Gabe von Dupilumab bei Patienten mit einer Blut-Eosinophilenzahl von ≥ 300 Zellen/μl empfohlen, die auch unter</p>	<p>Die vorgelegten Ergebnisse der Teilpopulationen der Studien BOREAS und NOTUS, die jeweils Patientinnen und Patienten mit einem Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll einschließen, werden für die Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dreifach-Therapie (oder Zweifach-Therapie und Kontraindikation gegen ICS) weiterhin Exazerbationen erleiden [21].</p> <p>Zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei COPD-Patienten mit Typ-2-Inflammation wurden in die Studien BOREAS und NOTUS Patienten mit Evidenz einer Typ-2-Inflammation eingeschlossen. Dabei wurden u. a. die Exazerbationshistorie und die Zellzahl der Eosinophilen im Blut mit einem Richtwert von ≥ 300 Zellen/μl während der <i>Screeningphase</i> als Einschlusskriterien definiert. Aufgrund der bekannten Variabilität der Anzahl an Eosinophilen im Blut und der bereits erfolgenden ICS-Einnahme der Patienten, war eine bis zu 3-malige Messung der Eosinophilenzahl erlaubt. Die Daten zeigen, dass eine 1-malige Erhöhung der Anzahl an Eosinophilen im Blut ≥ 300 Zellen/μl ein Prädiktor für ein Ansprechen ausreicht. Demzufolge ist eine 1-malige Erhöhung über den definierten Schwellenwert bei bis zu 3-maliger Messung innerhalb der 4-wöchigen <i>Screeningphase</i> ausreichend, um die Studieneignung festzustellen. Im Versorgungsalltag gilt ein einmal erhöhter Wert der Anzahl an Eosinophilen im Blut nach Expertenaussage als klinisch relevantes Signal, das mit einer Anpassung der Therapiestrategie einhergeht. Zudem enthält weder die GOLD-Leitlinie noch die NVL eine Empfehlung, die Therapieentscheidungen an die Voraussetzung zu knüpfen, dass der Schwellenwert von ≥ 300 Zellen/μl für die Blut-Eosinophilen mehrfach überschritten wird. Eine einzelne Messung</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>oberhalb dieser Grenze wird als ausreichend angesehen. Dies gilt sowohl für die Initiierung einer ICS-Therapie, also auch für den Einsatz von Dupilumab. Insgesamt lässt sich feststellen, dass die relevanten Kriterien aus dem GOLD Report zur Bestimmung von COPD-Patienten, die von einer Dupilumab-Therapie profitieren können bei der Definition der Studieneignung Berücksichtigung fanden.</p> <p>Hinsichtlich des Schwellenwerts bei der Eosinophilenzahl ist zu betonen, dass sich aus klinischen Studien deutliche Hinweise ergeben, dass sich eine Zahl von ≥ 300 Zellen/μl als Indikator für eine Typ-2-Inflammation und damit als Kriterium für die Initiation einer ICS-Therapie eignet. Die Ergebnisse verschiedener RCT, die eine Kombinationstherapie aus ICS und LABA mit einer LABA-Monotherapie verglichen, deuten darauf hin, dass eine ICS-Behandlung bei einer höheren Anzahl an Eosinophilen im Blut größere Effekte auf die Exazerbationsprävention hat, wobei sich kein Nutzen bei < 100 Zellen/μl und ein kontinuierlich größer werdender Nutzen bei Werten > 100 Zellen/μl zeigte [7, 35, 46]. Vergleichbare Ergebnisse liefern Studien zur Dreifach-Therapie [35, 37]. Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse lässt sich zusammenfassen, dass ein Blut-Eosinophilen-Wert < 100 Zellen/μl mit einer geringen Wahrscheinlichkeit eines Behandlungsnutzens einhergeht, bei 100 bis 300 Zellen/μl steigt die Wahrscheinlichkeit eines Nutzens, und die größte Wahrscheinlichkeit liegt bei einer</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anzahl an Eosinophilen im Blut von ≥ 300 Zellen/μl [24]. Dies wurde entsprechend so auch im GOLD Report festgehalten und für den Einsatz von Dupilumab zusätzlich zur Dreifach-Therapie wurde der Richtwert von ≥ 300 Zellen/μl aufgenommen [21].</p> <p>Laut Post hoc-Analyse lag der Anteil der Patientinnen und Patienten mit > 100 Zellen/μl Blut-Eosinophilen zu <i>Baseline</i> in der Teilpopulation (Post-BD-$\text{FEV}_1 \geq 50$ % vom Soll) in den Studien bei 98,3 % (BOREAS) und 96,0 % (NOTUS) (Anhang A, Tabelle 1). Diese Ergebnisse unterstreichen erneut, dass die Auswahl der Zielpopulation in diesem Kontext sorgfältig und angemessen getroffen wurde. In der NVL wird explizit darauf hingewiesen, dass die Fragestellung nach einem Schwellenwert nicht eindeutig beantwortet werden konnte und es sich um fließende Übergänge handelt. In einer RCT wurde gezeigt, dass die Aussagekraft der Anzahl an Eosinophilen im Blut in Bezug auf die Wirksamkeit von ICS ähnlich war, unabhängig davon, ob der Wert der <i>Screening-</i> oder Randomisierungsphase verwendet wurde oder ob der Durchschnitt beider Werte herangezogen wurde [8].</p> <p>Der in den Leitlinien empfohlene Richtwert zur Initiierung einer Dreifach-Therapie bezieht sich zudem auf Patienten, die aktuell keine ICS-Therapie erhalten. Die Eignung für die Studien BOREAS und NOTUS setzte voraus, dass COPD-Patienten diesen Wert auch unter bereits stabil eingestellter Dreifach-, sprich ICS-Therapie</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aufweisen. Dies deutet darauf hin, dass in den Studien BOREAS und NOTUS noch strengere Kriterien zur Identifikation einer Patientengruppe mit ausgeprägter Typ-2-Inflammation anhand erhöhter Eosinophilen-Werten angelegt wurden als bei der Initiierung einer Dreifach-Therapie da bekannt ist, dass die Gabe von ICS die Eosinophilenwerte im Blut senken kann [31].</p> <p>Das IQWiG merkt richtig an, dass die Anzahl an Eosinophilen im Blut in den Studien BOREAS und NOTUS zwischen den Visiten zum <i>Screening</i> und zu <i>Baseline</i> eine Variabilität zeigte. Diese hatte aber keinen Einfluss auf die Wirksamkeit von Dupilumab, da durch die notwendigen labordiagnostischen Parameter, die erforderliche Vorbehandlung und Exazerbationshistorie gewährleistet war, dass die Studien BOREAS und NOTUS die für die Fragestellung relevante Zielpopulation adäquat abdecken. Zudem handelt es sich, wie bereits beschrieben, bei einer einmal erhöhten Anzahl an Eosinophilen im Blut um ein klinisch relevantes Signal. Dies zeigt sich auch in den zulassungsrelevanten Studien anhand einer Subgruppenanalyse nach Anzahl an Eosinophilen zu <i>Baseline</i> (< 300 vs. ≥ 300 Zellen/μl) sowohl für die ITT-Populationen als auch die im Dossier dargestellte Teilpopulation der Patienten mit einem Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll (Anhang A, Tabelle 5) [14]. Aus dieser Subgruppenanalyse ergibt sich keine von der Teilpopulation Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll abweichende Interpretation des Zusatznutzens und somit keine bewertungsrelevante</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Effektmodifikation. Die Fluktuation der Anzahl an Eosinophilen zwischen den Visiten zum <i>Screening</i> bzw. zur <i>Baseline</i> war nicht mit einem Verlust der Wirksamkeit oder Sicherheit von Dupilumab assoziiert.</p> <p>Dass die Messmethodik adäquat war, zeigt sich nicht zuletzt auch in der Tatsache, dass die <i>European Medicines Agency</i> (EMA) das Vorgehen zur Charakterisierung der Zielpopulation bei der Zulassung akzeptiert hat.</p> <p>Zusammenfassend ist unter Berücksichtigung des aktuellen Kenntnisstandes sowie des zugrundeliegenden Wirkmechanismus von Dupilumab das gewählte Vorgehen zur Identifikation der COPD-Patienten mit Typ-2-Inflammation und zur Bestimmung einer erhöhten Anzahl an Eosinophilen aus Sicht von Sanofi adäquat.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Das gewählte Vorgehen zur Bestimmung einer erhöhten Anzahl an Eosinophilen ist adäquat, womit die beiden Studien BOREAS und NOTUS die für die Fragestellung relevante Zielpopulation vollumfänglich abdecken und für die Nutzenbewertung von Dupilumab heranzuziehen sind.</p>	
Teil I S. I.23	Zulassungskonforme Behandlung und Therapieeskalationsoptionen zu Studienbeginn	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass für die zu bewertende Evidenz weder gezeigt war, dass zulassungskonform dosiert wurde noch, dass Therapieeskalationsoptionen zu Studienbeginn ausgeschöpft waren.</p> <p><i>„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.“</i></p> <p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>Im vorliegenden neuen Anwendungsgebiet von Dupilumab handelt es sich um stark vorbehandelte COPD-Patienten mit Typ-2-Inflammation, die trotz Kombinationstherapie aus LABA + LAMA und ICS, sofern angebracht, weiterhin Exazerbationen erleiden. Dies bedeutet, dass das relevante Patientenkollektiv bezogen auf den empfohlenen Therapiealgorithmus bereits alle Therapiestufen gemäß nationalen und internationalen COPD-Leitlinien durchlaufen hat.</p> <p>Dies spiegelt sich ebenfalls in der Studienpopulation von BOREAS und NOTUS wider, die neben der erhöhten Eosinophilenzahl ein hohes Exazerbationsrisiko aufwies, welches definiert war als ≥ 2 mittelschwere oder ≥ 1 schwere Exazerbation innerhalb eines</p>	<p>Für die Teilpopulation lagen im Dossier keine Daten vor, die zeigen, ob ggf. weitere Optionen einer Therapieeskalation 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.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seiner Stellungnahme zum einen post hoc Analysen vor, die den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem $\text{Post-BD-FEV}_1 < 50\%$ 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 $\text{Post-BD-FEV}_1 \geq 50\%$ der Studien BOREAS und NOTUS kein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten infolge einer Exazerbation einen $\text{Post BD-FEV}_1 < 50\%$ auf.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Jahres vor Studienbeginn. Voraussetzung für die Studieneignung war außerdem eine Vorbehandlung mit einer Dreifachkombination aus LABA + LAMA + ICS oder, falls ICS nicht angebracht war, mit einer Zweifach-Therapie bestehend aus LABA + LAMA und das Auftreten ≥ 1 Exazerbation während dieser Behandlung.</p> <p>Bezogen auf die Teilpopulation Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll erhielten in den beiden Studien BOREAS und NOTUS insgesamt 99,8 % der Patienten eine medikamentöse Langzeittherapie, davon 98,1 % mit der Dreifachkombination aus LABA + LAMA + ICS und die restlichen 1,7 % mit der Zweifachkombination aus LABA + LAMA.</p> <p>Übertragen auf den COPD-Therapiealgorithmus bedeuten die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, dass den Patienten der Teilpopulation Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll zu Studienbeginn keine weiteren Therapieoptionen zur Verfügung standen. Eine Dosisescalation der Dreifach- oder Zweifach-Therapien wird in der Indikation COPD nicht empfohlen, da sich für ICS kein Wirksamkeitsvorteil, jedoch ein höheres Pneumonierisiko zeigt [37]. Darüber hinaus unterscheiden sich die verschiedenen Präparate teils zulassungsbedingt in den jeweiligen Dosierungen. Es gibt Präparate die ausschließlich mit der niedrigeren ICS-Dosierung für die Behandlung der COPD zugelassen sind, wie beispielsweise Relvar Ellipta 92/22 [18]. Der Fachinformation ist zu entnehmen, dass die höhere ICS-Dosierung gegenüber der niedrigen keinen</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zusätzlichen Nutzen aufweist, aber ein potenziell erhöhtes Risiko einer Pneumonie und systemischer steroid-bedingter Nebenwirkungen besteht [18]. Andere Präparate sind nur in der höheren ICS-Dosierung für die COPD zugelassen, da niedrigere ICS Dosierungen nie in COPD Studien getestet wurden - so beispielsweise Viani Diskus [19].</p> <p>Die Behandlung in BOREAS und NOTUS erfolgte mit Dupilumab bzw. Placebo in Kombination mit der etablierten medikamentösen Langzeittherapie mit LABA + LAMA ± ICS laut Studienprotokoll zulassungskonform (<i>as prescribed</i>) [43, 44]. Patienten mussten mindestens 3 Monate vor Studieneinschluss auf eine Dreifach-Therapie, oder Zweifach-Therapie, sofern ICS unangebracht waren, eingestellt worden sein und darüber hinaus seit ≥ 1 Monat vor Visite 1 eine stabile Dosis erhalten. Die ICS-Therapie wurde dabei vor Visite 1 der Studien vom jeweiligen behandelnden Arzt unter Berücksichtigung lokaler Richtlinien auf den Patienten abgestimmt.</p> <p>Sanofi erachtet die im Dossier dargelegten Angaben zur ärztlich festgelegten Hintergrundmedikation unter Berücksichtigung der zuvor dargelegten Sachverhalte als angemessen. Um der geäußerten Kritik zu begegnen, wurde dem Anhang B eine weitere Aufschlüsselung der ICS-Dosierungsinformationen für die angewendeten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen beigefügt, wobei die Dosierungen in Fluticasonpropionat-Äquivalente</p>	<p>Für die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation im Vergleichsarm der Studien war die Möglichkeit einer Therapieeskalation 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 Therapieeskalation 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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>umgerechnet wurden (Anhang B, Tabelle 3 <i>Number of participants by controller medication type, standardized medication name at randomization and ICS dose - ITT population with post-bronchodilator FEV1 ≥ 50% at Baseline</i>). Mit Ausnahme von insgesamt 18 Patienten wurde die bestehende ICS-Therapie im Studienverlauf unverändert fortgeführt (Anhang A, Tabelle 3). Dies verdeutlicht, dass insbesondere für die bereits erwähnte Teilpopulation mit einer Post-BD-FEV1 ≥ 50 % vom Soll keine weiteren therapeutischen Eskalationsmöglichkeiten verfügbar waren.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>In die Studien BOREAS und NOTUS wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, deren Therapie aufgrund der Patientencharakteristika und der Exazerbationshistorie bereits bis zur letzten möglichen Eskalationsstufe angepasst wurde. Zum Zeitpunkt des Studienbeginns bestand keine Möglichkeit einer weiteren Therapieoptimierung. Während eine ICS-Eskalation in der Indikation Asthma gängige Praxis ist, hat sie bei der COPD keinen Stellenwert. Darüber hinaus ist eine für den Patienten individuell optimierte Therapie nicht zwangsweise gleichbedeutend mit einer Behandlung mit der maximal zugelassenen Dosierung der einzelnen Wirkstoffe, da höhere Dosen – wie Daten zeigen – keinen zusätzlichen Nutzen bringen und lediglich das Risiko von</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nebenwirkungen wie Pneumonien erhöhen. Mit der in beiden Studien verabreichten Hintergrund- und Notfalltherapie ist die zVT für die Teilpopulation Post-BD-FEV ₁ ≥ 50 % vom Soll adäquat umgesetzt.	
Teil I S. I.22, 23	<p>Therapieanpassung im Studienverlauf</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass Unsicherheit besteht, ob für die gezeigte Teilpopulation Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll noch Therapieeskalationsmöglichkeiten bestanden haben.</p> <p><i>„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.“</i></p> <p><i>„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.“</i></p>	<p>Für die Teilpopulation lagen im Dossier keine Daten vor, die zeigen, ob ggf. weitere Optionen einer Therapieeskalation 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.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat 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</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>Wie bereits erläutert, hatten unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien die Patienten der relevanten Teilpopulation Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll die Therapiestufen bereits zu Studienbeginn ausgeschöpft. Gemäß Leitlinien besteht weder die Möglichkeit weitere Wirkstoffe zur bestehenden Hintergrundtherapie zu ergänzen, noch sind Dosiserhöhungen der Wirkstoffe empfohlen. Bei akuten Exazerbationen war eine leitliniengerechte Notfalltherapie möglich. Nach 1 schweren oder 2 mittelschweren COPD-Exazerbationen war außerdem nach Ermessen der Studienärzte eine Dosisanpassung der medikamentösen Langzeittherapie erlaubt. Dadurch wurde den Studienärzten die Flexibilität eingeräumt, die Therapie anzupassen, sofern die Dosiserhöhung aus ärztlicher Sicht für den individuellen Patienten mit einem größeren Nutzen als Risiko einherging oder ein Wechsel des Inhalators indiziert war. Dass die Studienärzte in individuellen Fällen in den Studien davon Gebrauch machten, beschreibt das IQWiG selbst auch in seiner Nutzenbewertung:</p> <p><i>„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).“</i></p>	<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In den speziell vom IQWiG beschriebenen Fällen handelt es sich um Erhöhungen der Anzahl bzw. der täglichen Dosis der medikamentösen Langzeittherapie.</p> <p>Sanofi stellt im Anhang A die ergänzende Post hoc-Analyse für die Teilpopulation Post-BD-$FEV_1 \geq 50\%$ vom Soll dar (Anhang A, Tabelle 2). Diese Analyse zeigt, dass für die relevante Teilpopulation in den Studien BOREAS und NOTUS bei 5 bzw. 4 Exazerbationen eine Erhöhung der Begleitmedikation erfolgte.</p> <p>Die Tatsache, dass eine Dosisanpassung in Form einer Dosiserhöhung in den Zulassungsstudien nur sehr selten vorgenommen wurde, spiegelt den klinischen Alltag in der Indikation wider.</p> <p>Aus Tabelle 3 im Anhang A geht hervor, dass während der Behandlungsphase in den Studien BOREAS und NOTUS 1,7 % bzw. 2,2 % der Patienten der Teilpopulation Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$ vom Soll die Behandlung mit ICS abgebrochen haben.</p> <p>Zusammenfassend bestand in den Studien BOREAS und NOTUS die Möglichkeit einer Therapieanpassung, sofern diese aufgrund einer besonderen klinischen Situation aus Sicht des Prüfarztes medizinisch indiziert und möglich war. Eine Dosiserhöhung war jedoch nur in definierten Ausnahmefällen möglich, da das</p>	<p>vorgesehen. Anhand der Angaben in den Leitlinien und der klinischen Sachverständigen wird jedoch davon ausgegangen, dass eine Therapieeskalation 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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgehen weder den Leitlinienempfehlungen noch der gängigen klinischen Praxis entspricht.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>In den pivotalen Studien bestand die Option einer Therapieanpassung. Unter bestimmten Voraussetzungen war auch eine Dosiserhöhung erlaubt, um den Prüfärzten ein gewisses Maß an Flexibilität bei der Therapieentscheidung zu ermöglichen, aber insgesamt dennoch ein robustes Studiendesign vorzuweisen.</p>	
<p>Teil I S. I.21 Z. 27</p>	<p>Therapieeskalation mit Roflumilast in der für die Fragestellung relevanten Teilpopulation</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass unsicher ist, ob für Patienten der im Dossier präsentierten Teilpopulation Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll im Studienverlauf eine Roflumilast-Therapie indiziert gewesen wäre.</p> <p><i>„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</i></p>	<p>Für die Teilpopulation lagen im Dossier keine Daten vor, die zeigen, ob ggf. weitere Optionen einer Therapieeskalation 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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll zur Bildung einer Teilpopulation, für die eine Therapie mit Roflumilast nicht geeignet ist (siehe vorheriger Abschnitt) nachvollziehbar. [...] 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.“</i></p> <p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>Wie auch vom IQWiG beschrieben, besteht die regulatorische Möglichkeit Patienten mit schwerer COPD und einem Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll und ausgeprägter chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen (≥ 2 pro Jahr) mit Roflumilast zu behandeln. Es liegt keine RCT mit dem primären Ziel Wirksamkeit und Sicherheit von Roflumilast in COPD-Patienten mit einer erhöhten Anzahl an Eosinophilen nachzuweisen vor. Die verfügbare Evidenz stammt aus einer Meta-Analyse der Zulassungsstudien RESPOND und RE2ACT, die Roflumilast gegenüber einer gepoolten Population unter Zweifach-Therapie aus LABA + ICS oder einer Dreifach-Therapie vergleicht. Die Überlegenheit der Dreifach-Therapie war zum Zeitpunkt der Durchführung der Roflumilast-Studien noch nicht vollständig nachgewiesen. Daher spiegeln die Studien die damaligen klinischen Praktiken wider, die vielfältiger und weniger standardisiert waren als heute. In der gepoolten</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Analyse erhielten 58 % der Patienten in Dreifach-Therapie, während 42 % eine Kombinationstherapie bestehend aus LABA + ICS erhielten. Für die präspezifizierten Analysen zur Untersuchung des Effekts der Anzahl an Eosinophilen auf die Wirksamkeit wurde nicht zwischen Zweifach- und Dreifach-Therapie differenziert. Insgesamt liegt damit für Roflumilast keine Evidenz im relevanten Anwendungsgebiet von Dupilumab vor.</p> <p>Entsprechend ist gemäß aktuellem Entwurf zum GOLD Report 2025 für Patienten, die trotz Dreifach-Therapie mit LABA + LAMA + ICS weiterhin Exazerbationen erleiden und eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen von ≥ 300 Zellen/μl aufweisen, ausschließlich Dupilumab in Betracht zu ziehen [21].</p> <p>Die Therapie mit Roflumilast geht außerdem, wie zuvor dargelegt, mit erheblichen gastrointestinalen und neuropsychiatrischen Nebenwirkungen einher, die bereits in den Zulassungsstudien von Roflumilast mit einem vermehrten Behandlungsabbruch assoziiert waren [10]. Verschiedene Studien zeigten, dass diese im klinischen Alltag noch häufiger auftreten als in den Zulassungsstudien [13, 15, 26, 29, 30, 32, 38].</p> <p>Laut NVL wird die Evidenzqualität als gering eingeschätzt und daher sollte Roflumilast auch gemäß aktuellem DMP insgesamt nur in begründeten Fällen erwogen werden [9, 17]. Insgesamt kommen damit im Versorgungsalltag nur wenige Patienten für eine</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlung mit Roflumilast infrage und es spielt im Versorgungsalltag nur eine untergeordnete Rolle.</p> <p>Bei Betrachtung der rein formalen Kriterien zur Anwendung von Roflumilast gemäß Fachinformation, käme die Behandlung für die relevante Teilpopulation der Patienten mit einem Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll im Studienverlauf erst nach einer deutlichen Verschlechterung der Lungenfunktion infrage, da ansonsten keine regulatorische Möglichkeit einer Therapieeskalation besteht. Des Weiteren müssen sie die folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ärztlich bestätigte Diagnose einer chronischen Bronchitis - häufigen Exazerbationen (≥ 2 pro Jahr) <p>Sanofi reicht mit der vorliegenden Stellungnahme eine Analyse der Teilpopulation Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll ein, die in einer ersten Annäherung den Anteil der Patienten bestimmen soll, die im Studienverlauf ggf. für eine Behandlung mit Roflumilast infrage gekommen wären. Diese Berechnung erfolgte unter der Annahme, dass ein Exazerbationsereignis durch die mögliche Verschlechterung der Lungenfunktion zur Anpassung der Therapie führt. Ausgewertet wurde der Anteil der Patienten mit einem Post-BD-FEV < 50 % vom Soll mindestens 6 Wochen nach einer mittelschweren oder schweren Exazerbation. Da sich die Lungenfunktion nach der akuten Exazerbation in der Regel erholt, wird im klinischen Alltag eine Therapie mit Roflumilast erst bei</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>anhaltendem Funktionsverlust in Erwägung gezogen. Zudem empfiehlt der GOLD Report eine Therapieeskalation, wenn Patienten weiterhin Exazerbationen erleiden [21]. Aus diesem Grund wurde für die Auswertung der erste verfügbare Post-BD-FEV₁-Wert mindestens 6 Wochen nach der Exazerbation herangezogen. Berücksichtigt wurden die Patienten, für die ein Post-BD-FEV₁-Wert nach Exazerbation verfügbar war.</p> <p>Bezogen auf die Teilpopulation Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll wiesen insgesamt 45 (4,9 %) Patienten aus den Studien BOREAS und NOTUS infolge einer Exazerbation mindestens einen Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll auf (Anhang A, Tabelle 4).</p> <p>Bei dem hier dargestellten Anteil der Patienten mit einem Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll handelt es sich um eine konservative Schätzung. Der tatsächliche Anteil wird darunter liegen, da diese Auswertungen die weiteren für eine Roflumilast-Behandlung zu berücksichtigenden Kriterien sowie mögliche Kontraindikationen vernachlässigt.</p> <p>Es ist davon auszugehen, dass die Studien bzw. die relevanten Teilpopulationen im Studienverlauf keinen relevanten Anteil an Patienten, die die oben genannte Kriterien erfüllen, aufweisen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die durchgeführte Behandlung in den Studien BOREAS und NOTUS mit Hintergrund- und Notfalltherapie, die für COPD zugelassen und zweckmäßig sind, entspricht der aktuellen Versorgungsrealität von Patienten mit COPD einer erhöhten Anzahl an Eosinophilen im Blut und einem Post-BD-FEV ₁ ≥ 50 % vom Soll.	
Teil I S. I.33	<p>Definition von Exazerbationen</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass aus den Unterlagen der Studien BOREAS und NOTUS keine Information zur Definition einer Exazerbation hervorgeht.</p> <p><i>„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.“</i></p> <p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>Für die Analyse der Studien BOREAS und NOTUS wurden ausschließlich mittelschwere und schwere Exazerbationen</p>	<p>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</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>berücksichtigt, die von einem unabhängigen, verblindeten <i>Adjudication Committee</i> bewertet wurden.</p> <p>Alle vom Prüfarzt als AECOPD dokumentierten Ereignisse mussten durch das unabhängige, verblindete <i>Adjudication Committee</i> bestätigt werden. Dieses <i>Committee</i> bietet das höchste Maß an Sicherheit, um zu gewährleisten, dass alle von den Studienzentren gemeldeten Ereignisse einheitlich beurteilt wurden und klinisch relevant waren.</p> <p>Eine Exazerbation ist gemäß <i>COPD Exacerbation Adjudication Committee Charter</i> definiert als [45]:</p> <p><i>„An acute event characterized by a worsening of patient’s respiratory symptoms that is beyond normal day-to-day variations and leads to a change in medication. This generally includes an acute change in one or more of the following cardinal symptoms:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Cough increase in frequency and severity</i> - <i>Sputum production increases in volume and/or changes character</i> - <i>Dyspnea increases“</i> <p>Die COPD-Exazerbationen wurden vom Prüfarzt dokumentiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelschwere Exazerbationen wurden definiert als AECOPD, die eine Behandlung entweder mit systemischen Corticosteroiden 	<p>Hospitalisierung oder Überwachung für 24 Stunden auf einer Intensivstation erforderten oder zum Tode führten) eingeteilt.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(intramuskulär, intravenös oder oral) und/oder Antibiotika erforderten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwere Exazerbationen wurden definiert als AECOPD, die eine Hospitalisierung oder Überwachung für 24 Stunden auf einer Intensivstation erforderten oder zum Tode führten. <p>Exazerbationen, die keine der beiden genannten Definitionen erfüllten, wurden als milde Exazerbationen eingestuft.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Aus Sicht von Sanofi ist mit der in den Studienunterlagen beschriebenen Erhebung der Exazerbationen, Definition der mittelschweren und schweren Exazerbationen und der Beurteilung durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee, eine hinreichende Definition der Exazerbationen gegeben.</p>	
Teil II S. II.13-17	<p>Herleitung der Zielpopulation</p> <p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG merkt im Zuge der Zusammenfassung in Tabelle 1 seines Berichts an, dass die angegebene Anzahl der Patienten unterschätzt ist. Maßgebliche Gründe für die Unterschätzung sind:</p>	<p>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen:</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>„Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit Post-BD-$FEV_1 < 50\%$ vom Soll, die Roflumilast nicht erhalten, aber für die Dupilumab infrage kommt</i> • <i>fehlerhafter Bezug des Anteilswerts der Patientinnen und Patienten mit Roflumilast-Verordnung</i> • <i>Ausschluss von Patientinnen und Patienten durch zu restriktive Operationalisierungen in der Routinedatenanalyse (u. a.</i> <p><i>C. unvollständige Berücksichtigung von Wirkstoffen, Vorliegen von Exazerbationen in der Vorgeschichte)“</i></p> <p><u>Position von Sanofi:</u> Nach Auffassung von Sanofi ist die im Nutzendossier dargestellte Herleitung der Zielpopulation insgesamt als adäquat und in der Größenordnung als plausibel zu erachten. Die Kritik des IQWiG zur Herleitung der Zielpopulation ist aus Sicht von Sanofi an vereinzelten Stellen jedoch nachvollziehbar. Um die Hintergründe der im Dossier dargestellten Vorgehensweise zu verdeutlichen, werden die einzelnen Herleitungsschritte nachfolgend noch einmal systematisch dargestellt sowie auf die Kritik des IQWiG eingegangen und vereinzelte Anpassungen vorgenommen.</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Schritt 1 (Prävalenz der COPD bei erwachsenen Patienten)</u></p> <p>Im Nutzendossier wurde basierend auf der Analyse von Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) eine Prävalenz in Deutschland von 4,9 % dargestellt. Diese wird vom IQWiG nicht kritisiert und liegt innerhalb der anhand publizierter Daten ermittelten Spanne. Aus Sicht von Sanofi ist der Herleitungsschritt 1 mit den dort ermittelten 3.006.233 prävalenten erwachsenen Patienten in der GKV somit als sachgerecht anzusehen.</p> <p><u>Schritt 2 (Patienten mit erhöhten Eosinophilen im Blut)</u></p> <p>Da eine erhöhte Eosinophilenzahl im Blut und die damit einhergehende Typ-2-Inflammation nicht durch eine <i>International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, German Modification (ICD-10-GM)</i> Diagnosegruppe bestimmbar ist, wurde die Analyse von GKV-Routinedaten für die Herleitung der Zielpopulation in diesem Schritt durch Angaben aus publizierten Quellen ergänzt. Dabei wurde im Nutzendossier dargelegt, dass die identifizierten Publikationen zur Bestimmung des Anteils der Patienten mit erhöhter Eosinophilenzahl im Blut, aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns, einer hohen Heterogenität unterliegen und die Angaben daher mit Unsicherheit behaftet sind. Um dieser Unsicherheit Rechnung zu tragen, wurde</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>im Nutzendossier eine Spanne von 11,1–37,5 % aus dem geringsten und höchsten prozentualen Anteil der identifizierten Publikationen dargestellt [2, 11, 22, 33, 34, 36, 49, 50].</p> <p>Das im Nutzendossier dargestellte Vorgehen bildete zum Zeitpunkt der Einreichung die bestmögliche Option zur Bestimmung des Anteils der Patienten mit erhöhten Eosinophilen im Blut ab und ist nach Ansicht von Sanofi insgesamt als adäquat zu erachten. Inzwischen liegt Sanofi eine Auswertung des <i>COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network (COSYCONET)</i>-Registers vor, die auf das vorliegende Anwendungsgebiet von Dupilumab abgestimmt ist und den deutschen Versorgungskontext valide abbilden kann [4]. COSYCONET ist eine groß angelegte, beobachtende Kohortenstudie, die in 29 Studienzentren in Deutschland durchgeführt wurde und an der sowohl Kliniken als auch Allgemeinpraxen beteiligt waren. Für die Studie wurden zwischen 2010 und 2013 2.741 Patienten rekrutiert. In der Auswertung des COSYCONET-Registers wurde eine Erhöhung der Eosinophilenzahl im Blut definiert, wenn die Patienten eine Eosinophilenzahl von ≥ 300 Zellen/μl im Blut aufwiesen [4]. Dies stimmt auch mit den Einschlusskriterien der nutzenbewertungsrelevanten Studien BOREAS und NOTUS überein, in denen die Zellzahl der Eosinophilen im Blut mit einem Richtwert von ≥ 300 Zellen/μl definiert wurde. Wie bereits im Teil zur Anzahl an Eosinophilen im Blut betont wurde, ist der Schwellenwert von</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>≥ 300 Zellen/μl zur Identifikation von einer erhöhten Eosinophilenzahl im Blut als adäquat zu erachten, da sich aus den klinischen Studien deutliche Hinweise ergeben, dass sich diese Zahl als Indikator für eine Typ-2-Entzündung eignet.</p> <p>Zur Bestimmung des prozentualen Anteils von Patienten mit erhöhter Eosinophilenzahl im Blut wurden in der Auswertung des COSYCONET-Registers insgesamt 5 Visiten (Visite 4–8) berücksichtigt. Die Analyse wurde als Querschnittsauswertung pro Visite durchgeführt. Seit Beginn der Studie im Jahr 2010 wurde immer deutlicher, dass COPD eine komplexe Erkrankung ist, die durch mehrere Phänotypen gekennzeichnet ist und über die traditionelle Klassifizierung von Bronchitis und Emphysem hinausgeht. Unter anderem wurden erhöhte Eosinophilen-Werte und damit zusammenhängende Behandlungsempfehlungen in internationale Leitlinien aufgenommen. Aus diesem Grund und um die Datenerfassung zu verbessern sowie eine unkomplizierte, objektive Messung zu ermöglichen, wurde die Eosinophilenzahl als Parameter ab Visite 4 eingeführt und regelmäßig dokumentiert. Aus den Messungen des COSYCONET-Registers kann geschlossen werden, dass 17,6 % eine erhöhte Eosinophilenzahl von ≥ 300 μl/Zellen im Blut und somit Anzeichen einer Typ-2-Entzündung aufweisen [4]. Dieser Wert liegt in der im Nutzendossier dargestellten Spanne von 11,1–37,5 % und stellt einen validen Anteilswert zur näheren Bestimmung der</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zielpopulation von Dupilumab dar. Auf Grundlage von Gesprächen mit Experten bildet der Anteil von 17,6 % aus Sicht von Sanofi den deutschen Versorgungsalltag valide ab, wonach der Anteil der Patienten mit einer erhöhten Eosinophilenzahl im Blut tendenziell im unteren Bereich der in der Literatur angegebenen Spanne liegen dürfte.</p> <p>Zusammenfassend und insbesondere vor dem Hintergrund der nun vorliegenden Daten aus dem COSYCONET-Register, ist die Anmerkung des IQWiG, dass die Obergrenze von 37,5 % tendenziell eine Unterschätzung darstellt, nicht nachvollziehbar. Aus Sicht von Sanofi stellt dieser Wert vielmehr eine deutliche Überschätzung dar.</p> <p>Da der aus den Daten des COSYCONET-Registers bestimmte Anteil von 17,6 % den derzeit validesten Wert für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet und zudem spezifisch die deutsche Versorgungsrealität widerspiegelt, ist es aus Sicht von Sanofi als sachgerecht zu erachten, diesen zur Bestimmung der Patienten mit erhöhter Eosinophilenzahl im Blut heranzuziehen – insbesondere auch angesichts der im Dossier dargestellten und vom IQWiG hervorgehobenen Unsicherheiten in der identifizierten verfügbaren Literatur. Zusammenfassend ergeben sich somit 529.097 GKV-Patienten ($3.006.233 \cdot 0,176$) mit diagnostizierter</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>COPD, die eine erhöhte Eosinophilenzahl von $\geq 300 \mu\text{l}/\text{Zellen}$ im Blut aufweisen [4, 42].</p> <p><u>Schritt 3a und b (Aufteilung in Patienten mit Post-BD-$\text{FEV}_1 \geq 50 \%$ bzw. $< 50 \%$ vom Soll)</u></p> <p>Hinsichtlich der Unterteilung der Patientengruppen anhand des Post-BD-FEV_1-Wertes verweist Sanofi auf die Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2023-B-319. Im Beratungsgespräch wurde folgende zVT benannt [16]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „LABA und LAMA und ggf. ICS und Roflumilast, sofern die für die Anwendung von Roflumilast notwendigen Kriterien erfüllt sind“ <p>Das Anwendungsgebiet von Dupilumab umfasst sowohl Patienten mit einem Post-BD-$\text{FEV}_1 \geq 50 \%$ vom Soll als auch $< 50 \%$ vom Soll. Da Roflumilast aufgrund der eingeschränkteren Zulassung (Patienten mit schwerer COPD mit einem $\text{FEV}_1 < 50 \%$, ausgeprägter chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen [≥ 2 pro Jahr]) [5, 23] und des Nebenwirkungsprofils nur für einen Teil der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet infrage kommt, wurden die ITT-Populationen der Studien BOREAS und NOTUS jeweils modifiziert, um eine Übereinstimmung der Analysepopulation mit der vom G-BA benannten zVT zu gewährleisten. Die Umsetzung der zVT</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erfolgte somit durch eine Trennung in die beiden Teilpopulationen Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll und Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll. Bei dem gewählten Ansatz handelt es sich um eine konservative (im Sinne der größten Patientenzahl) Trennung in die beiden Teilpopulationen. Sanofi ist der Auffassung, dass die Unterteilung der Patientengruppe aufgrund der Zulassungen von Dupilumab und Roflumilast, den damit einhergehenden unterschiedlichen Behandlungspfaden und aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Roflumilast unumgänglich ist. Dies wird auch aus dem aktuellen GOLD Report 2025 deutlich. Wie im allgemeinen Teil der vorliegenden Stellungnahme beschrieben, können für Patienten, die trotz Dreifach-Therapie mit LABA, LAMA und ICS weiterhin Exazerbationen erleiden, gemäß GOLD Report (1) Dupilumab (bei erhöhter Anzahl an Eosinophilen im Blut, EOS ≥ 300 Zellen/μl), (2) Azithromycin (Nicht-Raucher [in Deutschland keine Zulassung für COPD]) und (3) Roflumilast (Post-BD-FEV₁ < 50 %, chronische Bronchitis und Vorgeschichte schwerer Exazerbationen) in Betracht gezogen werden [21]. Demzufolge werden Dupilumab und Roflumilast nicht für dieselbe Patientengruppe als Behandlungsoption betrachtet.</p> <p>Die gezielte Berücksichtigung ausschließlich moderat bis schwer betroffener Patienten für die Zielpopulation von Dupilumab, wird auch im Hinblick auf die Zulassung der Dreifach-Therapie (z. B. Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol – Trelegy Ellipta)</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>deutlich, die für Patienten mit moderater bis schwerer COPD indiziert ist [20]. Gemäß Anwendungsgebiet von Dupilumab haben die Patienten eine solche Dreifach-Therapie bereits durchlaufen und erleiden dennoch weiterhin Exazerbationen. Somit weisen die Patienten in der Zielpopulation von Dupilumab eine unzureichend kontrollierte COPD mit fortgeschrittenem Schweregrad (2–4) auf.</p> <p>Aufgrund der Präzisierung des Anteils der Patienten im Herleitungsschritt 2 ist ebenso eine Anpassung der Patientenzahlen in den Schritten 3a und b notwendig, wobei die im Nutzendossier ermittelten Anteile der Schweregrade von 42,94 % (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll) und 17,59 % (Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll) bestehen bleiben. Für die Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll) können somit 227.194 Patienten (529.097*0,4294) und für die Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll) 93.068 Patienten (529.097*0,1759) bestimmt werden [42].</p> <p><u>Schritt 4a und 4b (Patienten, die trotz einer Therapie aus ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Therapie aus LABA und LAMA Exazerbationen aufweisen und Patienten, die zusätzlich Roflumilast verschrieben bekommen)</u></p> <p>Das IQWiG kritisiert in seinem Bericht, dass die Anteilswerte der Patienten mit Roflumilast-Verordnung bzw. der Dreifach- und Zweifach-Therapie (sofern ICS kontraindiziert sind) fehlerhaft</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ermittelt wurden. Diese Kritik ist aus Sicht von Sanofi nur zu Teilen nachvollziehbar.</p> <p>Die im Nutzendossier dargestellte Anwendung des Anteilswertes der Patienten, die eine Dreifach- und Zweifach-Therapie (sofern ICS kontraindiziert sind) erhielten und Exazerbationen aufweisen auf Basis aller COPD-Patienten ist grundsätzlich als adäquat zu erachten. Die Analyse der GKV-Routinedaten hat ergeben, dass ein signifikanter Anteil der Patienten mit COPD (~66,77 %) in Deutschland einen unklaren Schweregrad aufweisen bzw. dieser nicht in der ICD-10-GM Kodierung angegeben wurde [40]. Dies führt in der Analyse und Herleitung der in Frage kommenden Zielpopulation zu der Herausforderung, wie diese Patienten entsprechend der Schweregrade zu verteilen seien. Aufgrund der hohen Rate an Patienten mit unklarem Schweregrad kann davon ausgegangen werden, dass die Anzahl der Patienten der jeweiligen Schweregrade 2–4 die tatsächliche Verteilung der Schweregrade in der COPD nicht hinreichend wiedergeben kann. Würde sich in der Analyse ausschließlich auf die Patienten bezogen werden, für die eine entsprechende Kodierung nach Schweregrad vorhanden ist, würde dies aufgrund der erheblich kleineren Stichprobe zu einer großen Unsicherheit führen. Dies wird als nicht sachgerecht</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erachtet. Im Rahmen der Herleitung der Zielpopulation wurde daher nach Ansätzen gesucht, dieser Unsicherheit, die mit dem hohen Anteil an Patienten mit unklarem Schweregrad einhergeht, zu begegnen. Das IQWiG hat sich im Rahmen eines Arbeitspapiers zur Prüfung der Validität der Bestimmung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation in der COPD bereits mit eben dieser Fragestellung selbst beschäftigt. Dort wird es als sachgerecht erachtet, dass Patienten mit unklarem Schweregrad in der ICD-10-GM Kodierung den weniger ausgeprägten Schweregraden (1 und 2) zuzuordnen seien, da bei schweren betroffenen Patienten eine ausführlichere Diagnostik und spezifischere Kodierung zu erwarten sei [27]. Dies ist auch nach Auffassung von Sanofi plausibel, weshalb die Patienten mit unklarem Schweregrad jeweils hälftig auf die Schweregrade 1 und 2 aufgeteilt wurden. Eine konsistente Übertragung der Ergebnisse von Patienten, die eine Dreifach- oder Zweifach-Therapie, sofern ICS nicht angebracht war, erhielten und Exazerbationen aufweisen auf die gesamte COPD-Population erscheint daher methodisch fundiert und gut geeignet, um ein realistisches Abbild der tatsächlichen Versorgungssituation zu liefern.</p> <p>Die Berücksichtigung aller prävalenten Patienten unabhängig vom Schweregrad ist zur Bestimmung des Anteilswertes der Patienten,</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die eine Dreifach- und Zweifach-Therapie (sofern ICS kontraindiziert sind) erhielten und Exazerbationen aufweisen (2,93 %) somit grundsätzlich als sachgerecht zu erachten. Nach Ansicht von Sanofi wäre es insgesamt mit größeren Unsicherheiten behaftet gewesen, diese Anteilswerte ausschließlich auf Basis der Patienten mit kodiertem Schweregrad 2 bzw. 3 und 4 zu bestimmen.</p> <p>Basierend auf der Präzisierung des Anteils der Patienten im Herleitungsschritt 2 und damit einhergehend den Schritten 3a und b, wird nachfolgend ebenso eine Anpassung der Patientenzahlen in den Schritten 4a und b vorgenommen. Für die Bestimmung der Patienten in der Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll), die mit einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA therapiert wurden und trotzdem Exazerbationen aufweisen, bleibt die Anwendung des Anteilswertes von 2,93 % bestehen. Für die Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll) kann somit eine Anzahl von 6.646 Patienten (227.194*0,0293) bestimmt werden [42].</p> <p>Mit Blick auf die Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll) kritisiert das IQWiG, dass dort Patienten ausgeschlossen werden, die zwar Roflumilast nicht erhalten, jedoch potenziell für eine Behandlung mit Dupilumab infrage kommen. Der Kritik des IQWiG</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wird gefolgt, indem nun auch in dieser Teilpopulation zunächst die Patienten quantifiziert werden, die mit einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA therapiert wurden und trotzdem Exazerbationen aufweisen.</p> <p>Um eine adäquate Bestimmung dieser Patienten zu gewährleisten, ändert sich der ursprünglich im Nutzendossier dargestellte Schritt 4b (Patienten, die zusätzlich Roflumilast verordnet bekamen) zunächst analog in den Schritt zu 4a. Dementsprechend wird auf die Patienten aus dem Schritt 3b ebenso der Anteilswert von 2,93 % angewendet, um die Patienten zu bestimmen, die trotz einer Therapie aus ICS, LABA und LAMA, oder falls ICS nicht abgebracht ist, einer Therapie aus LABA und LAMA, Exazerbationen aufweisen.</p> <p>Dieser Wert wird daher nun in Übereinstimmung mit der Erhebung aus der Analyse der GKV-Routinedaten ebenfalls auf die gesamte relevante COPD-Population angewendet. Dadurch wird gewährleistet, dass in beiden Teilpopulationen diejenigen Patienten erfasst werden, die eine Dreifach- oder Zweifach-Therapie erhalten (sofern ICS nicht angezeigt ist) und gleichzeitig Exazerbationen aufweisen – und damit die Zielpopulation für Dupilumab darstellen. Für die Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll) kann somit eine Anzahl von 2.722 Patienten</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(93.068*0,0293) im neuen Schritt 4b bestimmt werden [42]. Anschließend erfolgt nun eine Trennung in Patienten, die zusätzlich zu einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, eine Kombinationstherapie aus LABA und LAMA Roflumilast verordnet bekamen (Schritt 5b.1) und solche, die kein Roflumilast verordnet bekamen und somit für Dupilumab geeignet sind (Schritt 5b.2).</p> <p><u>Schritt 5b.1 und b.2 (Patienten, die zusätzlich zu einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, eine Kombinationstherapie aus LABA und LAMA Roflumilast verordnet bekamen und Patienten, die kein Roflumilast verordnet bekamen)</u></p> <p>Wie bereits im vorherigen Schritt beschrieben, ist der im Nutzendossier dargestellte Anteilswert der Roflumilast-Verordnungen von 1,24 % aus der Analyse von GKV-Routinedaten aus Sicht von Sanofi, unter Berücksichtigung der limitierten Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet, grundsätzlich als sachgerecht zu erachten. Um jedoch der Kritik des IQWiG, dass die Zielpopulation möglicherweise unterschätzt wurde, zu berücksichtigen und der Unsicherheit Rechnung zu tragen, wurde in Schritt 4b wie oben dargestellt zunächst die für Dupilumab generell geeignete Population mit einem Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll identifiziert. In Schritt 5b.1 wird nun ergänzend der Anteil der</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>für Roflumilast geeigneten Patienten innerhalb dieser Dupilumab-Zielpopulation mit einem Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll durch eine weiterführenden Analyse von GKV-Routinedaten ermittelt. Dort konnte gezeigt werden, dass lediglich 1–15 % der Patienten, die eine Dreifach- bzw. Zweifach-Therapie (sofern ICS nicht angezeigt ist) erhielten, mit der Folgetherapie Roflumilast behandelt wurden, wobei die Wahrscheinlichkeit dafür mit zunehmender Anzahl an Exazerbationen anstieg [3].</p> <p>Wird nun konservativ der maximale Anteil von 15 % auf die in Schritt 4b identifizierten Patienten angewendet, um sicherzustellen, dass es sich um Patienten mit anhaltenden Exazerbationen handelt, die zur Zielpopulation von Dupilumab gehören und bereits in Schritt 4b identifiziert wurden, ergibt sich für Schritt 5b.1 eine Anzahl von 408 Patienten (2.722*0,15). Diese Patienten wurden dementsprechend mit einer Dreifach- bzw. Zweifach-Therapie (sofern ICS nicht angezeigt ist) therapiert, wiesen weiterhin Exazerbationen auf und wurden anschließend leitlinienkonform auf Roflumilast eskaliert.</p> <p>Für den Schritt 5b.2 ergibt sich im Umkehrschluss ein Anteil von 85 %, der trotz einer Behandlung mit Dreifach- bzw. Zweifach-Therapie (sofern ICS nicht angezeigt ist) und weiteren Exazerbationen, kein Roflumilast erhielt. Diese Patienten scheinen somit nicht für eine Behandlung mit Roflumilast geeignet zu sein,</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>könnten jedoch für eine Behandlung mit Dupilumab infrage kommen. Übertragen auf die Patienten aus Schritt 4b entspricht dies einer Anzahl von 2.314 Patienten ($2.722 \cdot 0,85$) mit einem Post-BD-$FEV_1 < 50\%$ vom Soll, die nicht für Roflumilast geeignet sind [42].</p> <p><u>Weitere Anmerkungen aus dem IQWiG-Bericht</u></p> <p><i>Zum Thema Ausschluss von Patienten durch zu restriktive Operationalisierungen in der Routinedatenanalyse:</i></p> <p>Das IQWiG merkt in seinem Bericht an, dass durch eine zu restriktive Operationalisierung in der Routinedatenanalyse (u. a. unvollständige Berücksichtigung von Wirkstoffen, Vorliegen von Exazerbationen in der Vorgeschichte) Patienten aus der GKV-Zielpopulation von Dupilumab ausgeschlossen werden. Dies ist nach Ansicht von Sanofi als nicht sachgerecht zu erachten. Die Gründe dafür werden nachfolgend erläutert.</p> <p>Die Operationalisierung im Hinblick auf die Berücksichtigung von Wirkstoffen in der Analyse der GKV-Routinedaten schließt aus Sicht von Sanofi keine Patienten aus, die im Anwendungsgebiet von Dupilumab sind. Hinsichtlich der Kritik des IQWiG, dass nicht alle für das Indikationsgebiet COPD relevanten Wirkstoffe in der Analyse der GKV-Routinedaten berücksichtigt wurden, verweist Sanofi auf den dazugehörigen Projekt-Report. Dort werden alle für</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>das Anwendungsgebiet relevanten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen, d. h. LAMA, LABA und ICS, aufgeführt, die zu dem Zeitpunkt als die Analyse der GKV-Routinedaten durchgeführt wurde, in Deutschland verordnungsfähig waren [41]. Außerdem sind die in der Nutzenbewertung dargestellten Wirkstoffe, die gemäß IQWiG nicht berücksichtigt worden sind, nicht nachvollziehbar, da es sich bei diesen Beispielen um kurzwirksame Bronchodilatoren handelt, die im Anwendungsgebiet von Dupilumab keine Relevanz zur Herleitung der Zielpopulation haben. Somit kann diese Kritik aus Sicht von Sanofi insgesamt als nicht sachgerecht erachtet werden.</p> <p>Auch ist es nach Ansicht von Sanofi notwendig, dass die Patienten mindestens eine mittelschwere oder schwere Exazerbation in der Vorgeschichte haben mussten, damit gewährleistet werden konnte, dass in die Analyse der GKV-Routinedaten nur Patienten mit einer schweren unzureichend kontrollierten Erkrankung, welche alle vorangegangenen Therapien ausgeschöpft haben, eingeschlossen werden. Dies begründet sich durch das Anwendungsgebiet von Dupilumab, welches nur Patienten umfasst, die trotz Dreifach- und Zweifach-Therapie (sofern ICS kontraindiziert sind) eine unzureichend kontrollierte Erkrankung aufweisen und somit gemäß NVL bereits alle Therapiestufen des Behandlungsalgorithmus durchlaufen haben [9]. Diese Patienten weisen aufgrund der Schwere der Erkrankung somit ein hohes Exazerbationsrisiko auf</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und erleiden meist innerhalb von wenigen Monaten eine Exazerbation [25, 48]. Daher bestand aus Sicht von Sanofi die Notwendigkeit, nur Patienten mit mindestens einer mittelschweren und schweren Exazerbation in der Vorgeschichte in die Analyse der GKV-Routinedaten einzuschließen, um die Patienten im Anwendungsgebiet und deren Schwere der Erkrankung adäquat abbilden zu können.</p> <p><i>Zum Thema Vergleich der Zielpopulation zu dem Verfahren von Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol:</i></p> <p>Ein Vergleich der Zielpopulation zwischen Dupilumab und dem Verfahren zu Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol ist aufgrund seiner Zulassung für ein nicht vergleichbares Anwendungsgebiet aus Sicht von Sanofi nicht sachgerecht. Im Gegensatz zu anderen Wirkstoffen in der Indikation COPD ist Dupilumab angezeigt als <i>Add-on</i>-Erhaltungstherapie bei erwachsenen 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. Patienten, die für Dupilumab infrage kommen, befinden sich somit in einer fortgeschritteneren Therapielinie als Patienten, die noch für Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol geeignet sind und</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ausreichend darauf ansprechen [39]. Außerdem ist zu beachten, dass eine Gabe von ICS gemäß Leitlinien bereits ab einer Eosinophilenzahl im Blut von ≥ 100 Zellen/μl empfohlen wird [9, 21]. Da Dupilumab erst ab einem Schwellenwert von ≥ 300 Zellen/μl empfohlen wird [39] und die Patienten bereits ICS erhalten, welche die Eosinophilenzahl im Blut senken [31], ist nach Ansicht von Sanofi davon auszugehen, dass nur ein kleiner Anteil der Patienten, die eine Dreifach-Therapie erhalten auch den Schwellenwert von ≥ 300 Zellen/μl erreichen.</p> <p>Vor diesem Hintergrund und basierend auf den Einschränkungen, die mit dem Anwendungsgebiet von Dupilumab einhergehen, müsste der Anteilswert der Patienten mit einer erhöhten Eosinophilenzahl im Blut (≥ 300 Zellen/μl) auf die GKV-Population von Fucicasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol angewendet werden. Ebenso müsste eine Einschränkung auf Patienten, die nach dem Erhalt der Dreifach- bzw. Zweifach-Therapie (sofern ICS kontraindiziert sind) eine unzureichend kontrollierte Erkrankung aufweisen, vorgenommen werden. Mit diesen Einschränkungen und unter Berücksichtigung der Anteilswerte auf die GKV-Population von Fucicasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol würde sich diese um einen bedeutenden Anteil verringern und schlussendlich in einer ähnlichen Größenordnung wie in der hier dargestellten für Dupilumab hergeleiteten Zielpopulation liegen.</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

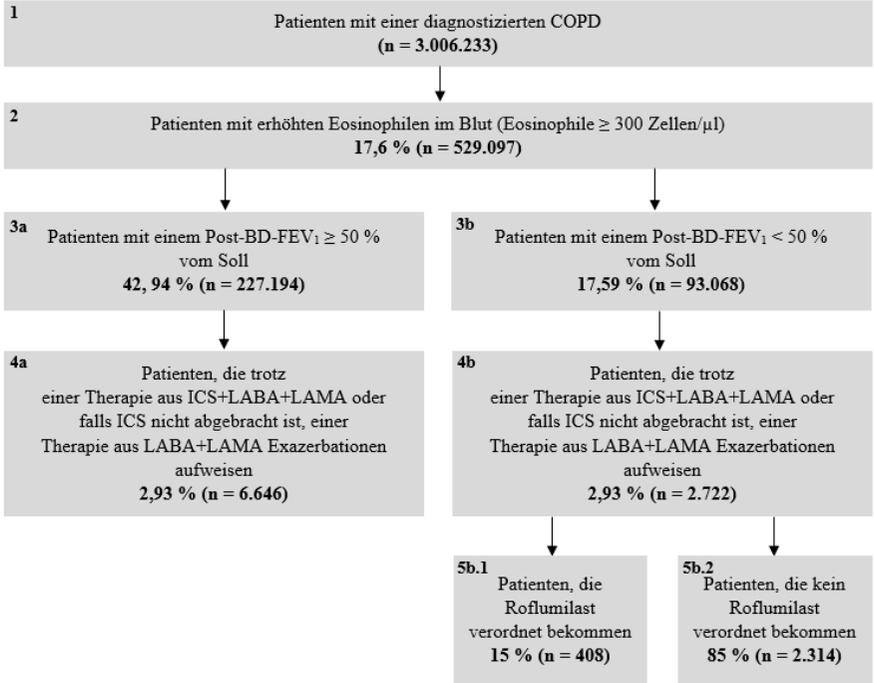
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Zusammenfassung:</u></p> <p>Zusammenfassend ist die im Nutzendossier dargestellte Herleitung der Zielpopulation unter Berücksichtigung der zu dem Zeitpunkt verfügbaren Daten und Publikationen aus Sicht von Sanofi als adäquat zu erachten. Außerdem spiegelt die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation das zugelassene Anwendungsgebiet von Dupilumab vollumfänglich wider. Basierend auf neuen verfügbaren Daten aus dem COSYCONET-Register wird im Herleitungsschritt 2 anstelle der im Nutzendossier herangezogenen Spanne für Patienten mit erhöhten Eosinophilen im Blut nun jedoch ein konkreter Anteilswert von 17,6 % verwendet. Dies liegt darin begründet, dass die Daten aus dem COSYCONET-Register im Vergleich zu den heterogenen Publikationen eine sehr valide Datenquelle darstellen, die besser auf das vorliegende Anwendungsgebiet von Dupilumab ausgerichtet sind und die Versorgungsrealität in Deutschland präziser abbilden. Der Wert befindet sich zudem innerhalb der auf Grundlage der Literatur angegebenen Spanne von 11,1–37,5%. Darüber hinaus berücksichtigt Sanofi den Kritikpunkt des IQWiG, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet auch Patienten einbezogen</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>werden müssen, die einen Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll aufweisen, weiterhin Exazerbationen erleiden, jedoch kein Roflumilast erhalten und dennoch für eine Behandlung mit Dupilumab geeignet sind. Der Herleitungsschritt 4b wird somit analog zum Schritt 4a durchgeführt, sodass für beide Teilpopulationen zunächst der Anteilswert von 2,93 % herangezogen wird. Auf diese Weise können auch in der Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll), die Patienten bestimmt werden, die mit einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA therapiert wurden und trotzdem Exazerbationen aufweisen, unabhängig davon, ob sie für Roflumilast geeignet sind oder nicht. Die Eignung für Roflumilast wird dann in zwei weitere Schritte (5b.1 und 5b.2) aufgetrennt, sodass deutlich wird, wie viele Patienten in der Versorgungsrealität Roflumilast geeignet und ungeeignet sind.</p> <p>Aufgrund der Einschränkungen des Anwendungsgebiets von Dupilumab ist aus Sicht von Sanofi im Vergleich zu anderen Verfahren in der Indikation COPD von einer deutlich geringeren Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation auszugehen. Die Anpassungen, die mit der vorliegenden Stellungnahme vorgenommen werden, bilden die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet von Dupilumab aus Sicht von Sanofi bestmöglich ab und spiegeln den deutschen Versorgungsalltag adäquat wider.</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Sanofi bittet den G-BA um Berücksichtigung der in der vorliegenden Stellungnahme vorgenommenen Präzisierung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation (siehe Abbildung 1).	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <pre> graph TD 1["1 Patienten mit einer diagnostizierten COPD (n = 3.006.233)"] --> 2["2 Patienten mit erhöhten Eosinophilen im Blut (Eosinophile ≥ 300 Zellen/µl) 17,6 % (n = 529.097)"] 2 --> 3a["3a Patienten mit einem Post-BD-FEV1 ≥ 50 % vom Soll 42,94 % (n = 227.194)"] 2 --> 3b["3b Patienten mit einem Post-BD-FEV1 < 50 % vom Soll 17,59 % (n = 93.068)"] 3a --> 4a["4a Patienten, die trotz einer Therapie aus ICS+LABA+LAMA oder falls ICS nicht abgebracht ist, einer Therapie aus LABA+LAMA Exazerbationen aufweisen 2,93 % (n = 6.646)"] 3b --> 4b["4b Patienten, die trotz einer Therapie aus ICS+LABA+LAMA oder falls ICS nicht abgebracht ist, einer Therapie aus LABA+LAMA Exazerbationen aufweisen 2,93 % (n = 2.722)"] 4b --> 5b1["5b.1 Patienten, die Roflumilast verordnet bekommen 15 % (n = 408)"] 4b --> 5b2["5b.2 Patienten, die kein Roflumilast verordnet bekommen 85 % (n = 2.314)"] </pre> <p>Abbildung 1: Herleitungsschritte zur Berechnung der GKV-Zielpopulation von Dupilumab für beide Teilpopulationen (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll vs. Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll)</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll) ergibt sich eine Anzahl von 6.646 Patienten, für die Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll) eine Anzahl von 2.722 Patienten, wovon 2.314 Patienten nicht für Roflumilast geeignet sind. Grundsätzlich ist die herangezogene Analyse von GKV-Routinedaten und die Angaben des COSYCONET-Registers mit gewissen Unsicherheiten behaftet, diese stellen jedoch die verlässlichste verfügbare Datenbasis dar und bilden die Versorgungsrealität bestmöglich ab.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Adeloye D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med*. 2022;10:447–58. doi:10.1016/S2213-2600(21)00511-7.
2. Ajithkumar, C.S. Peripheral blood eosinophilia in COPD: prevalence and clinical characteristics. 2018;7:223–8.
3. Albrecht I, Schild M, Greulich T, Azabdaftari D, Kossack N, Richter L, et al. Clinical and Economic Burden of COPD in Patients Poorly Controlled on LABA/LAMA or Inhaled Triple Therapy in Germany - A Retrospective Claims Data Analysis; 20.05.2024.
4. Alter, Peter J, Rudolf A., Kokot, Inge S, Tim. Project Report - Epidemiology - COSYCONET 2024.
5. AstraZeneca. Fachinformation Daxas® 500 Mikrogramm Filmtabletten: Stand: November 2023. 2010. www.fachinfo.de. [Zugriff: 22.11.2024].
6. Bafadhel M, Saha S, Siva R, McCormick M, Monteiro W, Rugman P, et al. Sputum IL-5 concentration is associated with a sputum eosinophilia and attenuated by corticosteroid therapy in COPD. *Respiration*. 2009;78:256–62. doi:10.1159/000221902.
7. Bafadhel M, Peterson S, Blas MA de, Calverley PM, Rennard SI, Richter K, Fagerås M. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med*. 2018;6:117–26. doi:10.1016/S2213-2600(18)30006-7.
8. Bafadhel M, Barnes N, Bourke S, Compton C, Criner G, Dransfield M, et al. Analysis of IMPACT: is one blood eosinophil count measurement sufficient to predict ICS treatment response in COPD? *European Respiratory Journal*. 2019;54:OA260. doi:10.1183/13993003.congress-2019.OA260.
9. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie - COPD Teilpublikation der Langfassung: 2. Auflage. Version 1. 2021. <https://www.leitlinien.de/themen/copd/2-auflage/2-auflage>. [Zugriff: 22.11.2024].
10. Calverley PMA, Rabe KF, Goehring U-M, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374:685–94. doi:10.1016/S0140-6736(09)61255-1.
11. Casanova C, Celli BR, de-Torres JP, Martínez-Gonzalez C, Cosio BG, Pinto-Plata V, et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2017;50:1701162. doi:10.1183/13993003.01162-2017.
12. Christenson SA, Steiling K, van den Berge M, Hijazi K, Hiemstra PS, Postma DS, et al. Asthma-COPD overlap. Clinical relevance of genomic signatures of type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:758–66. doi:10.1164/rccm.201408-1458OC.
13. Cilli A, Bal H, Gunen H. Efficacy and safety profile of roflumilast in a real-world experience. *J Thorac Dis*. 2019;11:1100–5.
14. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment report (EPAR): Dupixent. 2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0079-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff: 22.11.2024].
15. Garbe E, Hoti F, Schink T, Svendsen K, Al-Eid H, Arkhammar P, et al. Long-Term Safety of Roflumilast in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease, a Multinational

- Observational Database Cohort Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2024;19:1879–92. doi:10.2147/COPD.S465517.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 2024.
 17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V: (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL). 2024. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3454/DMP-A-RL_2023-11-16_iK-2024-07-01.pdf. [Zugriff: 22.11.2024].
 18. GlaxoSmithKline (Ireland) Limited. Fachinformation Relvar Ellipta 92 Mikrogramm/22 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation: Stand: Juli 2024. 2013. www.fachinfo.de. [Zugriff: 22.11.2024].
 19. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Fachinformation Viani Diskus: Stand: September 2023. 1999. www.fachinfo.de. [Zugriff: 22.11.2024].
 20. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Fachinformation Trelegy Ellipta: Stand: August 2023. 2017. www.fachinfo.de. [Zugriff: 22.11.2024].
 21. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2025 Report. 2025. <https://goldcopd.org/2025-gold-report/>. [Zugriff: 22.11.2024].
 22. Halpin DMG, Jong HJ de, Carter V, Skinner D, Price DB. Distribution, Temporal Stability and Appropriateness of Therapy of Patients With COPD in the UK in Relation to GOLD 2019. *EClinicalMedicine.* 2019;14:32–41. doi:10.1016/j.eclinm.2019.07.003.
 23. HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG. Fachinformation Roflumilast Heumann 250 Mikrogramm Tabletten: Stand: Februar 2023. 2022. www.fachinfo.de. [Zugriff: 22.11.2024].
 24. Higham A, Beech A, Singh D. The relevance of eosinophils in chronic obstructive pulmonary disease: inflammation, microbiome, and clinical outcomes. *J Leukoc Biol.* 2024;116:927–46. doi:10.1093/jleuko/qiae153.
 25. Hurst JR, Han MK, Singh B, Sharma S, Kaur G, Nigris E de, et al. Prognostic risk factors for moderate-to-severe exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic literature review. *Respir Res.* 2022;23:213.
 26. Hwang H, Shin JY, Park KR, Shin JO, Song K-H, Park J, Park JW. Effect of a Dose-Escalation Regimen for Improving Adherence to Roflumilast in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2015;78:321–5. doi:10.4046/trd.2015.78.4.321.
 27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzung von BARMER Versorgungsdaten im Verfahren der Dossierbewertung des IQWiG: Auftrag: GA17-04. 2020. https://www.iqwig.de/download/ga17-04_nutzung-von-versorgungsdaten-in-der-dossierbewertung_arbeitspapier_v1-0.pdf. [Zugriff: 22.11.2024].
 28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dupilumab (COPD) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Projekt: A24-79: Stand: 28.10.2024, IQWiG-Berichte – Nr. 1873. 2024. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7828/2024-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab_D-1086.pdf. [Zugriff: 22.11.2024].
 29. Joo H, Han D, Lee JH, Rhee CK. Incidence of Adverse Effects and Discontinuation Rate between Patients Receiving 250 Micrograms and 500 Micrograms of Roflumilast: A Comparative Study. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2018;81:299–304.

30. Kardos P, Mokros I, Sauer R, Vogelmeier CF. Health status in patients with COPD treated with roflumilast: two large noninterventional real-life studies: DINO and DACOTA. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:1455–68. doi:10.2147/COPD.S159827.
31. Mathioudakis AG, Bikov A, Foden P, Lahousse L, Brusselle G, Singh D, Vestbo J. Change in blood eosinophils following treatment with inhaled corticosteroids may predict long-term clinical response in COPD. *Eur Respir J* 2020. doi:10.1183/13993003.02119-2019.
32. Muñoz-Esquerre M, Diez-Ferrer M, Montón C, Pomares X, López-Sánchez M, Huertas D, et al. Roflumilast added to triple therapy in patients with severe COPD: a real life study. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;30:16–21. doi:10.1016/j.pupt.2014.10.002.
33. Oshagbemi OA, Burden AM, Braeken DCW, Henskens Y, Wouters EFM, Driessen JHM, 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;195:1402–4. doi:10.1164/rccm.201701-0009LE.
34. Oshagbemi OA, Franssen FME, van Kraaij S, Braeken DCW, Wouters EFM, Maitland-van der Zee AH, 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;16:152–9. doi:10.1080/15412555.2019.1608172.
35. Pascoe S, Barnes N, Brusselle G, Compton C, Criner GJ, Dransfield MT, et al. Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the IMPACT trial. *Lancet Respir Med*. 2015;7:745–56. doi:10.1016/S2213-2600(19)30190-0.
36. Prins HJ, Duijkers R, Lutter R, Daniels JM, van der Valk P, Schoorl M, et al. Blood eosinophilia as a marker of early and late treatment failure in severe acute exacerbations of COPD. *Respir Med*. 2017;131:118–24. doi:10.1016/j.rmed.2017.07.064.
37. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med*. 2020;383:35–48. doi:10.1056/NEJMoa1916046.
38. Salvesen ØNU, Davidsen JR, Pottegård A, Henriksen DP. Roflumilast Usage from 2010 to 2016: A Danish Nationwide Drug Utilization Study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;123:314–9.
39. 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. 2017. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240628163134/anx_163134_de.pdf. [Zugriff: 22.11.2024].
40. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi). Berechnung zur Epidemiologie und Herleitung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet COPD 2024.
41. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi). 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 2024.
42. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi). Update zur Berechnung zur Epidemiologie und Herleitung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet COPD 2024.
43. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Sanofi). Amended Clinical Trial Protocol 08: 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, EFC15804 (BOREAS) 2020.

44. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Sanofi). Amended Clinical Trial Protocol 03: 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, EFC15805 (NOTUS) 2023.
45. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Sanofi). Clinical Study Report Appendix 16.1.10 (BOREAS) 2023.
46. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, Jones P, Agustí A, Paggiaro P, et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:523–5. doi:10.1164/rccm.201502-0235LE.
47. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, Locantore N, Agustí A, Tal-Singer R. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J*. 2014;44:1697–700. doi:10.1183/09031936.00162414.
48. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012;67:957–63.
49. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:965–74.
50. Yun JH, Lamb A, Chase R, Singh D, Parker MM, Saferali A, et al. Blood eosinophil thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:2037-2047.e10. doi:10.1016/j.jaci.2018.04.010.

D Anhang A: Ergänzende Informationen und Analysen

In diesem Abschnitt der Stellungnahme befinden sich die ergänzenden Informationen und Analysen. Dazu zählen ergänzende Analysen der Teilpopulation Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll:

- Anzahl der Eosinophilen im Blut
- Anzahl Exazerbationen und Erhöhung der Begleitmedikation
- Anzahl der Patienten, die die Behandlung mit ICS im Studienverlauf der Studien BOREAS und NOTUS abgebrochen haben
- Anteil der Patienten mit erster prognostizierter prozentualer FEV₁ Post-Bronchodilatation < 50 % vom Soll mindestens 6 Wochen nach einer mittelschweren oder schweren Exacerbation
- Subgruppenanalysen der Subgruppe Eosinophilenzahl zu *Baseline* (< 0,30 vs. ≥ 0,30 Giga/L)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 15 Punkte
- Analysen zur Sicherheit unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem im Zulassungsantrag präsentierten Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind (BOREAS Addendum)

Dargestellt werden die Subgruppenanalysen der Subgruppe Eosinophilenzahl zu *Baseline* (< 0,30 vs. ≥ 0,30 Giga/L) für alle Wirksamkeitsendpunkte und die Gesamtkategorien der Sicherheitsendpunkte unter Berücksichtigung des BOREAS Addendums, für die Teilpopulation Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll, Analysen zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 15 Punkte sowie Analysen zur Sicherheit unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem im Zulassungsantrag präsentierten Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind (BOREAS Addendum). Die Tabellen zur Sicherheit beinhalten zur besseren Vergleichbarkeit die bereits im Modul 4 des Dossiers dargestellten Ergebnisse der Studie NOTUS. Da sich das Addendum zur Sicherheit ausschließlich auf die Studie BOREAS bezieht, ergeben sich keine Änderungen für die Studie NOTUS gegenüber den im Dossier dargestellten Ergebnissen. Tabellen zu Interaktions-p-Werten der ergänzenden Analysen und die detaillierten Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest ($p < 0,05$), die sich zu den bereits im Modul 4 des Dossiers dargestellten Ergebnissen unterscheiden, werden ebenfalls im folgenden Abschnitt dargestellt. Weitere detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen und Forest-Plots der ergänzenden Analysen für die Teilpopulation Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll befinden sich im Anhang B der Stellungnahme.

Für die Gesamtpopulationen der Studien BOREAS, NOTUS und der IPD-Meta-Analyse sind alle ergänzenden Analysen zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 15 Punkte und zur Sicherheit unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem im Zulassungsantrag präsentierten Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, in Anhang C der Stellungnahme hinterlegt.

Zusätzlich sind im Anhang B bzw. Anhang C die jeweiligen Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS der Studie NOTUS aufgeführt.

§ 1 Ergänzende Informationen zur Studie ETHOS von Rabe et al., 2020

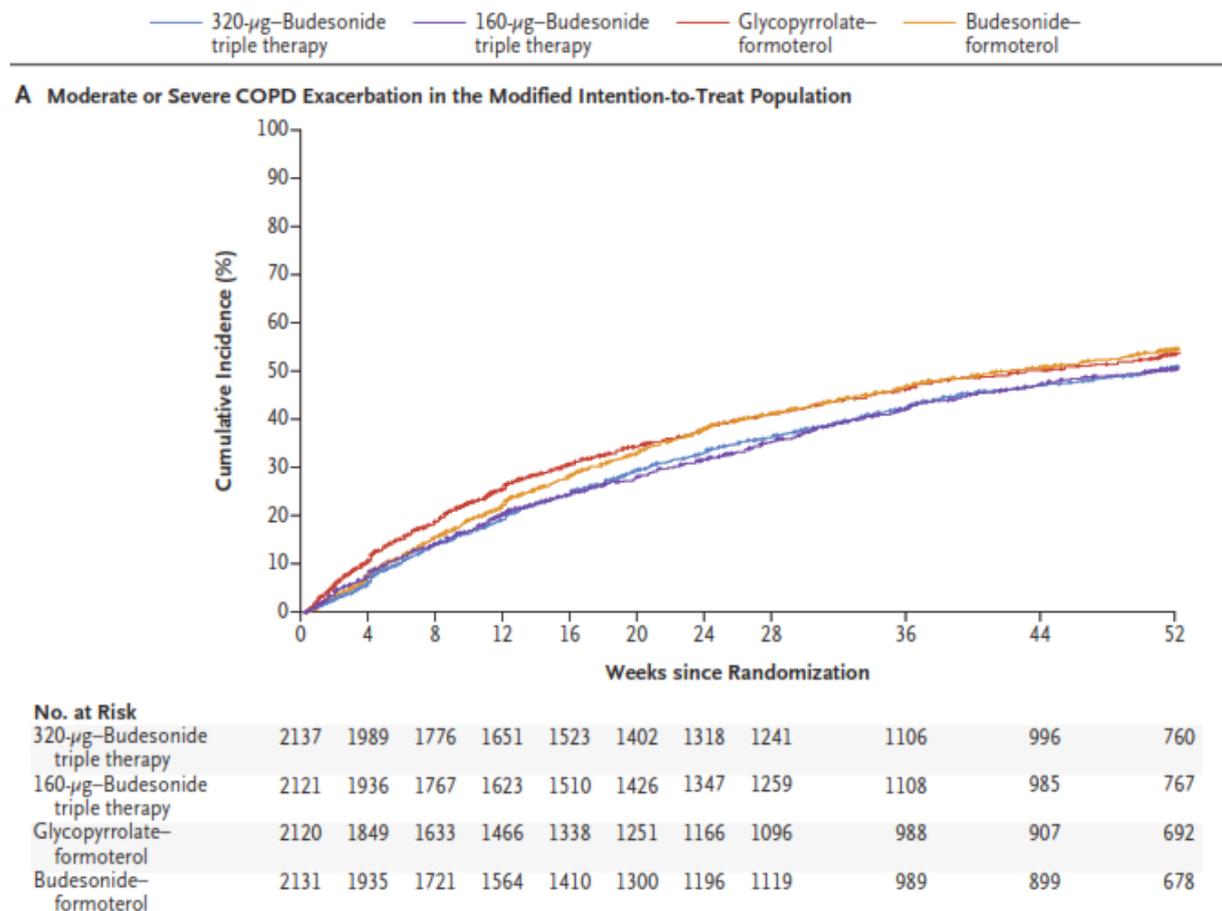


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Plot der kumulativen Inzidenz mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen in der Studie ETHOS [37]

Die Abbildung zeigt die Kaplan-Meier-Kurve zur Analyse der Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation der COPD in der RCT ETHOS. Die kumulative Inzidenz ist in Abhängigkeit der bis zu 52 Wochen nach Randomisierung aufgetragen. In der zugrundeliegenden RCT ETHOS wurden 4 Behandlungsgruppen betrachtet: 320 µg Budesonid Dreifach-Therapie vs. 160 µg Budesonid Dreifach-Therapie vs. Glycopyrrrolateformoterol vs. Budesonid-formoterol. Für die in der Abbildung dargestellte Analyse wurden alle randomisierten Patienten herangezogen, die eine Studienbehandlung erhielten und über Daten verfügten, die nach der Randomisierung und vor dem Abbruch der Behandlung gewonnen wurden. Darüber hinaus wurde ein (*attributable*) Estimand verwendet, bei dem Daten, die nach dem Abbruch der Behandlung aufgrund mangelnder Wirksamkeit oder unerwünschter Ereignisse gewonnen wurden, als „*poor Response*“ imputiert wurden. Beide Dreifach-Therapie-Regime verlängerten die Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation signifikant im Vergleich zu beiden Zweifach-Therapien. Der Vergleich der Dreifach-Therapien zeigt keinen Unterschied zwischen den beiden ICS-Dosierungen [37].

§ 2 Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit Eosinophilenzahlen < 0,1 und < 0,3 Giga/L im Blut zur *Baseline* der Studien BOREAS und NOTUS

Tabelle 1: Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit Eosinophilenzahlen < 0,1 und < 0,3 Giga/L im Blut zur *Baseline* der Studien BOREAS und NOTUS

	BOREAS (N=472)			NOTUS (N=453)		
	Dupilumab + med. LZT (N=241)	Placebo + med. LZT (N=231)	Alle (N=472)	Dupilumab + med. LZT (N=217)	Placebo + med. LZT (N=236)	Alle (N=453)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Teilpopulation (Post-BD-$FEV_1 \geq 50$ % vom Soll)						
Patienten mit Eosinophilenzahl < 0,1 Giga/l im Blut zur <i>Baseline</i>	3 (1,2)	5 (2,2)	8 (1,7)	8 (3,7)	10 (4,2)	18 (4,0)
Patienten mit Eosinophilenzahl < 0,3 Giga/l im Blut zur <i>Baseline</i>	85 (35,3)	91 (39,4)	176 (37,3)	81 (37,3)	99 (41,9)	180 (39,7)
FEV ₁ : Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; L: Liter; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten, Post-BD: Nach der Bronchodilatation						

§ 3 Ergebnisse zur Anzahl Exazerbationen und Erhöhung der Begleitmedikation im Studienverlauf der Studien BOREAS und NOTUS

Tabelle 2: Ergebnisse zur Anzahl Exazerbationen und Erhöhung der Begleitmedikation im Studienverlauf der Studien BOREAS und NOTUS

	BOREAS (N=472)		NOTUS (N=453)	
	Dupilumab + med. LZT (N=241)	Placebo + med. LZT (N=231)	Dupilumab + med. LZT (N=217)	Placebo + med. LZT (N=236)
	n	n	n	n
Teilpopulation (Post-BD-$FEV_1 \geq 50$ % vom Soll)				
Anzahl mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen	113	164	88	148
Anzahl mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen, die zu einer Erhöhung der Anzahl der Begleitmedikation und/oder Erhöhung der täglichen Dosis geführt haben	1	4	0	4
FEV_1 : Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten, Post-BD: Nach der Bronchodilatation				

§ 4 Ergebnisse zur Anzahl der Patienten, die die Behandlung mit ICS im Studienverlauf der Studien BOREAS und NOTUS abgebrochen haben

Tabelle 3: Ergebnisse zur Anzahl der Patienten, die die Behandlung mit ICS im Studienverlauf der Studien BOREAS und NOTUS abgebrochen haben

	BOREAS (N=472)			NOTUS (N=453)		
	Dupilumab + med. LZT (N=241)	Placebo + med. LZT (N=231)	Alle (N=472)	Dupilumab + med. LZT (N=217)	Placebo + med. LZT (N=236)	Alle (N=453)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Teilpopulation (Post-BD-$FEV_1 \geq 50$ % vom Soll)						
Patienten mit ICS- Therapieabbruch	4 (0,8)	4 (0,8)	8 (1,7)	3 (0,7)	7 (1,5)	10 (2,2)
FEV ₁ : Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; L: Liter; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten, Post-BD: Nach der Bronchodilatation						

§ 5 Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit erster prognostizierter prozentualer FEV₁ Post-Bronchodilatation < 50 % vom Soll mindestens 6 Wochen nach einer mittelschweren oder schweren Exacerbation der Studien BOREAS und NOTUS

Tabelle 4: Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit erster prognostizierter prozentualer FEV₁ Post-Bronchodilatation < 50 % vom Soll mindestens 6 Wochen nach einer mittelschweren oder schweren Exacerbation der Studien BOREAS und NOTUS – Untergruppe von Patienten mit mindestens einer mittelschweren oder schweren Exacerbation während der Studie

	BOREAS (N=171)		NOTUS (N=145)	
	Dupilumab + med. LZT (N=241)	Placebo + med. LZT (N=231)	Dupilumab + med. LZT (N=236)	Placebo + med. LZT (N=217)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Teilpopulation (Post-BD-$FEV_1 \geq 50$ % vom Soll)				
Patienten mit erster prognostizierter prozentualer FEV ₁ Post-Bronchodilatation < 50 % vom Soll mindestens 6 Wochen nach einer mittelschweren oder schweren Exacerbation	12 (5,0)	18 (7,8)	10 (4,2)	5 (2,3)
FEV ₁ : Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten, Post-BD: Nach der Bronchodilatation				

§ 6 Subgruppenanalysen für die Subgruppe Eosinophilenzahl zu *Baseline* (< 0,30 vs. ≥ 0,30 Giga/L)

- a Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die Subgruppe Eosinophilenzahl zu *Baseline* (< 0,30 vs. ≥ 0,30 Giga/L) der Studien BOREAS unter Berücksichtigung der Sicherheitsereignisse, die nach dem im Zulassungsantrag präsentierten Datenschnitt vom 08.02.2023 aufgetreten sind, NOTUS sowie der IPD-Meta-Analyse**

Tabelle 5: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppe Eosinophilenzahl zu *Baseline* (< 0,30 vs. ≥ 0,30 Giga/L) je Endpunkt für die Studien BOREAS, NOTUS sowie die IPD-Meta-Analyse

Endpunkt	BOREAS	NOTUS	IPD-Meta-Analyse: Gepoolte Population
Eosinophilenzahl zu <i>Baseline</i> (< 0,30 vs. ≥ 0,30 Giga/L)			
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)			
Mortalität			
UE mit Todesfolge	k.A.	k.A.	0,9766
Morbidität			
Annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen	0,2257	0,6885	0,6392
Annualisierte Rate der mittelschweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen	0,2267	0,3138	0,9528
Annualisierte Rate der schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen	k.A.	k.A.	0,1289
Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen	0,7138	0,4898	0,7338
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen	k.A.	k.A.	0,1631
Annualisierte Rate der COPD-Exazerbationen mittels EXACT während der 52 Behandlungswochen	0,8134	0,1137	0,3374
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores um ≥ 3,35 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,3842	0,6909	0,5919
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit um ≥ 1,85 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,9009	0,2920	0,5696
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf um ≥ 1,15 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,5339	0,2343	0,2325
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome um ≥ 1,05 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,4684	0,9538	0,4478
Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,5500	0,7562	0,4690

Endpunkt	BOREAS	NOTUS	IPD-Meta-Analyse: Gepoolte Population
Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,6431	0,8792	0,5857
Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,9364	0,5576	0,6204
Veränderung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,2196	0,9343	0,3132
Veränderung des Prä-BD-FEV ₁ zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,2663	0,4797	0,2133
Veränderung des Post-BD-FEV ₁ zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,1615	0,8688	0,2506
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	NE	0,3253	NE
Veränderung der EQ-5D VAS zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	NE	0,3621	NE
Veränderung des BODE Index Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	NE	0,4067	NE
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 4 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,0567	0,2513	0,6783
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 8 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,0135	0,1981	0,4073
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 12 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,0115	0,7426	0,0696
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,0148	0,8567	0,0493
Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,1084	0,5888	0,1270
Veränderung der SGRQ-Domäne Symptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,3189	0,9691	0,4939
Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,0888	0,9675	0,1695
Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,1763	0,3856	0,1313
Sicherheit			
Gesamtrate UE	0,3644	0,1569	0,8914
Gesamtrate schwere UE	0,4751	0,5343	0,9412
Gesamtrate SUE	0,6179	0,0577	0,3029
Gesamtrate UE, die zum Behandlungsabbruch führen	k.A.	0,8874	0,5349

Endpunkt	BOREAS	NOTUS	IPD-Meta-Analyse: Gepoolte Population
UE nach SOC und PT: Diarrhö	0,9693	NE	NE
UE nach SOC und PT: Untersuchungen	0,4750	NE	0,7224
UE nach SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	NE	NE	0,6547
UE nach SOC und PT: Akute Sinusitis	NE	NE	0,9653
UE nach SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	NE	NE	0,7922
Schwere UE nach SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	NE	NE	0,3601
SUE nach SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	NE	k.A.	0,1538
Jegliche UESI: Gesamtrate	0,7493	0,1198	0,2222
Schwere UESI: Gesamtrate	k.A.	k.A.	0,5907
Schwerwiegende UESI: Gesamtrate	k.A.	k.A.	0,0805
UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch überprüft) – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.
UESI: Anaphylaktische Reaktionen (medizinisch überprüft) – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche UESI: Schwerwiegende Infektionen	k.A.	k.A.	0,0437
Schwere UESI: Schwerwiegende Infektionen	k.A.	k.A.	0,5985
Schwerwiegende UESI: Schwerwiegende Infektionen	k.A.	k.A.	0,0437
UESI: Parasitäre Infektionen – alle Schweregrade	NE	k.A.	k.A.
Jegliche UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	0,5084	0,1969	0,7804
Schwere UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	k.A.	k.A.	0,8315
Schwerwiegende UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	k.A.	k.A.	0,1456
UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.
UESI: Infektion durch opportunistische Erreger – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.
UESI: Signifikante ALT-Erhöhung – alle Schweregrade	k.A.	NE	k.A.
Gesamtrate MACE	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt	BOREAS	NOTUS	IPD-Meta-Analyse: Gepoolte Population
<p>k.A.: keine Angabe, d. h. Subgruppenanalyse nicht dargestellt, da mindestens eine Subgruppe < 10 Patienten umfasst bzw. in allen Subgruppen < 10 Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; BODE: <i>Body Mass Index, Degree of Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity</i>; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EQ-5D: <i>European Quality of Life 5 Dimensions</i>; E-RS: <i>Evaluating Respiratory Symptoms in COPD</i>; EXACT: <i>Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool</i>; FEV₁: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalative Corticosteroide; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; L: Liter; MACE: <i>Major Adverse Cardiovascular Event</i>; NE: Nicht evaluierbar; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; Prä-BD: Vor der Bronchodilatation; PT: <i>Preferred Term</i>; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; UESI: Unerwünschte/s Ereignis/se von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala</p>			

b **Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem p-Wert des Interaktionstests für die Subgruppe Eosinophilenzahl zu *Baseline* (< 0,30 vs. ≥ 0,30 Giga/L)**

Tabelle 6: Ergebnisse der binären Endpunkte für die Subgruppenanalyse Eosinophilenzahl zu *Baseline* (< 0,30 vs. ≥ 0,30 Giga/L)

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 8 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert^b					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Eosinophilenzahl zu <i>Baseline</i>: < 0,30 Giga/L					
BOREAS (p-Wert des Interaktionstests^c: 0,0135)					
Woche 52	85	34 (40,0) / 0 (0,0)	91	38 (41,8) / 0 (0,0)	0,82 [0,41; 1,65]; 0,5847 0,80 [0,54; 1,17]; 0,2499 -3,20 [-17,89; 11,49]; 0,6677
Eosinophilenzahl zu <i>Baseline</i>: ≥ 0,30 Giga/L					
BOREAS					
Woche 52	156	78 (50,0) / 0 (0,0)	140	50 (35,7) / 0 (0,0)	1,99 [1,20; 3,32]; 0,0082 1,41 [1,09; 1,83]; 0,0081 15,01 [4,36; 25,67]; 0,0059
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 12 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert^b					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Eosinophilenzahl zu <i>Baseline</i>: < 0,30 Giga/L					
BOREAS (p-Wert des Interaktionstests^c: 0,0115)					
Woche 52	85	27 (31,8) / 0 (0,0)	91	31 (34,1) / 0 (0,0)	0,81 [0,40; 1,66]; 0,5740 0,77 [0,49; 1,22]; 0,2655 -2,65 [-17,32; 12,02]; 0,7221
Eosinophilenzahl zu <i>Baseline</i>: ≥ 0,30 Giga/L					
BOREAS					
Woche 52	156	67 (42,9) / 0 (0,0)	140	39 (27,9) / 0 (0,0)	2,42 [1,37; 4,26]; 0,0023 1,46 [1,07; 1,98]; 0,0165 13,02 [2,97; 23,07]; 0,0113

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD in % [95 %-KI]; p-Wert
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert^b					
Teilpopulation (Post-BD-$FEV_1 \geq 50$ % vom Soll)					
Eosinophilenzahl zu <i>Baseline</i>: < 0,30 Giga/L					
BOREAS (p-Wert des Interaktionstests^c: 0,0148)					
Woche 52	85	20 (23,5) / 0 (0,0)	91	24 (26,4) / 0 (0,0)	0,80 [0,37; 1,72]; 0,5612 0,75 [0,45; 1,26]; 0,2738 -3,11 [-16,92; 10,70]; 0,6574
Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests^c: 0,0493)					
Woche 52	143	38 (26,6) / 0 (0,0)	164	38 (23,2) / 0 (0,0)	1,07 [0,60; 1,89]; 0,8157 1,00 [0,70; 1,43]; 0,9864 3,21 [-7,12; 13,54]; 0,5416
Eosinophilenzahl zu <i>Baseline</i>: $\geq 0,30$ Giga/L					
BOREAS					
Woche 52	156	57 (36,5) / 0 (0,0)	140	31 (22,1) / 0 (0,0)	2,60 [1,41; 4,80]; 0,0023 1,59 [1,11; 2,28]; 0,0120 12,36 [1,41; 23,31]; 0,0271
Gepoolte Population					
Woche 52	264	91 (34,5) / 0 (0,0)	256	59 (23,0) / 0 (0,0)	1,88 [1,22; 2,88]; 0,0039 1,48 [1,14; 1,93]; 0,0030 9,36 [1,87; 16,86]; 0,0145
Jegliche UESI: Schwerwiegende Infektionen^d					
Teilpopulation (Post-BD-$FEV_1 \geq 50$ % vom Soll)					
Eosinophilenzahl zu <i>Baseline</i>: < 0,30 Giga/L					
Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests^c: 0,0437)					
Woche 52/ EOS	167	3 (1,8)	189	9 (4,8)	0,35 [0,09; 1,34]; 0,1258 0,37 [0,10; 1,35]; 0,1309 -3,47 [-9,76; 2,81]; 0,2779
Eosinophilenzahl zu <i>Baseline</i>: $\geq 0,30$ Giga/L					
Gepoolte Population					
Woche 52/ EOS	292	11 (3,8)	277	5 (1,8)	2,14 [0,73; 6,25]; 0,1653 2,09 [0,74; 5,97]; 0,1661 1,97 [-0,75; 4,68]; 0,1553

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD in % [95 %-KI]; p-Wert
Schwerwiegende UESI: Schwerwiegende Infektionen^d					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Eosinophilenzahl zu <i>Baseline</i>: < 0,30 Giga/L					
Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests^c: 0,0437)					
Woche 52/ EOS	167	3 (1,8)	189	9 (4,8)	0,35 [0,09; 1,34]; 0,1258 0,37 [0,10; 1,35]; 0,1309 -3,47 [-9,76; 2,81]; 0,2779
Eosinophilenzahl zu <i>Baseline</i>: ≥ 0,30 Giga/L					
Gepoolte Population					
Woche 52/ EOS	292	11 (3,8)	277	5 (1,8)	2,14 [0,73; 6,25]; 0,1653 2,09 [0,74; 5,97]; 0,1661 1,97 [-0,75; 4,68]; 0,1553
<p>Die Analysen der Endpunkte zu SGRQ beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll) der ITT-Population. Im Fall der Studie NOTUS wurden nur die Patienten in die Analyse einbezogen, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen. Patienten, bei denen der jeweilige Messwert zu Woche 52 fehlte, wurden als <i>Non-Responder</i> betrachtet.</p> <p>Die Analysen der Sicherheitsendpunkte beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll) der Sicherheitspopulation unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind.</p> <p>a: Anzahl der Patienten/Anzahl der imputierten Patienten bei den Endpunkten zu SGRQ.</p> <p>b: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i>, der Raucherstatus zum <i>Screening</i> sowie die korrespondierenden <i>Baseline</i>-Werte als Kovariaten eingingen. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>c: Abgeleitet aus dem gleichen logistischen Regressionsmodell, welches auch für a verwendet wurde, unter Berücksichtigung der jeweiligen Subgruppe sowie der Interaktion der Subgruppe mit der Behandlung als zusätzliche Kovariaten.</p> <p>d: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe als Kovariate einging. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>EOS: Ende der Studie; FEV₁: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; KI: Konfidenzintervall; L: Liter; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>; UESI: Unerwünschte/s Ereignis/se von speziellem Interesse</p>					



Abbildung 3: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert für die Subgruppe Eosinophilenzahl zu *Baseline* ($< 0,30$ vs. $\geq 0,30$ Giga/L) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

§ 6 Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert für die Teilpopulation Post-BD- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll

Tabelle 7: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	OR ^b [95 %-KI]; p-Wert RR ^b [95 %-KI]; p-Wert RD ^b in % [95 %-KI]; p-Wert
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-$FEV_1 \geq 50$ % vom Soll)					
Woche 52	241	77 (32,0) / 0 (0,0)	231	55 (23,8) / 0 (0,0)	1,54 [0,98; 2,42]; 0,0608 1,36 [1,03; 1,80]; 0,0294 6,11 [-1,92; 14,15]; 0,1355
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-$FEV_1 \geq 50$ % vom Soll)					
Woche 52	166	52 (31,3) / 0 (0,0)	189	42 (22,2) / 0 (0,0)	1,45 [0,88; 2,41]; 0,1445 1,30 [0,93; 1,80]; 0,1200 5,70 [-3,39; 14,80]; 0,2181
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-$FEV_1 \geq 50$ % vom Soll)					
Woche 52	407	129 (31,7) / 0 (0,0)	420	97 (23,1) / 0 (0,0)	1,48 [1,06; 2,07]; 0,0216 1,34 [1,09; 1,65]; 0,0049 5,62 [-0,33; 11,57]; 0,0641
Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll) der ITT-Population. Im Fall der Studie NOTUS wurden nur die Patienten in die Analyse einbezogen, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen. Patienten, bei denen der jeweilige Messwert zu Woche 52 fehlte, wurden als <i>Non-Responder</i> betrachtet.					
a: Anzahl der Patienten/Anzahl der imputierten Patienten.					
b: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i> , der Raucherstatus zum <i>Screening</i> sowie die korrespondierenden <i>Baseline</i> -Werte als Kovariaten eingingen. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.					
FEV ₁ : Expiratorische Einsekundenkapazität; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i> ; ITT: <i>Intention-to-Treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i> ; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>					



Abbildung 4: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll] aus RCT; Dupilumab + med. LRT versus Placebo + med. LRT (Relatives Risiko)

§ 7 Ergebnisse zur Sicherheit unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem im Zulassungsantrag präsentierten Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, für die Teilpopulation Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll

c Mortalität

Tabelle 8: Ergebnisse für Mortalität unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem im Zulassungsantrag präsentierten Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	5 (2,1)	230	3 (1,3)	1,60 [0,38; 6,78]; 0,5255 1,58 [0,38; 6,58]; 0,5258 0,76 [-1,56; 3,08]; 0,5194
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	4 (1,8)	236	3 (1,3)	1,46 [0,32; 6,62]; 0,6241 1,45 [0,33; 6,43]; 0,6242 0,57 [-1,72; 2,87]; 0,6247
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	9 (2,0)	466	6 (1,3)	1,53 [0,54; 4,34]; 0,4244 1,52 [0,54; 4,24]; 0,4246 0,67 [-0,97; 2,30]; 0,4239
Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV ₁ ≥ 50 % vom Soll) der Sicherheitspopulation unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind.					
a: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe als Kovariate einging. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.					
EOS: Ende der Studie; FEV ₁ : Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i> ; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i> ; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

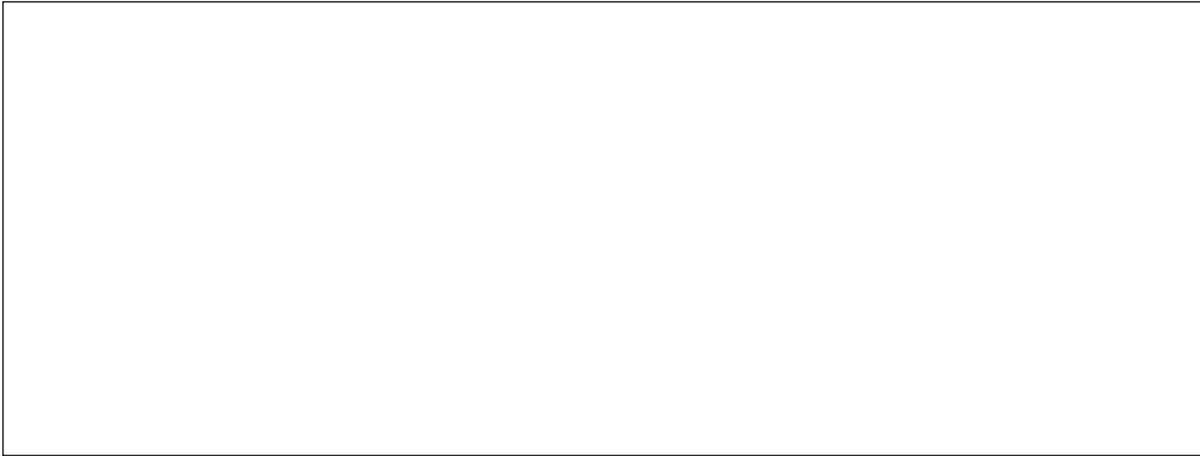


Abbildung 5: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Mortalität der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll]) aus RCT unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

d Gesamtraten der UE (UE, nicht-schwere UE, schwere UE, SUE, UE, die zum Behandlungsabbruch führen)

Tabelle 9: Ergebnisse für die Gesamtraten der UE (UE, nicht-schwere UE, schwere UE, SUE, UE, die zum Behandlungsabbruch führen) unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem im Zulassungsantrag präsentierten Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
Gesamtrate UE					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	187 (77,3)	230	180 (78,3)	0,94 [0,61; 1,46]; 0,7965 0,99 [0,90; 1,09]; 0,7964 -0,99 [-8,51; 6,53]; 0,7964
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	145 (66,8)	236	158 (66,9)	0,99 [0,67; 1,47]; 0,9768 1,00 [0,88; 1,14]; 0,9768 -0,13 [-8,83; 8,57]; 0,9768
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	332 (72,3)	466	338 (72,5)	0,97 [0,73; 1,30]; 0,8458 0,99 [0,92; 1,07]; 0,8225 -0,62 [-6,30; 5,06]; 0,8304
Gesamtrate nicht-schwere UE					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	180 (74,4)	230	171 (74,3)	1,00 [0,66; 1,52]; 0,9936 1,00 [0,90; 1,11]; 0,9936 0,03 [-7,87; 7,93]; 0,9936
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	136 (62,7)	236	150 (63,6)	0,96 [0,66; 1,41]; 0,8452 0,99 [0,86; 1,14]; 0,8453 -0,89 [-9,81; 8,03]; 0,8452

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	316 (68,8)	466	321 (68,9)	0,98 [0,74; 1,30]; 0,8903 1,00 [0,91; 1,08]; 0,9116 -0,37 [-6,28; 5,53]; 0,9017
Gesamtrate schwere UE					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	21 (8,7)	230	22 (9,6)	0,90 [0,48; 1,68]; 0,7379 0,91 [0,51; 1,61]; 0,7379 -0,89 [-6,10; 4,32]; 0,7381
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	20 (9,2)	236	28 (11,9)	0,75 [0,41; 1,38]; 0,3620 0,78 [0,45; 1,34]; 0,3629 -2,65 [-8,31; 3,01]; 0,3582
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	41 (8,9)	466	50 (10,7)	0,82 [0,53; 1,27]; 0,3727 0,84 [0,56; 1,24]; 0,3714 -1,70 [-5,54; 2,15]; 0,3864
Gesamtrate SUE					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	28 (11,6)	230	30 (13,0)	0,87 [0,50; 1,51]; 0,6265 0,89 [0,55; 1,44]; 0,6265 -1,47 [-7,42; 4,47]; 0,6266
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	20 (9,2)	236	34 (14,4)	0,60 [0,34; 1,09]; 0,0916 0,64 [0,38; 1,08]; 0,0933 -5,19 [-11,11; 0,73]; 0,0857

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	48 (10,5)	466	64 (13,7)	0,73 [0,49; 1,09]; 0,1264 0,76 [0,54; 1,08]; 0,1277 -3,35 [-7,57; 0,87]; 0,1198
Gesamtrate UE, die zum Behandlungsabbruch führen					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	8 (3,3)	230	7 (3,0)	1,09 [0,39; 3,06]; 0,8711 1,09 [0,40; 2,95]; 0,8711 0,26 [-2,91; 3,43]; 0,8709
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	10 (4,6)	236	7 (3,0)	1,58 [0,59; 4,24]; 0,3625 1,55 [0,60; 4,02]; 0,3629 1,64 [-1,90; 5,18]; 0,3625
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	18 (3,9)	466	14 (3,0)	1,33 [0,65; 2,70]; 0,4370 1,31 [0,66; 2,61]; 0,4362 0,89 [-1,47; 3,24]; 0,4618
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll) der Sicherheitspopulation unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind.</p> <p>a: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe als Kovariate einging. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>EOS: Ende der Studie; FEV₁: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se</p>					

Tabelle 10: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse der Gesamtraten der UE (UE, schwere UE, SUE) unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem im Zulassungsantrag präsentierten Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, unter Ausschluss der erkrankungsspezifischen Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
Gesamtrate UE					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	187 (77,3)	230	178 (77,4)	0,99 [0,64; 1,53]; 0,9755 1,00 [0,91; 1,10]; 0,9755 -0,12 [-7,69; 7,46]; 0,9755
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	144 (66,4)	236	154 (65,3)	1,05 [0,71; 1,55]; 0,8045 1,02 [0,89; 1,16]; 0,8044 1,11 [-7,66; 9,87]; 0,8044
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	331 (72,1)	466	332 (71,2)	1,02 [0,77; 1,37]; 0,8702 1,00 [0,93; 1,09]; 0,9030 0,40 [-5,32; 6,13]; 0,8897
Gesamtrate schwere UE					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	17 (7,0)	230	17 (7,4)	0,95 [0,47; 1,91]; 0,8777 0,95 [0,50; 1,82]; 0,8777 -0,37 [-5,05; 4,31]; 0,8778
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	18 (8,3)	236	20 (8,5)	0,98 [0,50; 1,90]; 0,9451 0,98 [0,53; 1,80]; 0,9451 -0,18 [-5,30; 4,94]; 0,9451

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	35 (7,6)	466	37 (7,9)	0,96 [0,59; 1,56]; 0,8760 0,97 [0,62; 1,51]; 0,8763 -0,28 [-3,73; 3,17]; 0,8728
Gesamtrate SUE					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	23 (9,5)	230	26 (11,3)	0,82 [0,45; 1,49]; 0,5224 0,84 [0,49; 1,43]; 0,5225 -1,80 [-7,33; 3,73]; 0,5225
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	18 (8,3)	236	26 (11,0)	0,73 [0,39; 1,38]; 0,3304 0,75 [0,42; 1,34]; 0,3314 -2,72 [-8,16; 2,72]; 0,3259
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	41 (8,9)	466	52 (11,2)	0,78 [0,51; 1,20]; 0,2564 0,80 [0,54; 1,18]; 0,2573 -2,27 [-6,15; 1,61]; 0,2511
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll) der Sicherheitspopulation unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind.</p> <p>a: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe als Kovariate einging. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>EOS: Ende der Studie; FEV₁: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se</p>					

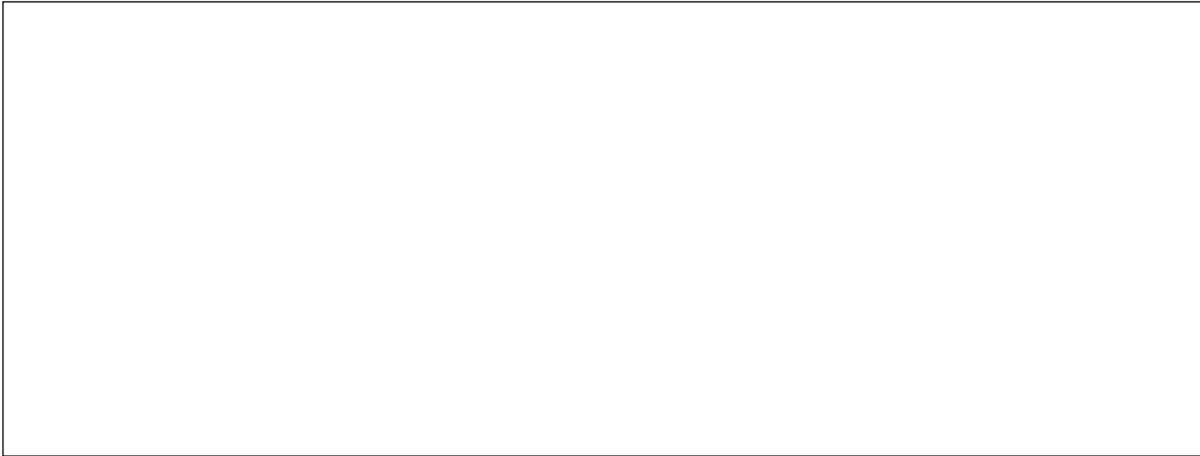


Abbildung 6: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)



Abbildung 7: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für nicht-schwere UE unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

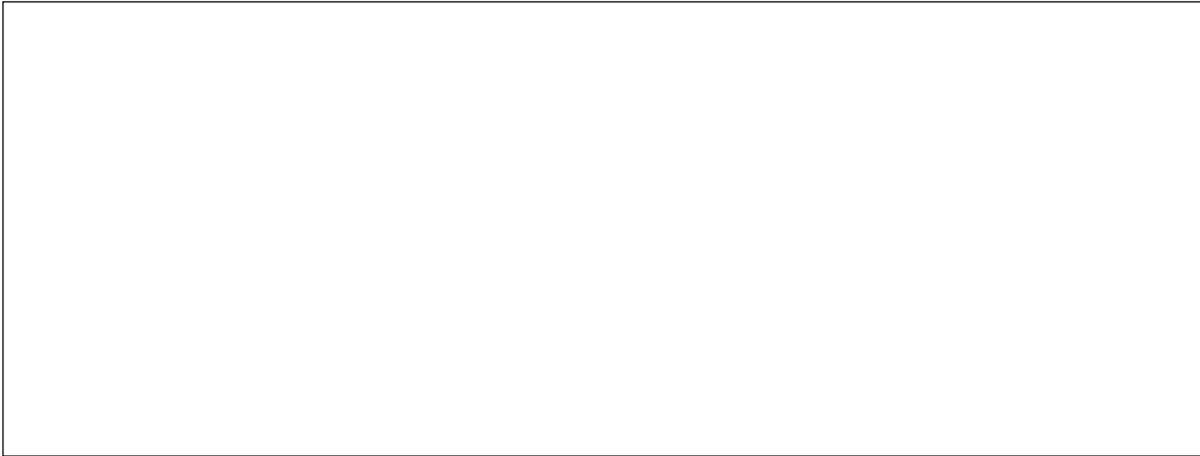


Abbildung 8: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für schwere UE unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LYT versus Placebo + med. LYT (Relatives Risiko)



Abbildung 9: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für SUE unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LYT versus Placebo + med. LYT (Relatives Risiko)

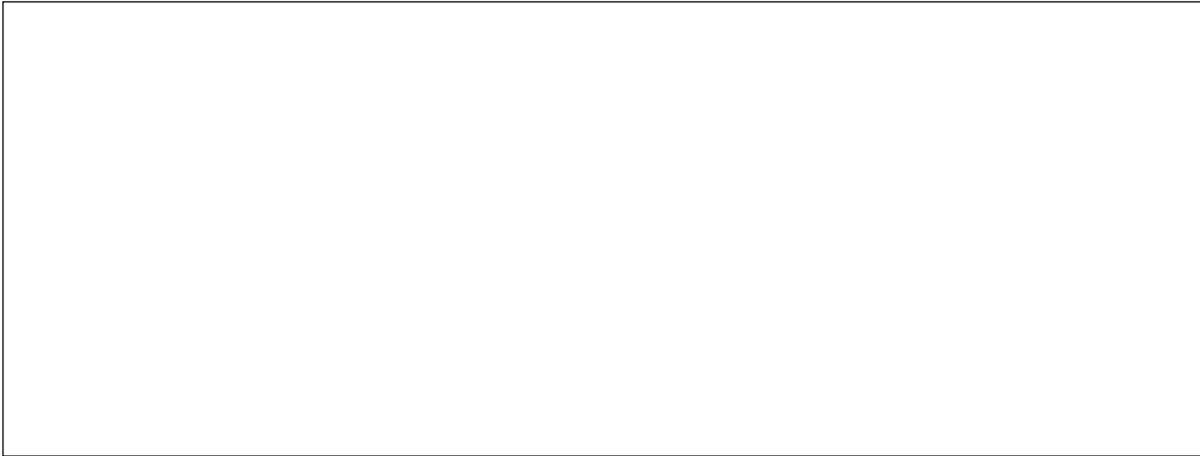


Abbildung 10: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE, die zum Behandlungsabbruch führen, unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

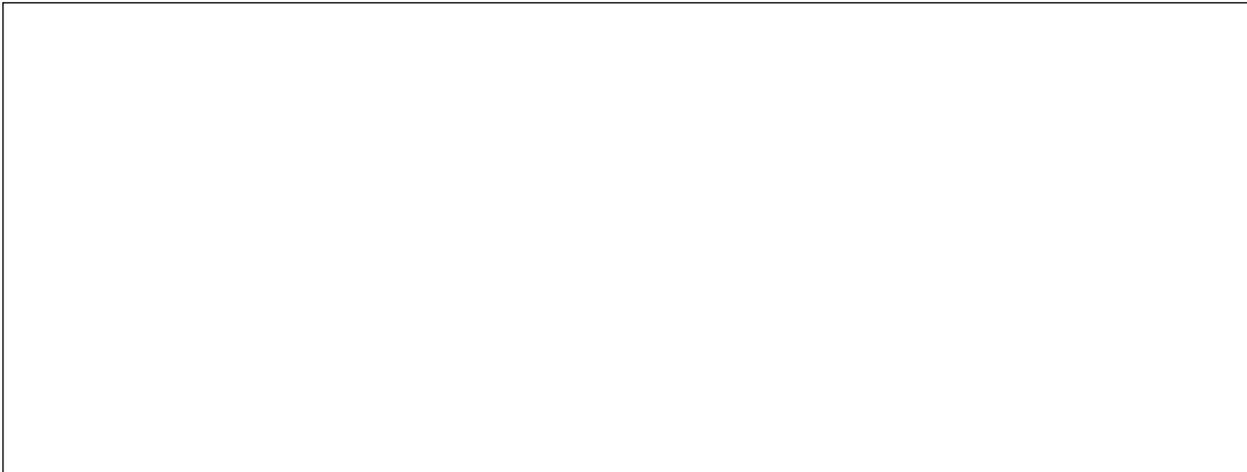


Abbildung 11: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, ohne Berücksichtigung erkrankungsspezifischer Ereignisse, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

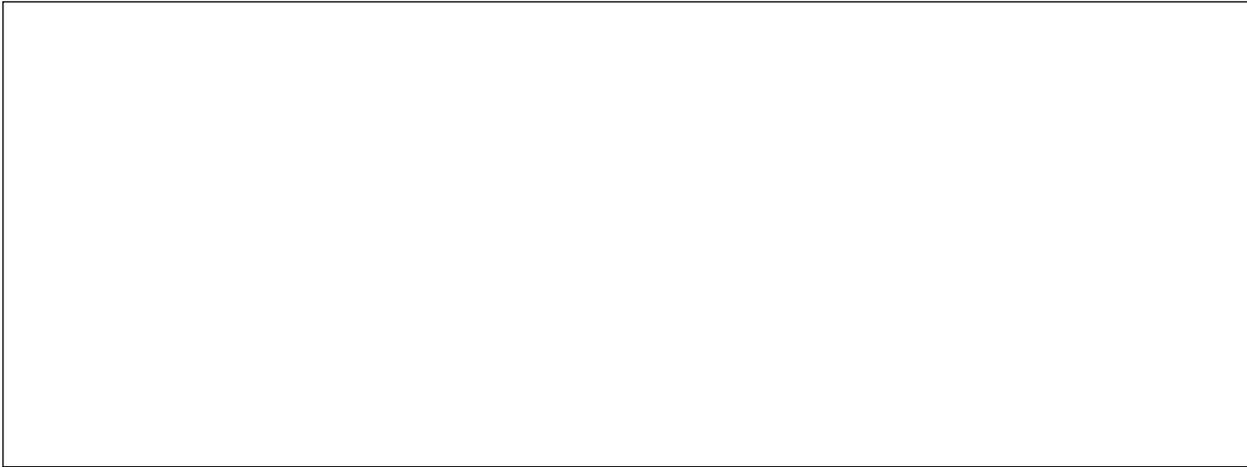


Abbildung 12: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für schwere UE unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, ohne Berücksichtigung erkrankungsspezifischer Ereignisse, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

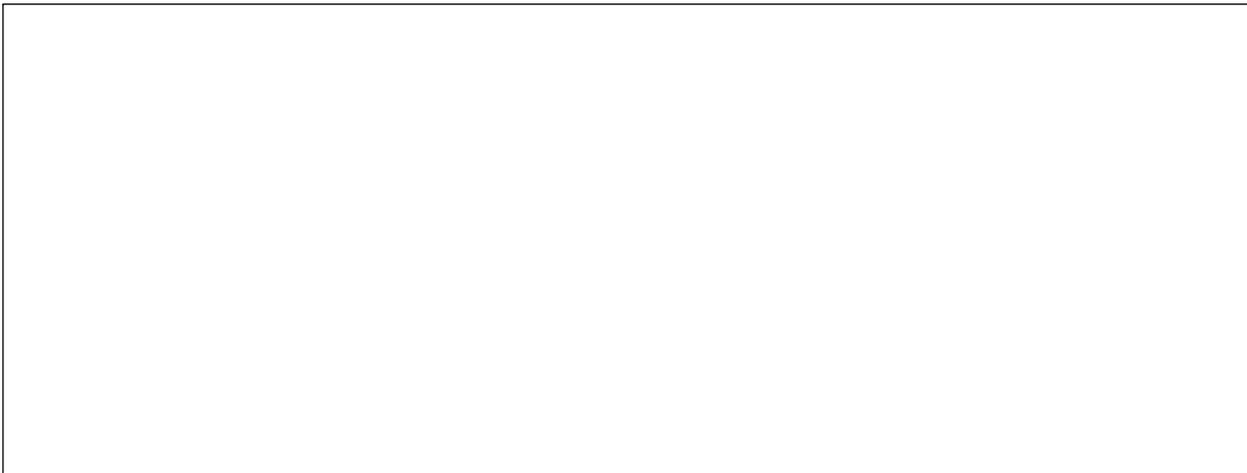


Abbildung 13: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für SUE unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, ohne Berücksichtigung erkrankungsspezifischer Ereignisse, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

e UE, die zum Behandlungsabbruch führen, nach Abbruchgrund

Tabelle 11: Ergebnisse für UE, die zum Behandlungsabbruch führen, nach Abbruchgrund unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abbruchgründe nach SOC und PT	Dupilumab + med. LZT N = 459	Placebo + med. LZT N = 466
	n (%)	n (%)
Gepoolte Population – Teilpopulation (Post-BD-FEV1 ≥ 50 % vom Soll)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	1 (0,2)	0 (0,0)
Autoimmunhämolytische Anämie	1 (0,2)	0 (0,0)
Herzerkrankungen		
Gesamte SOC	1 (0,2)	2 (0,4)
Kardiogener Schock	1 (0,2)	0 (0,0)
Akuter Myokardinfarkt	0 (0,0)	1 (0,2)
Angina pectoris instabil	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	1 (0,2)	0 (0,0)
Morbus Crohn	1 (0,2)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	1 (0,2)	2 (0,4)
Plötzlicher Tod	1 (0,2)	2 (0,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	5 (1,1)	3 (0,6)
COVID-19	1 (0,2)	0 (0,0)
Herpes zoster	1 (0,2)	0 (0,0)
Latente Tuberkulose	1 (0,2)	0 (0,0)
Ophthalmischer Herpes zoster	1 (0,2)	1 (0,2)
Verdacht auf COVID-19-Infektion	1 (0,2)	0 (0,0)
COVID-19-Lungenentzündung	0 (0,0)	1 (0,2)
Septischer Schock	0 (0,0)	1 (0,2)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamte SOC	7 (1,5)	4 (0,9)
Adenokarzinom des Kolons	1 (0,2)	1 (0,2)
Blasenübergangszellkarzinom	1 (0,2)	0 (0,0)

Glioblastom	1 (0,2)	0 (0,0)
Lungenkarzinom nicht spezifizierten Zelltyps Stadium IV	1 (0,2)	0 (0,0)
Neubildung der Lunge bösartig	1 (0,2)	0 (0,0)
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	1 (0,2)	0 (0,0)
Rektalkarzinom	1 (0,2)	0 (0,0)
Invasives duktales Mammakarzinom	0 (0,0)	1 (0,2)
Pankreaskarzinom mit Metastasen	0 (0,0)	1 (0,2)
Prostatakarzinom	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	1 (0,2)	1 (0,2)
Hirnblutung	1 (0,2)	0 (0,0)
Apoplektischer Insult	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	0 (0,0)	1 (0,2)
Chronische respiratorische Insuffizienz	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamte SOC	1 (0,2)	1 (0,2)
Psoriasis	1 (0,2)	0 (0,0)
Dermatitis allergisch	0 (0,0)	1 (0,2)
Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll) der Sicherheitspopulation. COVID-19: <i>Coronavirus Disease</i> 2019; FEV_1 : Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i>		

f UE nach SOC und PT (UE, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind)

Tabelle 12: Ergebnisse für UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	242	11 (4,5)	230	9 (3,9)	1,17 [0,47; 2,88]; 0,7335 1,16 [0,49; 2,76]; 0,7336 0,63 [-3,01; 4,27]; 0,7328
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	217	4 (1,8)	236	10 (4,2)	0,42 [0,13; 1,38]; 0,1534 0,44 [0,14; 1,37]; 0,1548 -2,39 [-5,53; 0,75]; 0,1348
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	459	15 (3,3)	466	19 (4,1)	0,79 [0,39; 1,57]; 0,4939 0,80 [0,41; 1,55]; 0,4991 -1,14 [-3,57; 1,29]; 0,3575
SOC: Herzerkrankungen					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	242	17 (7,0)	230	18 (7,8)	0,89 [0,45; 1,78]; 0,7401 0,90 [0,47; 1,70]; 0,7401 -0,80 [-5,55; 3,95]; 0,7403
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	217	6 (2,8)	236	12 (5,1)	0,53 [0,20; 1,44]; 0,2141 0,54 [0,21; 1,43]; 0,2154 -2,32 [-5,88; 1,24]; 0,2012

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	459	23 (5,0)	466	30 (6,4)	0,75 [0,43; 1,31]; 0,3129 0,77 [0,45; 1,30]; 0,3202 -1,78 [-4,62; 1,07]; 0,2201
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	242	46 (19,0)	230	37 (16,1)	1,22 [0,76; 1,97]; 0,4055 1,18 [0,80; 1,75]; 0,4062 2,92 [-3,95; 9,79]; 0,4040
Diarrhö	242	17 (7,0)	230	6 (2,6)	2,82 [1,09; 7,30]; 0,0327 2,69 [1,08; 6,73]; 0,0340 4,42 [0,58; 8,25]; 0,0240
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	217	20 (9,2)	236	35 (14,8)	0,58 [0,32; 1,05]; 0,0706 0,62 [0,37; 1,04]; 0,0723 -5,61 [-11,58; 0,35]; 0,0650
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	459	66 (14,4)	466	72 (15,5)	0,91 [0,63; 1,30]; 0,5912 0,93 [0,68; 1,26]; 0,6341 -1,95 [-6,52; 2,61]; 0,4015
Diarrhö	459	20 (4,4)	466	10 (2,1)	2,02 [0,93; 4,38]; 0,0757 1,98 [0,94; 4,17]; 0,0737 1,07 [-1,25; 3,38]; 0,3654
Gastritis	459	12 (2,6)	466	4 (0,9)	2,81 [1,04; 7,54]; 0,0407 ^b 3,05 [0,99; 9,42]; 0,0520 1,76 [0,07; 3,44]; 0,0412
Zahnschmerzen	459	10 (2,2)	466	5 (1,1)	2,05 [0,69; 6,05]; 0,1942 2,03 [0,70; 5,89]; 0,1944 1,30 [-0,43; 3,04]; 0,1411

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	242	24 (9,9)	230	12 (5,2)	2,00 [0,97; 4,11]; 0,0591 1,90 [0,97; 3,72]; 0,0605 4,70 [-0,05; 9,45]; 0,0524
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	217	12 (5,5)	236	9 (3,8)	1,48 [0,61; 3,58]; 0,3885 1,45 [0,62; 3,38]; 0,3888 1,72 [-2,20; 5,63]; 0,3890
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	459	36 (7,8)	466	21 (4,5)	1,78 [1,02; 3,10]; 0,0428 1,72 [1,02; 2,89]; 0,0428 2,96 [-0,14; 6,06]; 0,0610
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen					
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	459	11 (2,4)	466	8 (1,7)	1,36 [0,54; 3,44]; 0,5089 1,34 [0,55; 3,31]; 0,5215 1,42 [-1,83; 4,67]; 0,3924
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	242	101 (41,7)	230	106 (46,1)	0,84 [0,58; 1,21]; 0,3416 0,91 [0,74; 1,11]; 0,3416 -4,35 [-13,32; 4,62]; 0,3411
Bronchitis	242	8 (3,3)	230	12 (5,2)	0,62 [0,25; 1,55]; 0,3073 0,63 [0,26; 1,53]; 0,3079 -1,91 [-5,57; 1,75]; 0,3054

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
COVID-19	242	9 (3,7)	230	13 (5,7)	0,64 [0,27; 1,54]; 0,3232 0,66 [0,29; 1,51]; 0,3237 -1,93 [-5,76; 1,90]; 0,3217
Nasopharyngitis	242	21 (8,7)	230	24 (10,4)	0,82 [0,44; 1,51]; 0,5167 0,83 [0,48; 1,45]; 0,5169 -1,76 [-7,08; 3,57]; 0,5169
Infektion der oberen Atemwege	242	22 (9,1)	230	23 (10,0)	0,90 [0,49; 1,67]; 0,7370 0,91 [0,52; 1,59]; 0,7370 -0,91 [-6,23; 4,41]; 0,7372
Harnwegsinfektion	242	11 (4,5)	230	3 (1,3)	3,60 [0,99; 13,13]; 0,0520 3,48 [0,98; 12,37]; 0,0534 3,24 [0,23; 6,26]; 0,0351
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	217	84 (38,7)	236	100 (42,4)	0,86 [0,59; 1,25]; 0,4283 0,91 [0,73; 1,14]; 0,4292 -3,66 [-12,73; 5,40]; 0,4276
Bronchitis	217	9 (4,1)	236	12 (5,1)	0,81 [0,33; 1,96]; 0,6363 0,82 [0,35; 1,90]; 0,6365 -0,94 [-4,81; 2,93]; 0,6343
COVID-19	217	21 (9,7)	236	23 (9,7)	0,99 [0,53; 1,85]; 0,9804 0,99 [0,57; 1,74]; 0,9804 -0,07 [-5,54; 5,40]; 0,9804
Nasopharyngitis	217	10 (4,6)	236	21 (8,9)	0,49 [0,23; 1,08]; 0,0764 0,52 [0,25; 1,08]; 0,0780 -4,29 [-8,88; 0,30]; 0,0670
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	459	185 (40,3)	466	206 (44,2)	0,85 [0,65; 1,10]; 0,2170 0,91 [0,78; 1,06]; 0,2166 -4,01 [-10,38; 2,36]; 0,2168
Akute Sinusitis	459	11 (2,4)	466	2 (0,4)	4,13 [1,38; 12,34]; 0,0111 ^b 5,57 [1,24; 25,06]; 0,0252 2,16 [-0,20; 4,51]; 0,0723

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
Bronchitis	459	17 (3,7)	466	24 (5,2)	0,71 [0,38; 1,34]; 0,2917 0,72 [0,39; 1,33]; 0,2925 -1,45 [-4,10; 1,19]; 0,2814
COVID-19	459	30 (6,5)	466	36 (7,7)	0,86 [0,52; 1,42]; 0,5453 0,87 [0,55; 1,39]; 0,5591 -1,32 [-4,44; 1,79]; 0,4045
Grippe	459	12 (2,6)	466	7 (1,5)	1,78 [0,69; 4,58]; 0,2288 1,76 [0,70; 4,44]; 0,2290 1,07 [-0,74; 2,89]; 0,2462
Nasopharyngitis	459	31 (6,8)	466	45 (9,7)	0,67 [0,41; 1,08]; 0,0989 0,69 [0,45; 1,08]; 0,1025 -3,22 [-6,70; 0,26]; 0,0698
Rhinitis	459	11 (2,4)	466	10 (2,1)	1,12 [0,47; 2,66]; 0,8014 1,11 [0,48; 2,60]; 0,8018 0,27 [-1,67; 2,21]; 0,7824
Infektion der oberen Atemwege	459	28 (6,1)	466	28 (6,0)	0,97 [0,56; 1,68]; 0,9242 0,97 [0,59; 1,61]; 0,9111 0,30 [-2,20; 2,80]; 0,8141
Harnwegsinfektion	459	12 (2,6)	466	8 (1,7)	1,50 [0,61; 3,71]; 0,3807 1,50 [0,62; 3,63]; 0,3714 -0,13 [-2,29; 2,02]; 0,9041
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	242	31 (12,8)	230	39 (17,0)	0,72 [0,43; 1,20]; 0,2071 0,76 [0,49; 1,17]; 0,2078 -4,15 [-10,59; 2,29]; 0,2063
Unabsichtliche Überdosierung	242	10 (4,1)	230	15 (6,5)	0,62 [0,27; 1,41]; 0,2511 0,63 [0,29; 1,38]; 0,2518 -2,39 [-6,46; 1,68]; 0,2491

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	217	26 (12,0)	236	30 (12,7)	0,93 [0,53; 1,64]; 0,8136 0,94 [0,58; 1,54]; 0,8137 -0,73 [-6,81; 5,35]; 0,8134
Unabsichtliche Überdosierung	217	14 (6,5)	236	13 (5,5)	1,18 [0,54; 2,58]; 0,6724 1,17 [0,56; 2,44]; 0,6724 0,94 [-3,45; 5,33]; 0,6730
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	459	57 (12,4)	466	69 (14,8)	0,81 [0,55; 1,18]; 0,2735 0,83 [0,60; 1,15]; 0,2696 -2,34 [-6,75; 2,07]; 0,2975
Unabsichtliche Überdosierung	459	24 (5,2)	466	28 (6,0)	0,87 [0,49; 1,52]; 0,6172 0,87 [0,51; 1,49]; 0,6199 -0,86 [-3,84; 2,12]; 0,5715
SOC: Untersuchungen					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	242	7 (2,9)	230	16 (7,0)	0,40 [0,16; 0,99]; 0,0474 0,42 [0,17; 0,99]; 0,0485 -4,06 [-7,98; -0,15]; 0,0421
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	459	11 (2,4)	466	24 (5,2)	0,44 [0,21; 0,91]; 0,0277 0,46 [0,23; 0,92]; 0,0281 -2,51 [-4,93; -0,09]; 0,0423
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	242	14 (5,8)	230	15 (6,5)	0,88 [0,41; 1,87]; 0,7393 0,89 [0,44; 1,80]; 0,7394 -0,74 [-5,09; 3,61]; 0,7395

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	217	12 (5,5)	236	14 (5,9)	0,93 [0,42; 2,06]; 0,8542 0,93 [0,44; 1,97]; 0,8542 -0,40 [-4,70; 3,89]; 0,8540
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	459	26 (5,7)	466	29 (6,2)	0,90 [0,52; 1,56]; 0,7129 0,91 [0,54; 1,52]; 0,7128 -0,57 [-3,62; 2,48]; 0,7152
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	242	35 (14,5)	230	37 (16,1)	0,88 [0,53; 1,46]; 0,6241 0,90 [0,59; 1,38]; 0,6242 -1,62 [-8,14; 4,89]; 0,6243
Arthralgie	242	7 (2,9)	230	11 (4,8)	0,59 [0,23; 1,56]; 0,2893 0,60 [0,24; 1,54]; 0,2900 -1,89 [-5,37; 1,59]; 0,2867
Rückenschmerzen	242	15 (6,2)	230	9 (3,9)	1,62 [0,69; 3,79]; 0,2632 1,58 [0,71; 3,56]; 0,2642 2,29 [-1,66; 6,23]; 0,2560
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	217	26 (12,0)	236	29 (12,3)	0,97 [0,55; 1,71]; 0,9205 0,98 [0,59; 1,60]; 0,9206 -0,31 [-6,34; 5,73]; 0,9205
Rückenschmerzen	217	11 (5,1)	236	8 (3,4)	1,52 [0,60; 3,87]; 0,3766 1,50 [0,61; 3,66]; 0,3770 1,68 [-2,05; 5,41]; 0,3769

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	459	61 (13,3)	466	66 (14,2)	0,92 [0,63; 1,34]; 0,6653 0,93 [0,67; 1,29]; 0,6621 -0,92 [-5,33; 3,50]; 0,6843
Arthralgie	459	14 (3,1)	466	15 (3,2)	0,93 [0,44; 1,96]; 0,8508 0,93 [0,45; 1,91]; 0,8426 0,16 [-2,09; 2,41]; 0,8874
Rückenschmerzen	459	26 (5,7)	466	17 (3,6)	1,58 [0,84; 2,95]; 0,1544 1,54 [0,85; 2,81]; 0,1549 1,97 [-0,75; 4,69]; 0,1559
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	459	11 (2,4)	466	10 (2,1)	1,10 [0,46; 2,63]; 0,8244 1,10 [0,47; 2,57]; 0,8243 0,20 [-1,68; 2,09]; 0,8321
SOC: Erkrankungen des Nervensystems					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	242	36 (14,9)	230	29 (12,6)	1,21 [0,71; 2,05]; 0,4757 1,18 [0,75; 1,86]; 0,4762 2,27 [-3,95; 8,49]; 0,4743
Kopfschmerzen	242	25 (10,3)	230	14 (6,1)	1,78 [0,90; 3,52]; 0,0984 1,70 [0,90; 3,19]; 0,0999 4,24 [-0,69; 9,18]; 0,0919
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	217	23 (10,6)	236	25 (10,6)	1,00 [0,55; 1,82]; 0,9984 1,00 [0,58; 1,71]; 0,9984 0,01 [-5,68; 5,69]; 0,9984

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
Kopfschmerzen	217	18 (8,3)	236	17 (7,2)	1,17 [0,58; 2,33]; 0,6643 1,15 [0,61; 2,18]; 0,6643 1,09 [-3,86; 6,04]; 0,6648
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	459	59 (12,9)	466	54 (11,6)	1,11 [0,75; 1,65]; 0,5900 1,10 [0,78; 1,56]; 0,5845 1,04 [-3,17; 5,25]; 0,6287
Kopfschmerzen	459	43 (9,4)	466	31 (6,7)	1,45 [0,89; 2,34]; 0,1323 1,41 [0,90; 2,19]; 0,1324 2,69 [-0,84; 6,22]; 0,1348
SOC: Psychiatrische Erkrankungen					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	242	4 (1,7)	230	11 (4,8)	0,33 [0,10; 1,07]; 0,0647 0,35 [0,11; 1,07]; 0,0660 -3,13 [-6,33; 0,07]; 0,0552
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	459	7 (1,5)	466	16 (3,4)	0,43 [0,17; 1,05]; 0,0631 0,43 [0,18; 1,05]; 0,0632 -1,69 [-3,71; 0,33]; 0,1017
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	459	11 (2,4)	466	16 (3,4)	0,69 [0,31; 1,50]; 0,3432 0,69 [0,33; 1,48]; 0,3443 -1,11 [-3,28; 1,05]; 0,3134

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	242	35 (14,5)	230	37 (16,1)	0,88 [0,53; 1,46]; 0,6241 0,90 [0,59; 1,38]; 0,6242 -1,62 [-8,14; 4,89]; 0,6243
COPD	242	10 (4,1)	230	9 (3,9)	1,06 [0,42; 2,66]; 0,9037 1,06 [0,44; 2,56]; 0,9037 0,22 [-3,34; 3,77]; 0,9036
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	217	14 (6,5)	236	23 (9,7)	0,64 [0,32; 1,28]; 0,2046 0,66 [0,35; 1,26]; 0,2059 -3,29 [-8,31; 1,72]; 0,1973
COPD	217	4 (1,8)	236	12 (5,1)	0,35 [0,11; 1,11]; 0,0739 0,36 [0,12; 1,11]; 0,0755 -3,24 [-6,58; 0,09]; 0,0567
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	459	49 (10,7)	466	60 (12,9)	0,79 [0,53; 1,18]; 0,2480 0,82 [0,57; 1,16]; 0,2604 -2,67 [-6,64; 1,30]; 0,1865
COPD	459	14 (3,1)	466	21 (4,5)	0,66 [0,33; 1,32]; 0,2434 0,67 [0,35; 1,31]; 0,2455 -1,69 [-4,19; 0,81]; 0,1844
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	242	8 (3,3)	230	15 (6,5)	0,49 [0,20; 1,18]; 0,1119 0,51 [0,22; 1,18]; 0,1131 -3,22 [-7,13; 0,70]; 0,1073

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	459	11 (2,4)	466	23 (4,9)	0,46 [0,22; 0,96]; 0,0380 0,47 [0,23; 0,96]; 0,0389 -2,43 [-4,74; -0,12]; 0,0393
SOC: Gefäßerkrankungen					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	242	18 (7,4)	230	22 (9,6)	0,76 [0,40; 1,46]; 0,4084 0,78 [0,43; 1,41]; 0,4087 -2,13 [-7,18; 2,92]; 0,4083
Hypertonie	242	9 (3,7)	230	13 (5,7)	0,64 [0,27; 1,54]; 0,3232 0,66 [0,29; 1,51]; 0,3237 -1,93 [-5,76; 1,90]; 0,3217
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	217	12 (5,5)	236	16 (6,8)	0,80 [0,37; 1,75]; 0,5820 0,82 [0,39; 1,69]; 0,5823 -1,25 [-5,68; 3,18]; 0,5797
Hypertonie	217	10 (4,6)	236	10 (4,2)	1,09 [0,44; 2,68]; 0,8479 1,09 [0,46; 2,57]; 0,8478 0,37 [-3,43; 4,17]; 0,8481
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	459	30 (6,5)	466	38 (8,2)	0,78 [0,47; 1,28]; 0,3236 0,79 [0,50; 1,26]; 0,3233 -1,63 [-4,96; 1,69]; 0,3356
Hypertonie	459	19 (4,1)	466	23 (4,9)	0,83 [0,45; 1,55]; 0,5572 0,84 [0,46; 1,52]; 0,5565 -0,78 [-3,48; 1,91]; 0,5698

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll) der Sicherheitspopulation unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind.</p> <p>a: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe als Kovariate einging. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>b: Waren die Ereignisraten ≤ 1 %, wurde ein Peto-OR berechnet und anstelle des OR dargestellt, wobei der zugehörige p-Wert und die Konfidenzintervalle mithilfe einer Normalverteilungsapproximation berechnet wurden.</p> <p>COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; COVID-19: <i>Coronavirus Disease 2019</i>; FEV₁: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; PT: <i>Preferred Term</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: <i>System Organ Class</i>; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se</p>					

Im Folgenden sind die *Forest-Plots* für UE nach SOC und PT dargestellt, die sowohl auf Einzelstudien- als auch auf Meta-Analyse-Ebene analysiert wurden, d. h. jeweils bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftraten.

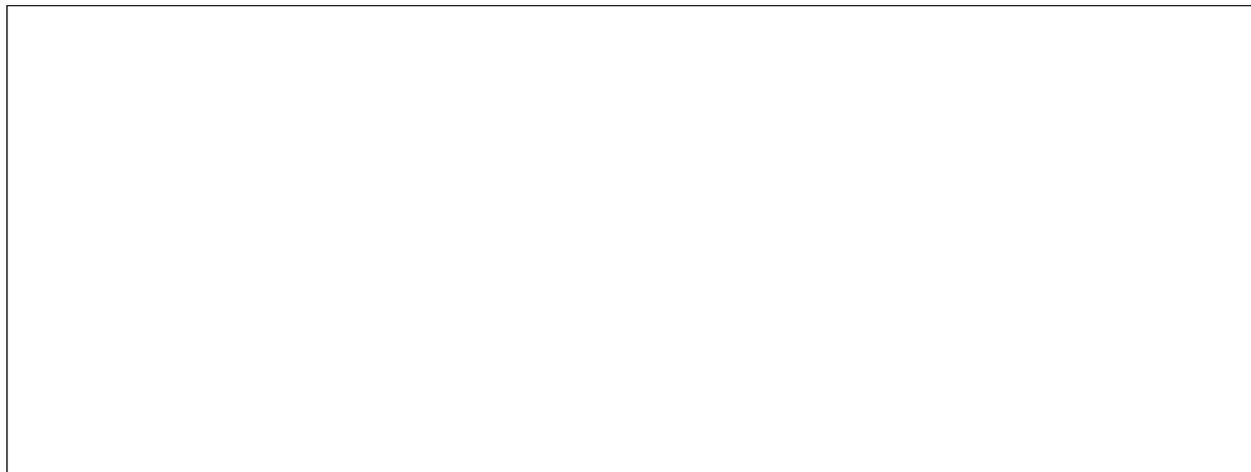


Abbildung 14: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)



Abbildung 15: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für SOC Herzerkrankungen unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

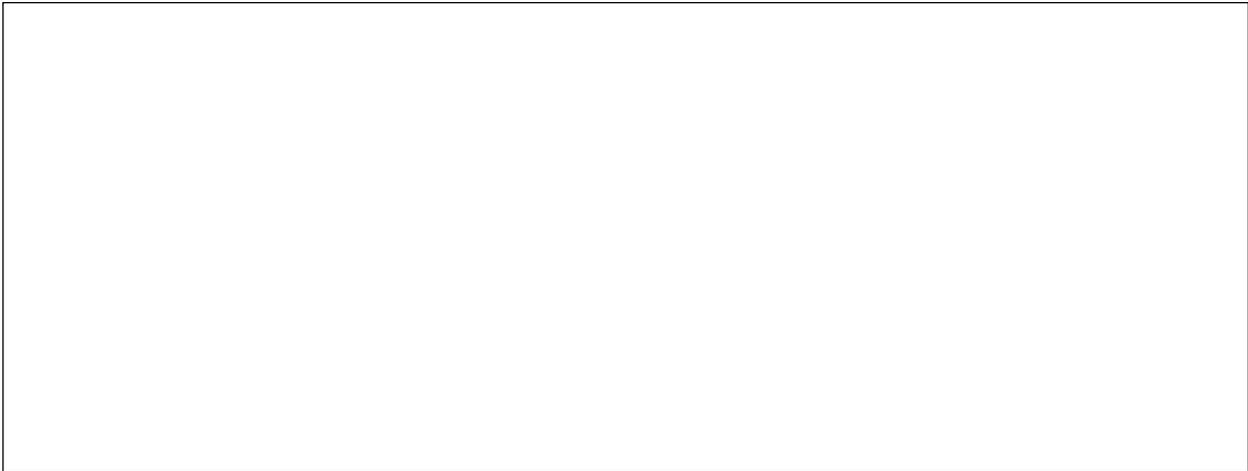


Abbildung 16: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)



Abbildung 17: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LYT versus Placebo + med. LYT (Relatives Risiko)

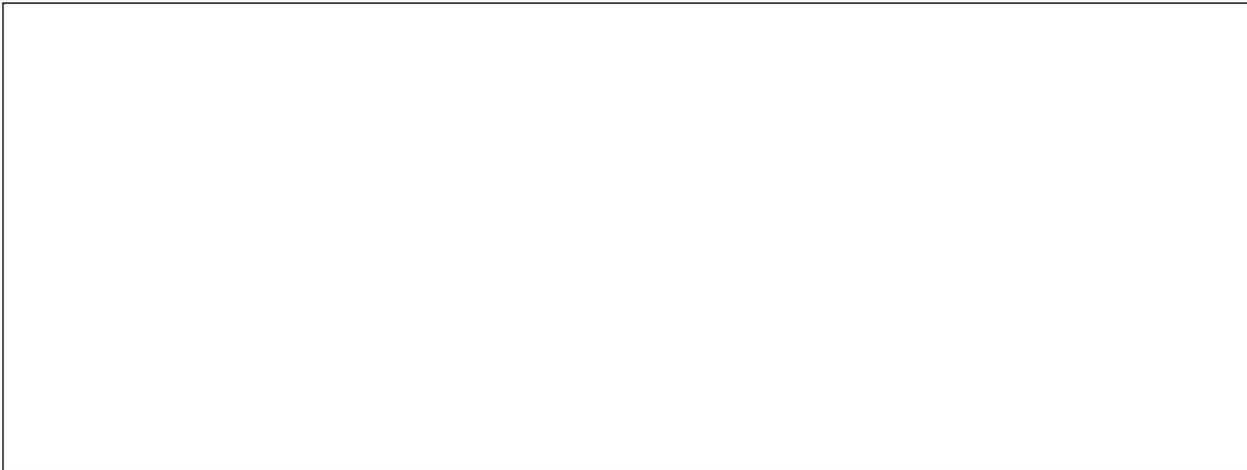


Abbildung 18: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LYT versus Placebo + med. LYT (Relatives Risiko)

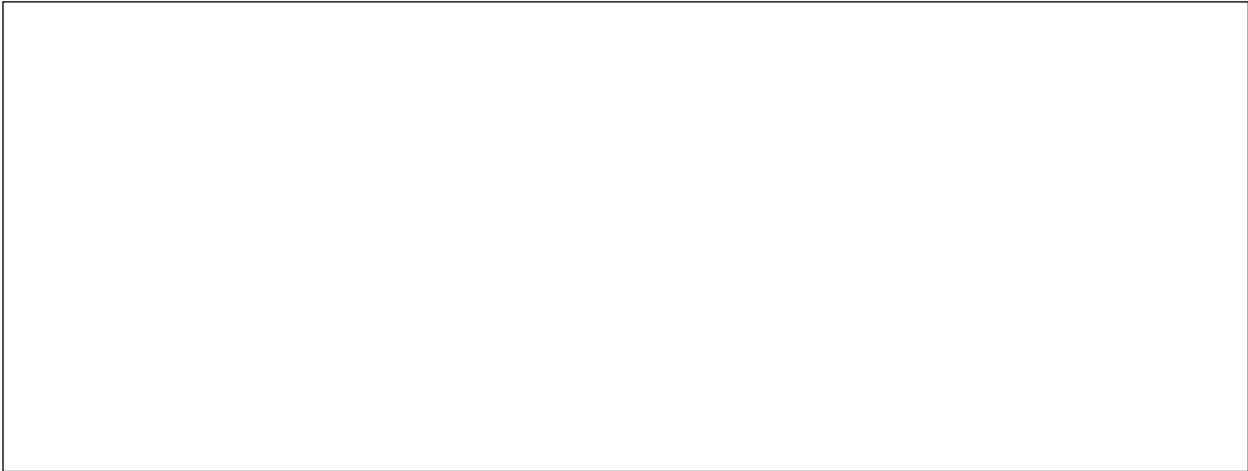


Abbildung 19: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für PT Bronchitis unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

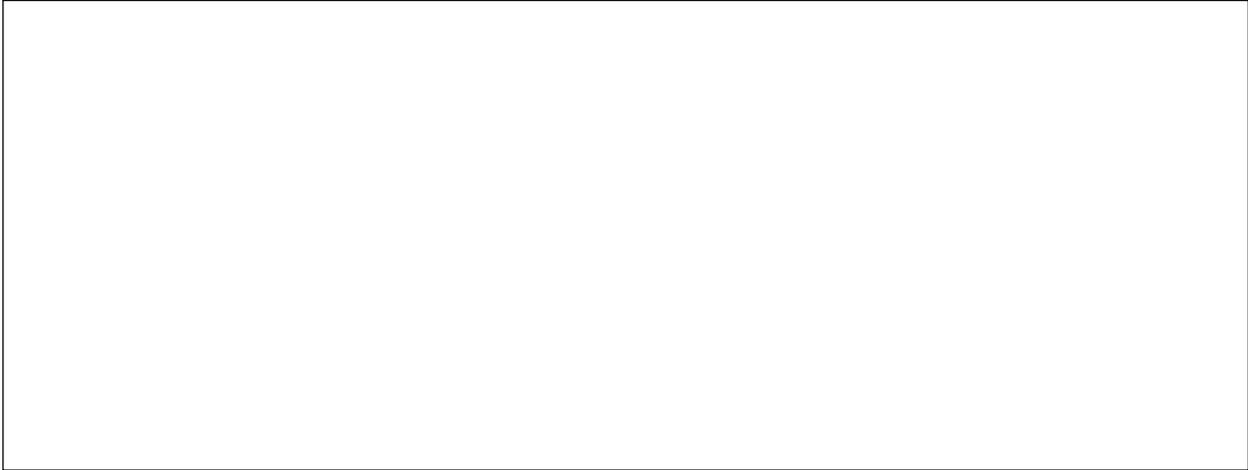


Abbildung 20: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für PT COVID-19 unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)



Abbildung 21: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für PT Nasopharyngitis unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

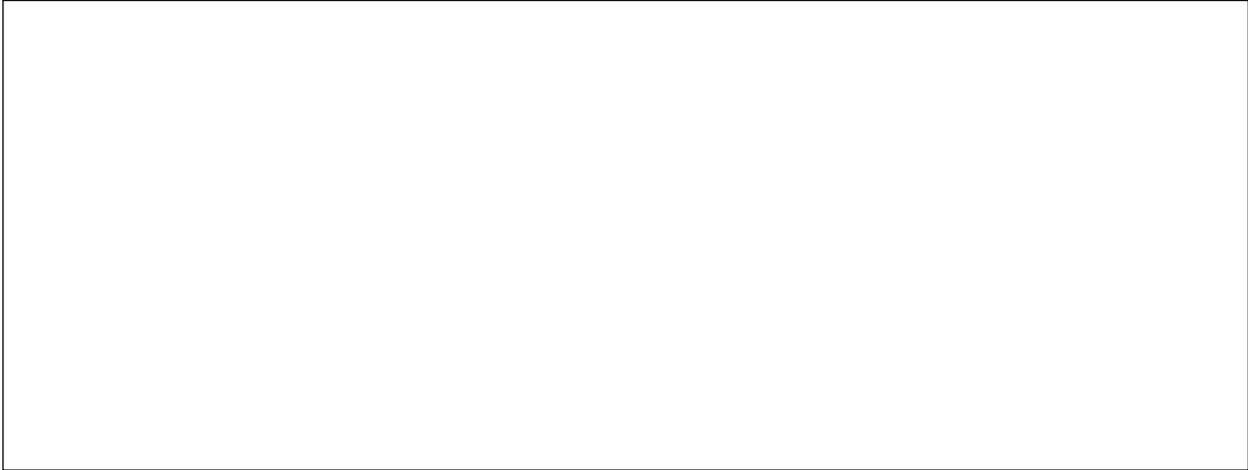


Abbildung 22: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)



Abbildung 23: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für PT unabsichtliche Überdosierung unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)



Abbildung 24: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)



Abbildung 25: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)



Abbildung 26: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für PT Rückenschmerzen unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)



Abbildung 27: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für SOC Erkrankungen des Nervensystems unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)



Abbildung 28: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für PT Kopfschmerzen unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)



Abbildung 29: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [$\text{Post-BD-FEV}_1 \geq 50\%$ vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

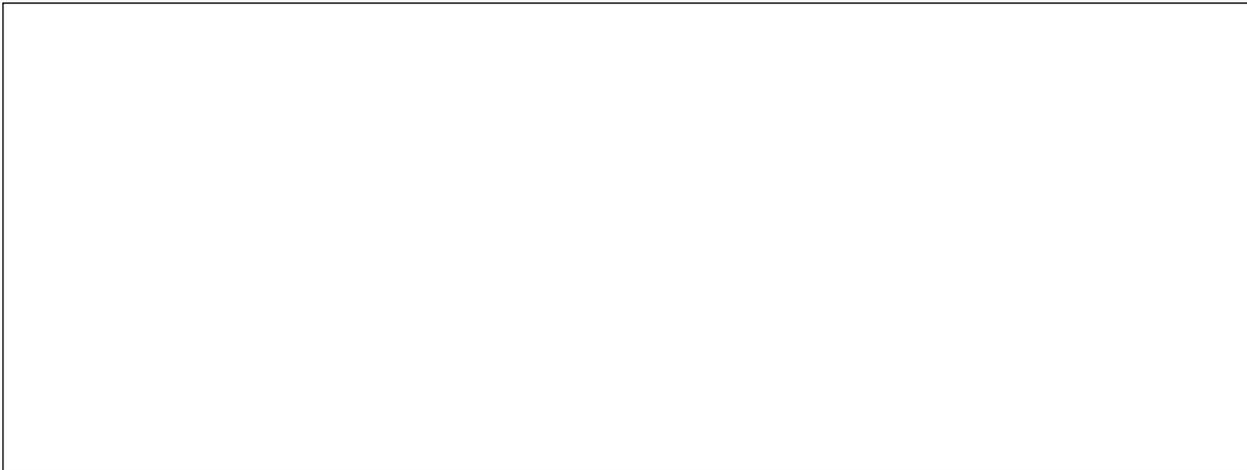


Abbildung 30: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für PT COPD unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [$\text{Post-BD-FEV}_1 \geq 50\%$ vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)



Abbildung 31: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für SOC Gefäßerkrankungen unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

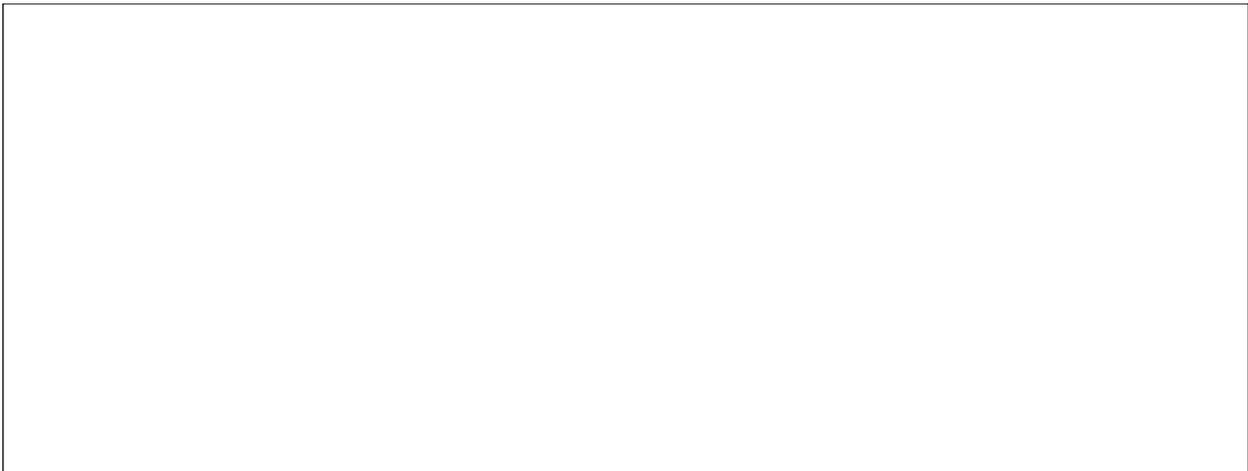


Abbildung 32: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für PT Hypertonie unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

g Schwere UE nach SOC und PT (UE, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind)

Tabelle 13: Ergebnisse für schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
SOC: Herzerkrankungen					
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	459	3 (0,7)	466	10 (2,1)	0,34 [0,11; 1,02]; 0,0540 ^b 0,31 [0,09; 1,13]; 0,0761 -1,30 [-2,82; 0,23]; 0,0962
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	459	11 (2,4)	466	10 (2,1)	1,11 [0,47; 2,65]; 0,8129 1,11 [0,47; 2,58]; 0,8157 0,40 [-1,55; 2,35]; 0,6861
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	242	7 (2,9)	230	10 (4,3)	0,66 [0,24; 1,76]; 0,3999 0,67 [0,26; 1,72]; 0,4003 -1,46 [-4,84; 1,93]; 0,3988
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	217	4 (1,8)	236	13 (5,5)	0,32 [0,10; 1,01]; 0,0513 0,33 [0,11; 1,01]; 0,0529 -3,67 [-7,09; -0,24]; 0,0361
COPD	217	4 (1,8)	236	11 (4,7)	0,38 [0,12; 1,23]; 0,1065 0,40 [0,13; 1,23]; 0,1081 -2,82 [-6,06; 0,42]; 0,0880

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	459	11 (2,4)	466	23 (4,9)	0,47 [0,23; 0,98]; 0,0451 0,49 [0,24; 0,99]; 0,0457 -2,60 [-5,04; -0,15]; 0,0373
COPD	459	11 (2,4)	466	18 (3,9)	0,61 [0,29; 1,31]; 0,2085 0,62 [0,30; 1,30]; 0,2085 -1,47 [-3,78; 0,84]; 0,2122
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll) der Sicherheitspopulation unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind.</p> <p>a: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe als Kovariate einging. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>b: Waren die Ereignisraten ≤ 1 %, wurde ein Peto-OR berechnet und anstelle des OR dargestellt, wobei der zugehörige p-Wert und die Konfidenzintervalle mithilfe einer Normalverteilungsapproximation berechnet wurden.</p> <p>COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV₁: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; PT: <i>Preferred Term</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: <i>System Organ Class</i>; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se</p>					

Im Folgenden sind die *Forest-Plots* für schwere UE nach SOC und PT dargestellt, die sowohl auf Einzelstudien- als auch in der IPD-Meta-Analyse analysiert wurden, d. h. jeweils bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftraten.

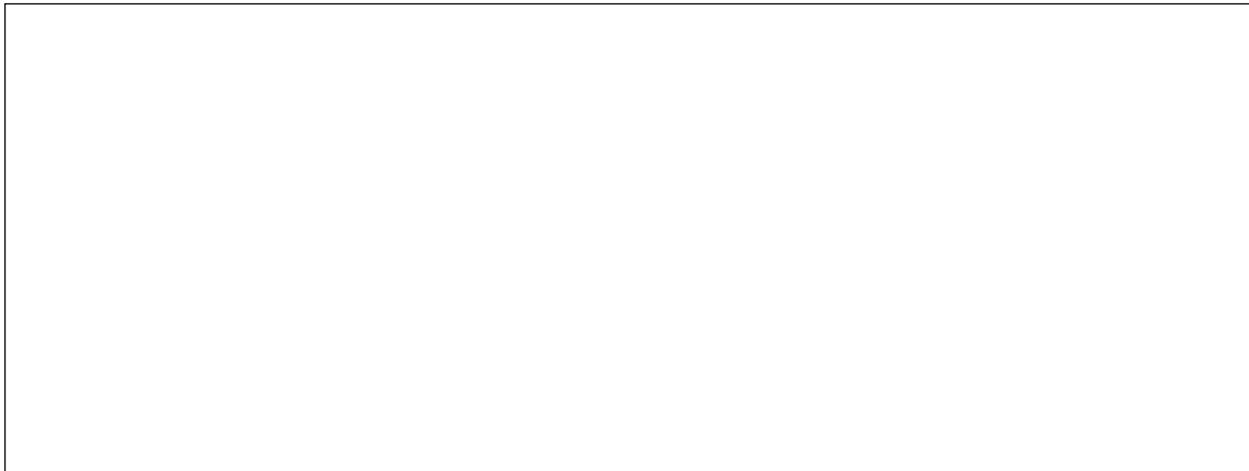


Abbildung 33: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für schwere UE nach SOC und PT für SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

h SUE nach SOC und PT (UE, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind)

Tabelle 14: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
SOC: Herzerkrankungen					
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	459	7 (1,5)	466	12 (2,6)	0,59 [0,23; 1,52]; 0,2766 0,60 [0,24; 1,51]; 0,2744 -0,91 [-2,97; 1,16]; 0,3906

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	459	14 (3,1)	466	14 (3,0)	1,01 [0,47; 2,14]; 0,9852 1,01 [0,48; 2,09]; 0,9858 0,04 [-2,15; 2,24]; 0,9684
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	242	11 (4,5)	230	14 (6,1)	0,73 [0,33; 1,66]; 0,4567 0,75 [0,35; 1,61]; 0,4570 -1,54 [-5,61; 2,52]; 0,4565
COPD	242	10 (4,1)	230	9 (3,9)	1,06 [0,42; 2,66]; 0,9037 1,06 [0,44; 2,56]; 0,9037 0,22 [-3,34; 3,77]; 0,9036
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	217	4 (1,8)	236	14 (5,9)	0,30 [0,10; 0,92]; 0,0357 0,31 [0,10; 0,93]; 0,0371 -4,09 [-7,60; -0,57]; 0,0227
COPD	217	4 (1,8)	236	12 (5,1)	0,35 [0,11; 1,11]; 0,0739 0,36 [0,12; 1,11]; 0,0755 -3,24 [-6,58; 0,09]; 0,0567
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gesamte SOC	459	15 (3,3)	466	28 (6,0)	0,52 [0,27; 0,99]; 0,0476 0,54 [0,29; 1,00]; 0,0492 -3,05 [-5,70; -0,39]; 0,0246
COPD	459	14 (3,1)	466	21 (4,5)	0,66 [0,33; 1,32]; 0,2434 0,67 [0,35; 1,31]; 0,2455 -1,69 [-4,19; 0,81]; 0,1844

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll) der Sicherheitspopulation unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind.</p> <p>a: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe als Kovariate einging. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV₁: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; PT: <i>Preferred Term</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: <i>System Organ Class</i>; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se</p>					

Im Folgenden sind die *Forest-Plots* für SUE nach SOC und PT dargestellt, die sowohl auf Einzelstudien- als auch in der IPD-Meta-Analyse analysiert wurden, d. h. jeweils bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftraten.

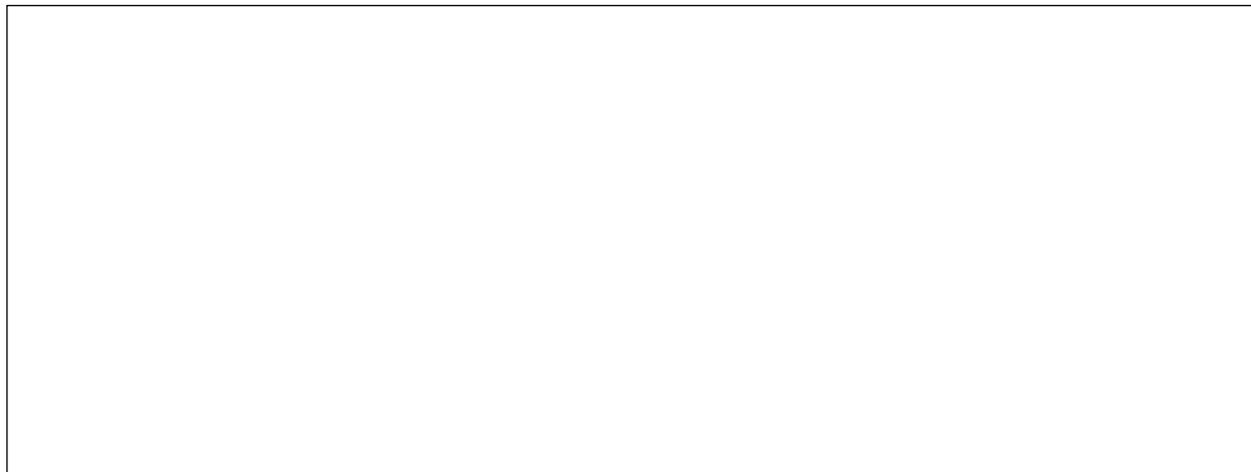


Abbildung 34: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für SUE nach SOC und PT für SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

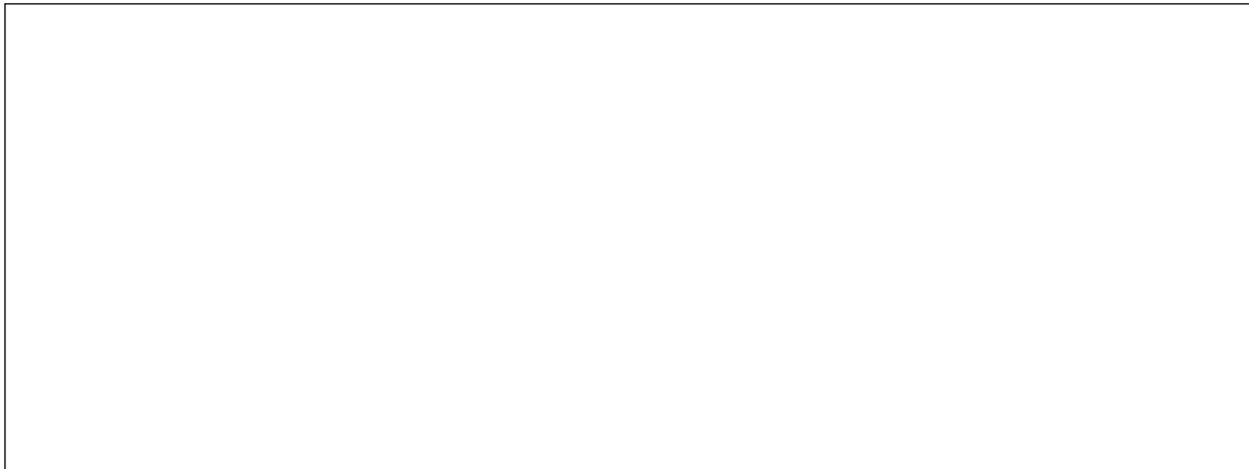


Abbildung 35: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für SUE nach SOC und PT für PT COPD unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

i UESI

Tabelle 15: Ergebnisse für UESI unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
Jegliche UESI: Gesamtrate					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	16 (6,6)	230	17 (7,4)	0,89 [0,44; 1,80]; 0,7401 0,89 [0,46; 1,73]; 0,7401 -0,78 [-5,40; 3,84]; 0,7403
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	11 (5,1)	236	13 (5,5)	0,92 [0,40; 2,09]; 0,8349 0,92 [0,42; 2,01]; 0,8350 -0,44 [-4,57; 3,69]; 0,8346

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	27 (5,9)	466	30 (6,4)	0,90 [0,53; 1,54]; 0,6984 0,91 [0,55; 1,50]; 0,6981 -0,59 [-3,66; 2,48]; 0,7062
Nicht-schwere UESI: Gesamtrate					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	12 (5,0)	230	11 (4,8)	1,04 [0,45; 2,41]; 0,9293 1,04 [0,47; 2,31]; 0,9293 0,18 [-3,72; 4,07]; 0,9292
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	8 (3,7)	236	11 (4,7)	0,78 [0,31; 1,99]; 0,6063 0,79 [0,32; 1,93]; 0,6065 -0,97 [-4,66; 2,71]; 0,6037
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	20 (4,4)	466	22 (4,7)	0,91 [0,49; 1,70]; 0,7776 0,92 [0,51; 1,66]; 0,7789 -0,43 [-3,12; 2,26]; 0,7529
Schwere UESI: Gesamtrate					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	5 (2,1)	230	8 (3,5)	0,59 [0,19; 1,82]; 0,3545 0,59 [0,20; 1,79]; 0,3550 -1,41 [-4,39; 1,57]; 0,3518
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	5 (2,3)	236	3 (1,3)	1,83 [0,43; 7,79]; 0,4116 1,81 [0,44; 7,52]; 0,4119 1,03 [-1,43; 3,49]; 0,4100

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	10 (2,2)	466	11 (2,4)	0,91 [0,38; 2,16]; 0,8261 0,91 [0,39; 2,12]; 0,8213 0,05 [-1,88; 1,98]; 0,9597
Schwerwiegende UESI: Gesamtrate					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	9 (3,7)	230	9 (3,9)	0,95 [0,37; 2,44]; 0,9125 0,95 [0,38; 2,36]; 0,9125 -0,19 [-3,66; 3,27]; 0,9125
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	6 (2,8)	236	7 (3,0)	0,93 [0,31; 2,82]; 0,8982 0,93 [0,32; 2,74]; 0,8982 -0,20 [-3,28; 2,88]; 0,8980
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	15 (3,3)	466	16 (3,4)	0,94 [0,46; 1,93]; 0,8676 0,94 [0,47; 1,89]; 0,8677 -0,20 [-2,50; 2,10]; 0,8659
Einzelne UESI differenziert nach Schweregrad					
Jegliche UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch überprüft)					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	1 (0,4)	230	2 (0,9)	0,49 [0,05; 4,70]; 0,5333 ^b 0,48 [0,04; 5,24]; 0,5427 -0,46 [-1,91; 0,99]; 0,5367
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	0 (0,0)	236	2 (0,8)	0,15 [0,01; 2,35]; 0,1746 ^b NE NE

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	1 (0,2)	466	4 (0,9)	0,30 [0,05; 1,76]; 0,1843 ^b 0,25 [0,03; 2,24]; 0,2154 -0,71 [-2,26; 0,84]; 0,3671
Nicht-schwere UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch überprüft)					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	0 (0,0)	230	1 (0,4)	0,13 [0,00; 6,48]; 0,3050 ^b NE NE
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	0 (0,0)	236	1 (0,4)	0,15 [0,00; 7,42]; 0,3376 ^b NE NE
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	0 (0,0)	466	2 (0,4)	0,14 [0,01; 2,20]; 0,1602 ^b NE NE
Schwere UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch überprüft)					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	1 (0,4)	230	1 (0,4)	0,95 [0,06; 15,25]; 0,9713 ^b 0,95 [0,06; 15,21]; 0,9713 -0,02 [-1,20; 1,15]; 0,9713
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	0 (0,0)	236	1 (0,4)	0,15 [0,00; 7,42]; 0,3376 ^b NE NE

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	1 (0,2)	466	2 (0,4)	0,52 [0,05; 5,02]; 0,5722 ^b 0,50 [0,05; 5,48]; 0,5679 -0,30 [-1,60; 0,99]; 0,6483
Schwerwiegende UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch überprüft)					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	1 (0,4)	230	1 (0,4)	0,95 [0,06; 15,25]; 0,9713 ^b 0,95 [0,06; 15,21]; 0,9713 -0,02 [-1,20; 1,15]; 0,9713
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	0 (0,0)	236	1 (0,4)	0,15 [0,00; 7,42]; 0,3376 ^b NE NE
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	1 (0,2)	466	2 (0,4)	0,52 [0,05; 5,02]; 0,5722 ^b 0,50 [0,05; 5,48]; 0,5679 -0,30 [-1,60; 0,99]; 0,6483
Jegliche UESI: Anaphylaktische Reaktionen (medizinisch überprüft)					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	0 (0,0)	230	1 (0,4)	0,13 [0,00; 6,48]; 0,3050 ^b NE NE
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	0 (0,0)	236	1 (0,4)	0,15 [0,00; 7,42]; 0,3376 ^b NE NE

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	0 (0,0)	466	2 (0,4)	0,14 [0,01; 2,20]; 0,1602 ^b NE NE
Nicht-schwere UESI: Anaphylaktische Reaktionen (medizinisch überprüft)					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	0 (0,0)	230	0 (0,0)	NE
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	0 (0,0)	236	0 (0,0)	NE
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	0 (0,0)	466	0 (0,0)	NE
Schwere UESI: Anaphylaktische Reaktionen (medizinisch überprüft)					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	0 (0,0)	230	1 (0,4)	0,13 [0,00; 6,48]; 0,3050 ^b NE NE
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	0 (0,0)	236	1 (0,4)	0,15 [0,00; 7,42]; 0,3376 ^b NE NE

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	0 (0,0)	466	2 (0,4)	0,14 [0,01; 2,20]; 0,1602 ^b NE NE
Schwerwiegende UESI: Anaphylaktische Reaktionen (medizinisch überprüft)					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	0 (0,0)	230	1 (0,4)	0,13 [0,00; 6,48]; 0,3050 ^b NE NE
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	0 (0,0)	236	1 (0,4)	0,15 [0,00; 7,42]; 0,3376 ^b NE NE
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	0 (0,0)	466	2 (0,4)	0,14 [0,01; 2,20]; 0,1602 ^b NE NE
Jegliche UESI: Schwere Reaktion an der Injektionsstelle, die länger als 24 Stunden anhält					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	0 (0,0)	230	0 (0,0)	NE
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	0 (0,0)	236	0 (0,0)	NE
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	0 (0,0)	466	0 (0,0)	NE

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
Jegliche UESI: Schwerwiegende Infektionen					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	8 (3,3)	230	8 (3,5)	0,95 [0,35; 2,58]; 0,9176 0,95 [0,36; 2,50]; 0,9176 -0,17 [-3,45; 3,10]; 0,9177
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	6 (2,8)	236	6 (2,5)	1,09 [0,35; 3,44]; 0,8829 1,09 [0,36; 3,33]; 0,8829 0,22 [-2,75; 3,20]; 0,8831
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	14 (3,1)	466	14 (3,0)	1,01 [0,47; 2,14]; 0,9852 1,01 [0,48; 2,09]; 0,9858 0,04 [-2,15; 2,24]; 0,9684
Nicht-schwere UESI: Schwerwiegende Infektionen					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	5 (2,1)	230	3 (1,3)	1,60 [0,38; 6,78]; 0,5255 1,58 [0,38; 6,58]; 0,5258 0,76 [-1,56; 3,08]; 0,5194
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	1 (0,5)	236	4 (1,7)	0,32 [0,06; 1,89]; 0,2097 ^b 0,27 [0,03; 2,43]; 0,2430 -1,23 [-3,12; 0,65]; 0,1983
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	6 (1,3)	466	7 (1,5)	0,86 [0,28; 2,57]; 0,7814 0,86 [0,29; 2,54]; 0,7846 -0,50 [-2,05; 1,05]; 0,5253

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
Schwere UESI: Schwerwiegende Infektionen					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	4 (1,7)	230	6 (2,6)	0,63 [0,17; 2,26]; 0,4752 0,63 [0,18; 2,22]; 0,4754 -0,96 [-3,57; 1,66]; 0,4736
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	5 (2,3)	236	2 (0,8)	2,60 [0,58; 11,57]; 0,2097 ^b 2,72 [0,53; 13,93]; 0,2296 1,46 [-0,86; 3,78]; 0,2178
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	9 (2,0)	466	8 (1,7)	1,13 [0,43; 2,97]; 0,7992 1,13 [0,44; 2,90]; 0,8023 0,45 [-1,32; 2,21]; 0,6186
Schwerwiegende UESI: Schwerwiegende Infektionen					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	8 (3,3)	230	8 (3,5)	0,95 [0,35; 2,58]; 0,9176 0,95 [0,36; 2,50]; 0,9176 -0,17 [-3,45; 3,10]; 0,9177
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	6 (2,8)	236	6 (2,5)	1,09 [0,35; 3,44]; 0,8829 1,09 [0,36; 3,33]; 0,8829 0,22 [-2,75; 3,20]; 0,8831
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	14 (3,1)	466	14 (3,0)	1,01 [0,47; 2,14]; 0,9852 1,01 [0,48; 2,09]; 0,9858 0,04 [-2,15; 2,24]; 0,9684

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
Jegliche UESI: Parasitäre Infektionen					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	0 (0,0)	230	0 (0,0)	NE
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	1 (0,5)	236	0 (0,0)	8,07 [0,16; 407,87]; 0,2970 ^b NE NE
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	1 (0,2)	466	0 (0,0)	7,50 [0,15; 378,15]; 0,3136 ^b NE NE
Nicht-schwere UESI: Parasitäre Infektionen					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	0 (0,0)	230	0 (0,0)	NE
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	1 (0,5)	236	0 (0,0)	8,07 [0,16; 407,87]; 0,2970 ^b NE NE
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	1 (0,2)	466	0 (0,0)	7,50 [0,15; 378,15]; 0,3136 ^b NE NE

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
Schwere UESI: Parasitäre Infektionen					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	0 (0,0)	230	0 (0,0)	NE
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	0 (0,0)	236	0 (0,0)	NE
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	0 (0,0)	466	0 (0,0)	NE
Schwerwiegende UESI: Parasitäre Infektionen					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	0 (0,0)	230	0 (0,0)	NE
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	0 (0,0)	236	0 (0,0)	NE
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	0 (0,0)	466	0 (0,0)	NE
Jegliche UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	12 (5,0)	230	10 (4,3)	1,15 [0,48; 2,72]; 0,7533 1,14 [0,50; 2,59]; 0,7534 0,61 [-3,20; 4,42]; 0,7527

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	6 (2,8)	236	11 (4,7)	0,58 [0,21; 1,61]; 0,2947 0,59 [0,22; 1,58]; 0,2956 -1,90 [-5,37; 1,58]; 0,2838
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	18 (3,9)	466	21 (4,5)	0,86 [0,45; 1,63]; 0,6416 0,87 [0,47; 1,60]; 0,6450 -0,77 [-3,38; 1,84]; 0,5628
Nicht-schwere UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	9 (3,7)	230	5 (2,2)	1,74 [0,57; 5,28]; 0,3288 1,71 [0,58; 5,04]; 0,3296 1,55 [-1,50; 4,59]; 0,3195
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	5 (2,3)	236	10 (4,2)	0,53 [0,18; 1,59]; 0,2584 0,54 [0,19; 1,57]; 0,2595 -1,93 [-5,20; 1,33]; 0,2449
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	14 (3,1)	466	15 (3,2)	0,95 [0,45; 1,99]; 0,8909 0,95 [0,46; 1,95]; 0,8888 -0,07 [-2,43; 2,28]; 0,9526

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
Schwere UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	4 (1,7)	230	6 (2,6)	0,63 [0,17; 2,26]; 0,4752 0,63 [0,18; 2,22]; 0,4754 -0,96 [-3,57; 1,66]; 0,4736
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	3 (1,4)	236	2 (0,8)	1,63 [0,28; 9,50]; 0,5865 ^b 1,63 [0,27; 9,72]; 0,5902 0,54 [-1,41; 2,48]; 0,5900
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	7 (1,5)	466	8 (1,7)	0,87 [0,31; 2,42]; 0,7856 0,87 [0,32; 2,38]; 0,7824 0,01 [-1,57; 1,59]; 0,9932
Schwerwiegende UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	7 (2,9)	230	7 (3,0)	0,95 [0,33; 2,76]; 0,9231 0,95 [0,34; 2,67]; 0,9231 -0,15 [-3,22; 2,92]; 0,9231
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	4 (1,8)	236	6 (2,5)	0,72 [0,20; 2,59]; 0,6147 0,73 [0,21; 2,54]; 0,6149 -0,70 [-3,40; 2,00]; 0,6108
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	11 (2,4)	466	13 (2,8)	0,85 [0,37; 1,91]; 0,6889 0,85 [0,38; 1,88]; 0,6899 -0,46 [-2,49; 1,57]; 0,6559

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
Jegliche UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	2 (0,8)	230	6 (2,6)	0,34 [0,09; 1,39]; 0,1342 ^b 0,32 [0,06; 1,56]; 0,1572 -1,78 [-4,14; 0,58]; 0,1386
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	3 (1,4)	236	2 (0,8)	1,63 [0,28; 9,50]; 0,5865 ^b 1,63 [0,27; 9,72]; 0,5902 0,54 [-1,41; 2,48]; 0,5900
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	5 (1,1)	466	8 (1,7)	0,62 [0,20; 1,92]; 0,4071 0,62 [0,21; 1,90]; 0,4051 -0,47 [-2,10; 1,16]; 0,5704
Nicht-schwere UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	2 (0,8)	230	5 (2,2)	0,40 [0,09; 1,77]; 0,2266 ^b 0,38 [0,07; 1,95]; 0,2454 -1,35 [-3,56; 0,86]; 0,2312
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	3 (1,4)	236	2 (0,8)	1,63 [0,28; 9,50]; 0,5865 ^b 1,63 [0,27; 9,72]; 0,5902 0,54 [-1,41; 2,48]; 0,5900
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	5 (1,1)	466	7 (1,5)	0,71 [0,22; 2,27]; 0,5690 0,72 [0,23; 2,25]; 0,5675 -0,32 [-1,86; 1,22]; 0,6803

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
Schwere UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	0 (0,0)	230	1 (0,4)	0,13 [0,00; 6,48]; 0,3050 ^b NE NE
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	1 (0,5)	236	1 (0,4)	1,09 [0,07; 17,49]; 0,9526 ^b 1,09 [0,07; 17,41]; 0,9526 0,04 [-1,19; 1,26]; 0,9527
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	1 (0,2)	466	2 (0,4)	0,52 [0,05; 5,02]; 0,5722 ^b 0,52 [0,05; 5,74]; 0,5932 -0,30 [-1,64; 1,04]; 0,6633
Schwerwiegende UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	0 (0,0)	230	2 (0,9)	0,13 [0,01; 2,05]; 0,1465 ^b NE NE
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	1 (0,5)	236	1 (0,4)	1,09 [0,07; 17,49]; 0,9526 ^b 1,09 [0,07; 17,41]; 0,9526 0,04 [-1,19; 1,26]; 0,9527
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	1 (0,2)	466	3 (0,6)	0,37 [0,05; 2,65]; 0,3239 ^b 0,34 [0,04; 3,26]; 0,3479 -0,56 [-2,15; 1,04]; 0,4929

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
Jegliche UESI: Infektion durch opportunistische Erreger					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	0 (0,0)	230	1 (0,4)	0,13 [0,00; 6,48]; 0,3050 ^b NE NE
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	2 (0,9)	236	0 (0,0)	8,10 [0,50; 130,26]; 0,1398 ^b NE NE
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	2 (0,4)	466	1 (0,2)	1,98 [0,21; 19,09]; 0,5544 ^b 2,09 [0,19; 23,01]; 0,5481 -0,21 [-9,17; 8,74]; 0,9629
Nicht-schwere UESI: Infektion durch opportunistische Erreger					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	0 (0,0)	230	0 (0,0)	NE
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	2 (0,9)	236	0 (0,0)	8,10 [0,50; 130,26]; 0,1398 ^b NE NE
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	2 (0,4)	466	0 (0,0)	7,52 [0,47; 120,40]; 0,1539 ^b NE NE

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
Schwere UESI: Infektion durch opportunistische Erreger					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	0 (0,0)	230	1 (0,4)	0,13 [0,00; 6,48]; 0,3050 ^b NE NE
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	0 (0,0)	236	0 (0,0)	NE
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	0 (0,0)	466	1 (0,2)	0,14 [0,00; 6,92]; 0,3210 ^b NE NE
Schwerwiegende UESI: Infektion durch opportunistische Erreger					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	0 (0,0)	230	0 (0,0)	NE
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	0 (0,0)	236	0 (0,0)	NE
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	0 (0,0)	466	0 (0,0)	NE
Jegliche UESI: Klinische symptomatische Eosinophilie (oder Eosinophilie assoziiert mit klinischen Symptomen)					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	0 (0,0)	230	0 (0,0)	NE

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	0 (0,0)	236	0 (0,0)	NE
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	0 (0,0)	466	0 (0,0)	NE
Jegliche UESI: Jegliche schweren Formen der Konjunktivitis oder Blepharitis					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	0 (0,0)	230	0 (0,0)	NE
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	0 (0,0)	236	0 (0,0)	NE
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	0 (0,0)	466	0 (0,0)	NE
Jegliche UESI: Keratitis					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	0 (0,0)	230	0 (0,0)	NE
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	0 (0,0)	236	0 (0,0)	NE
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	0 (0,0)	466	0 (0,0)	NE

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
Jegliche UESI: Signifikante ALT-Erhöhung					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	0 (0,0)	230	1 (0,4)	0,13 [0,00; 6,48]; 0,3050 ^b NE NE
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	0 (0,0)	236	0 (0,0)	NE
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	0 (0,0)	466	1 (0,2)	0,14 [0,00; 6,92]; 0,3210 ^b NE NE
Nicht-schwere UESI: Signifikante ALT-Erhöhung					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	0 (0,0)	230	1 (0,4)	0,13 [0,00; 6,48]; 0,3050 ^b NE NE
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	0 (0,0)	236	0 (0,0)	NE
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	0 (0,0)	466	1 (0,2)	0,14 [0,00; 6,92]; 0,3210 ^b NE NE

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
Schwere UESI: Signifikante ALT-Erhöhung					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	0 (0,0)	230	0 (0,0)	NE
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	0 (0,0)	236	0 (0,0)	NE
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	0 (0,0)	466	0 (0,0)	NE
Schwerwiegende UESI: Signifikante ALT-Erhöhung					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	0 (0,0)	230	0 (0,0)	NE
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	0 (0,0)	236	0 (0,0)	NE
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	0 (0,0)	466	0 (0,0)	NE

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-$FEV_1 \geq 50$ % vom Soll) der Sicherheitspopulation unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind.</p> <p>a: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe als Kovariate einging. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>b: Waren die Ereignisraten ≤ 1 %, wurde ein Peto-OR berechnet und anstelle des OR dargestellt, wobei der zugehörige p-Wert und die Konfidenzintervalle mithilfe einer Normalverteilungsapproximation berechnet wurden.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; EOS: Ende der Studie; FEV_1: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; UESI: Unerwünschte/s Ereignis/se von speziellem Interesse</p>					

Im Folgenden sind die *Forest-Plots* für UESI dargestellt, die sowohl auf Einzelstudien- als auch in der IPD-Meta-Analyse analysiert wurden, d. h. jeweils mindestens ein Ereignis in einem Studienarm aufgetreten ist.

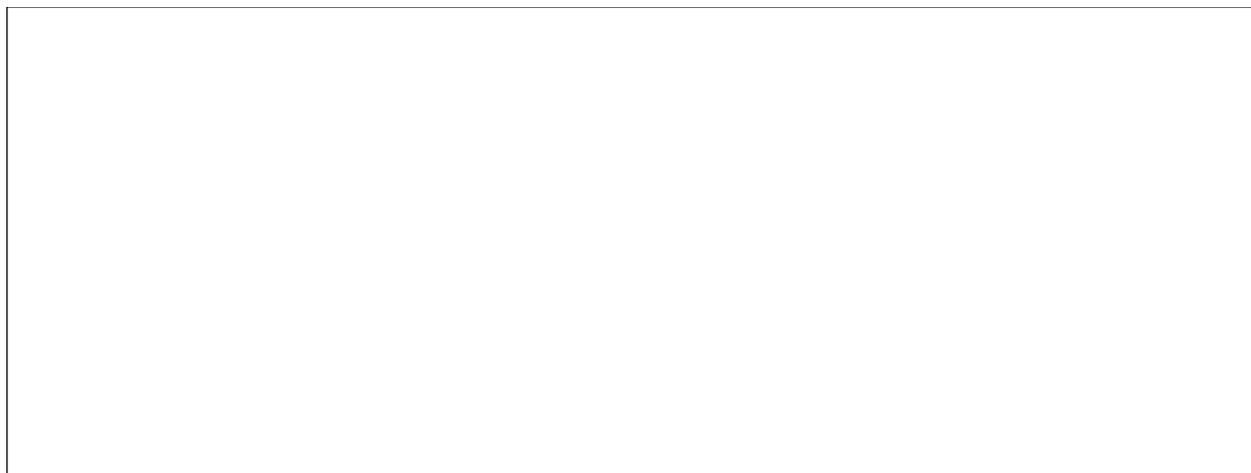


Abbildung 36: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI: Gesamtrate unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)



Abbildung 37: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für nicht-schwere UESI: Gesamtrate unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

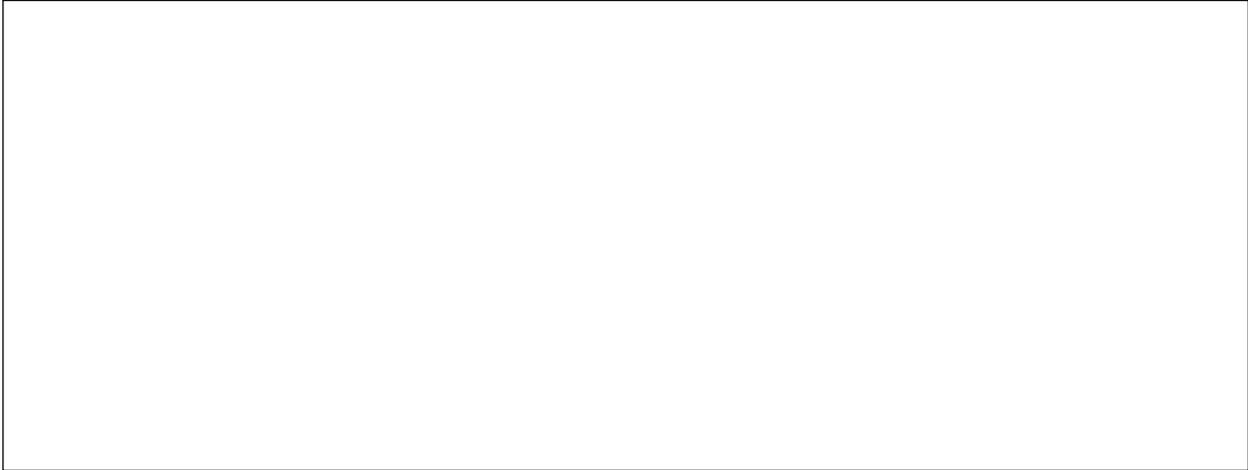


Abbildung 38: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für schwere UESI: Gesamtrate unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)



Abbildung 39: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende UESI: Gesamtrate unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)



Abbildung 40: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch überprüft) unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

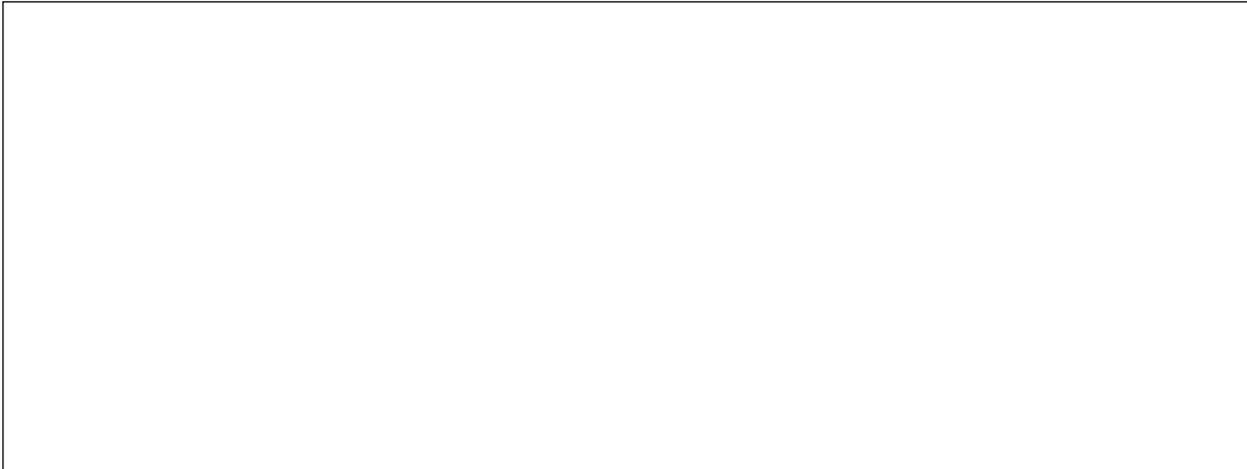


Abbildung 41: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für nicht-schwere UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch überprüft) unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

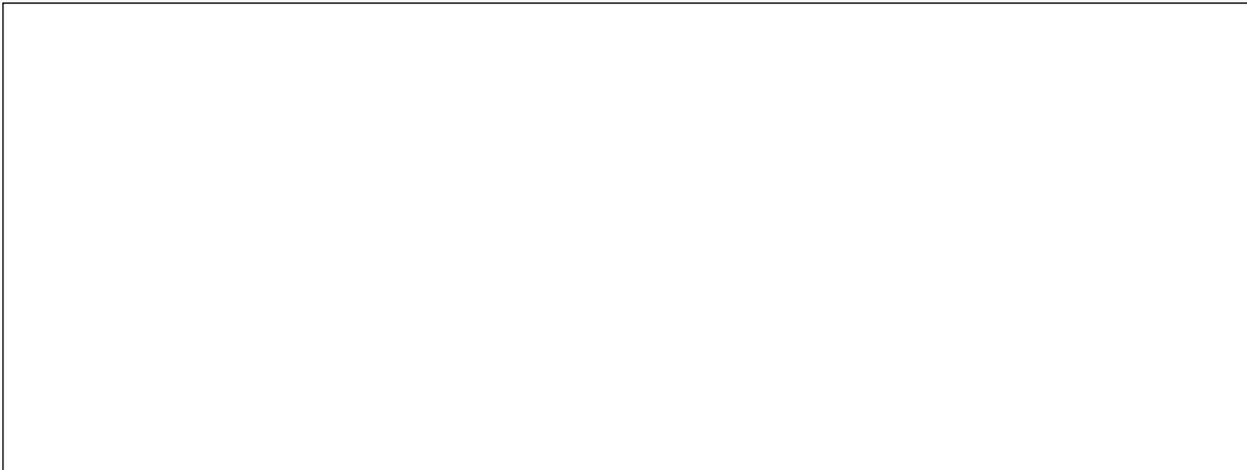


Abbildung 42: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für schwere UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch überprüft) unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)



Abbildung 43: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch überprüft) unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)



Abbildung 44: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI: Anaphylaktische Reaktionen (medizinisch überprüft) unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)



Abbildung 45: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für schwere UESI: Anaphylaktische Reaktionen (medizinisch überprüft) unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)



Abbildung 46: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende UESI: Anaphylaktische Reaktionen (medizinisch überprüft) unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)



Abbildung 47: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI: Schwerwiegende Infektionen unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

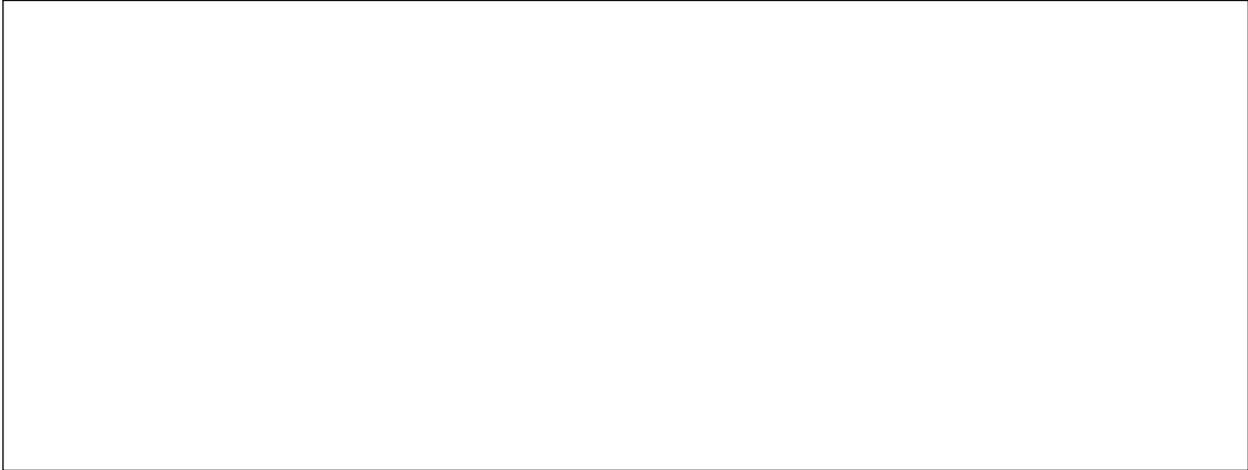


Abbildung 48: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für nicht-schwere UESI: Schwerwiegende Infektionen unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)



Abbildung 49: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für schwere UESI: Schwerwiegende Infektionen unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

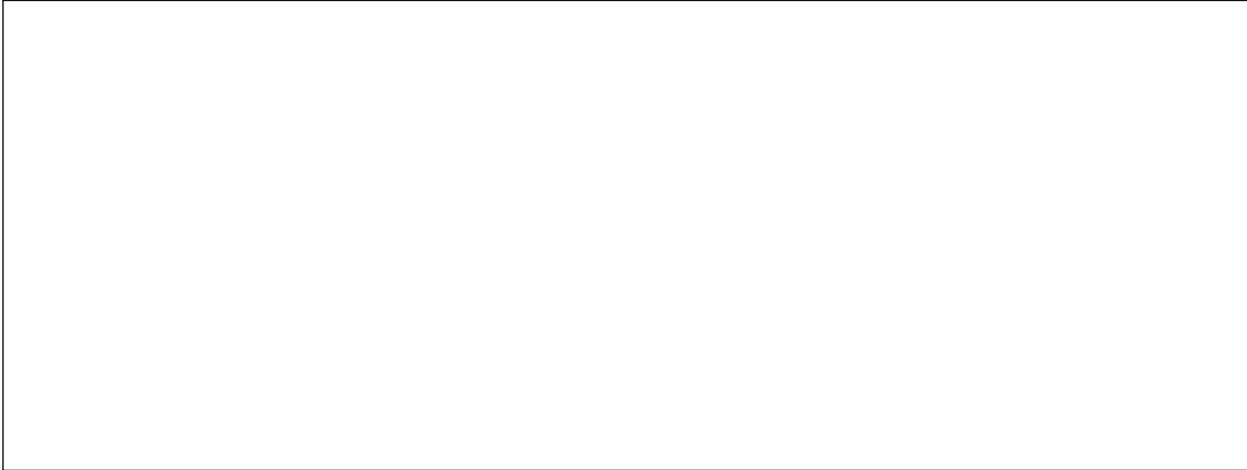


Abbildung 50: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende UESI: Schwerwiegende Infektionen unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

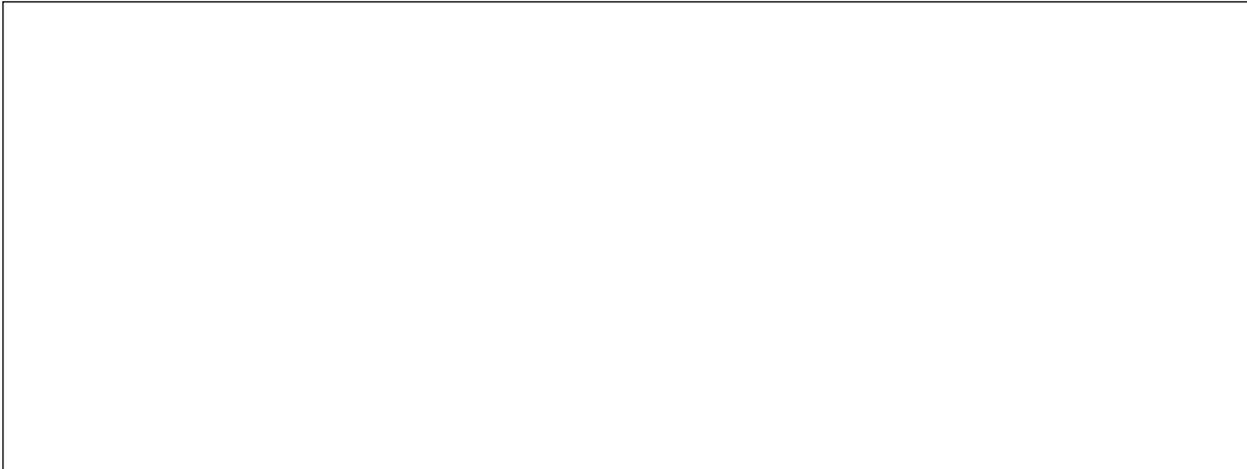


Abbildung 51: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert, unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)



Abbildung 52: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für nicht-schwere UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert, unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)



Abbildung 53: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für schwere UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert, unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)



Abbildung 54: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert, unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)



Abbildung 55: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert, unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

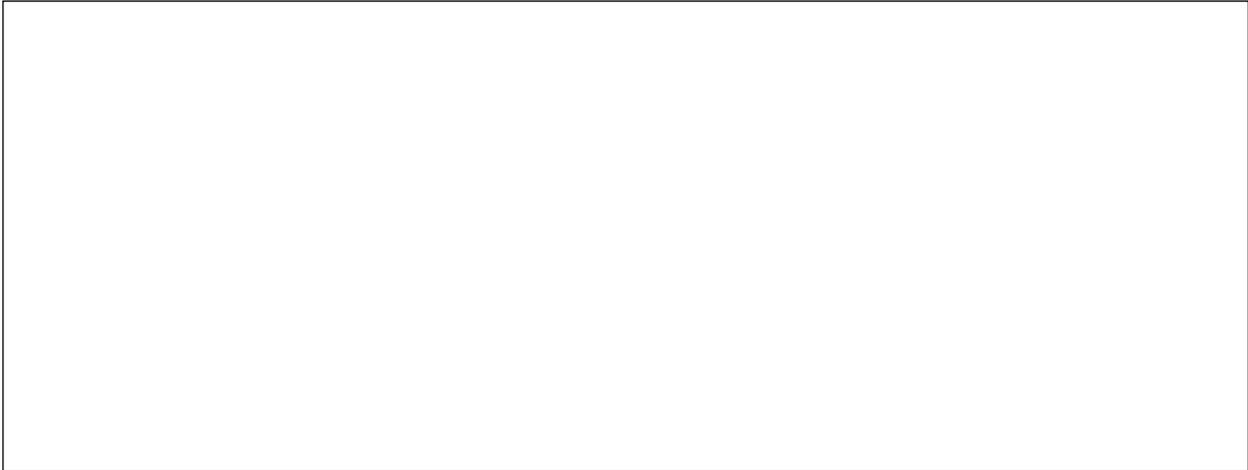


Abbildung 56: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für nicht-schwere UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert, unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

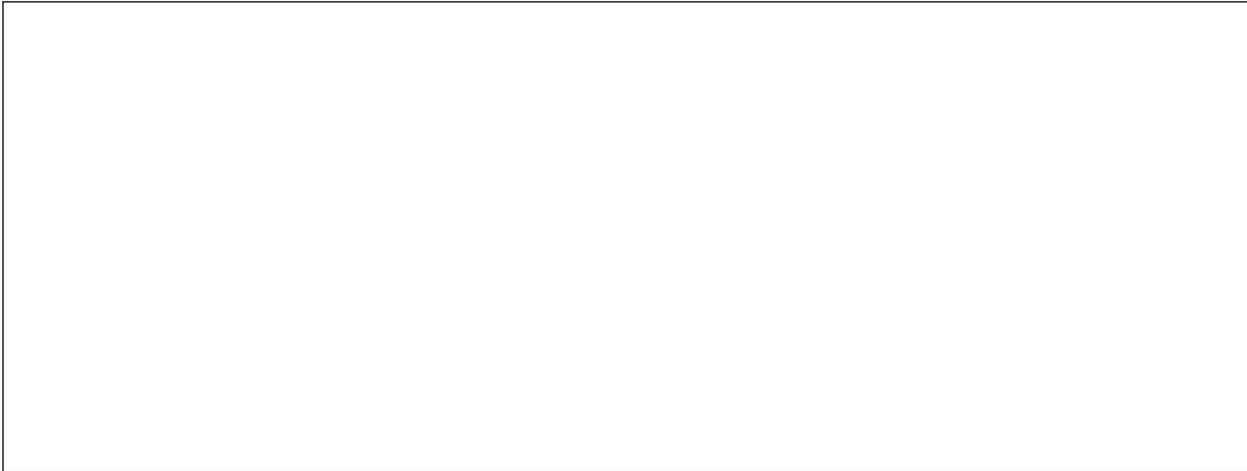


Abbildung 57: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für schwere UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert, unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

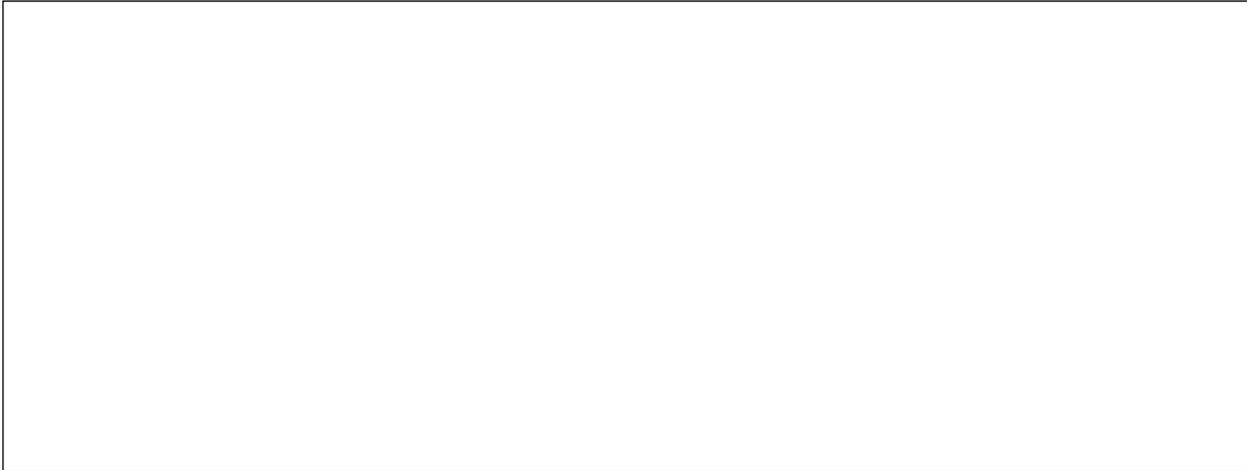


Abbildung 58: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert, unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

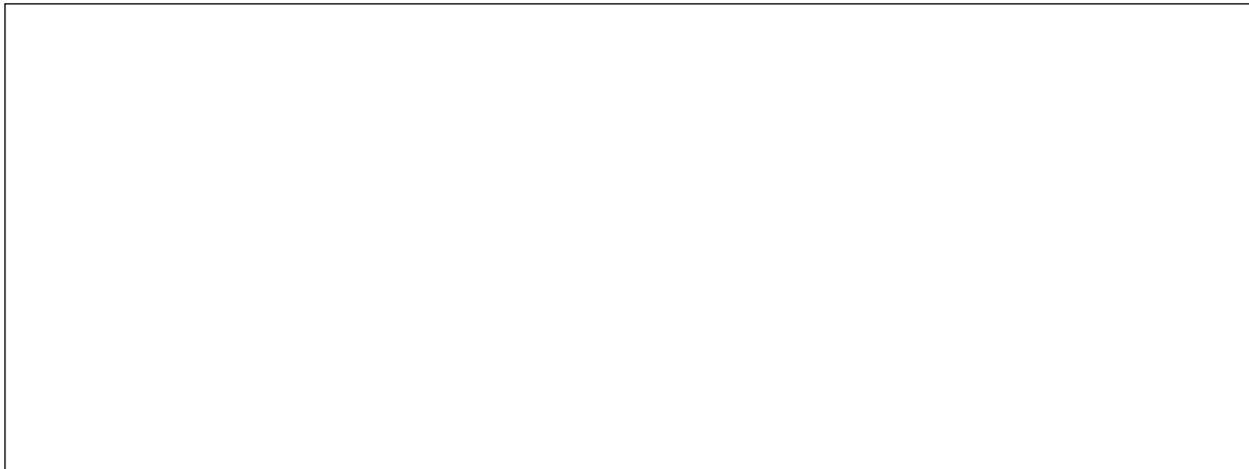


Abbildung 59: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI: Infektion durch opportunistische Erreger unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

j MACE

Tabelle 16: Ergebnisse für MACE unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
Gesamtrate MACE					
BOREAS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	242	3 (1,2)	230	5 (2,2)	0,56 [0,13; 2,40]; 0,4382 0,57 [0,14; 2,37]; 0,4385 -0,93 [-3,28; 1,42]; 0,4351

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
NOTUS					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52	217	1 (0,5)	236	3 (1,3)	0,40 [0,06; 2,84]; 0,3576 ^b 0,36 [0,04; 3,48]; 0,3784 -0,81 [-2,50; 0,88]; 0,3477
Gepoolte Population					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Woche 52/ EOS	459	4 (0,9)	466	8 (1,7)	0,52 [0,17; 1,61]; 0,2563 ^b 0,50 [0,15; 1,64]; 0,2511 -0,85 [-2,23; 0,53]; 0,2249
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll) der Sicherheitspopulation unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind.</p> <p>Die Endpunktauswertung umfasst kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Herzinfarkt und/oder nicht-tödlichen Schlaganfall.</p> <p>a: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe als Kovariate einging. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>b: Waren die Ereignisraten ≤ 1 %, wurde ein Peto-OR berechnet und anstelle des OR dargestellt, wobei der zugehörige p-Wert und die Konfidenzintervalle mithilfe einer Normalverteilungsapproximation berechnet wurden.</p> <p>EOS: Ende der Studie; FEV₁: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; MACE: <i>Major Adverse Cardiovascular Event</i>; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					



Abbildung 60: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für MACE unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

§8 Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 15 Punkte und für Sicherheit unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem im Zulassungsantrag präsentierten Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind

a Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen der Studie BOREAS

Tabelle 17: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie BOREAS (Tabelle 1 von 2)

Endpunkt Studie	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht- hispanisch oder nicht- lateinamerikanisch)	Gewicht zu <i>Baseline</i> (< 70 vs. $\geq 70 - < 90$ vs. ≥ 90 kg)	BMI zu <i>Baseline</i> (< 25 vs. $\geq 25 - < 30$ vs. ≥ 30 kg/m ²)	Hochdosis ICS zu <i>Baseline</i> (Hochdosis ICS vs. Nicht- Hochdosis ICS vs. kein ICS)	ICS-Dosis zu <i>Baseline</i> (< 500 vs. ≥ 500 μ g)
BOREAS									
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)									
Mortalität									
UE mit Todesfolge	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,2865	0,8653	0,4291	0,9819	0,6728	0,3483	0,1782	0,9397	0,8287
Sicherheit									
Gesamtrate UE	0,2852	0,7374	0,6595	0,7543	0,5349	0,0815	0,0677	0,0032	0,6266
Gesamtrate schwere UE	0,4062	0,4098	0,4517	0,2492	0,8482	0,5708	0,4778	0,3123	0,9656
Gesamtrate SUE	0,3832	0,1894	0,2098	0,4475	0,5936	0,0337	0,6071	0,3738	0,5813
Gesamtrate UE, die zum Behandlungsabbruch führen	0,9749	0,1664	k.A.	0,8805	0,7138	k.A.	k.A.	0,6249	k.A.
UE nach SOC und PT: Diarrhö	0,9904	0,5929	k.A.	0,9688	0,6996	k.A.	0,8900	0,9002	0,2926

Endpunkt Studie	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch)	Gewicht zu Baseline (< 70 vs. $\geq 70 - < 90$ vs. ≥ 90 kg)	BMI zu Baseline (< 25 vs. $\geq 25 - < 30$ vs. ≥ 30 kg/m ²)	Hochdosis ICS zu Baseline (Hochdosis ICS vs. Nicht-Hochdosis ICS vs. kein ICS)	ICS-Dosis zu Baseline (< 500 vs. ≥ 500 µg)
UE nach SOC und PT: Untersuchungen	0,1007	0,5697	k.A.	0,8639	0,4558	0,4215	k.A.	0,7908	0,8111
Jegliche UESI: Gesamtrate	0,0508	0,1802	0,8714	0,6679	0,6208	0,8474	0,2665	0,9751	0,9885
Schwere UESI: Gesamtrate	0,8950	0,7535	k.A.	0,2883	0,9996	k.A.	k.A.	0,9200	k.A.
Schwerwiegende UESI: Gesamtrate	0,3107	0,4614	k.A.	0,5628	0,8919	0,9888	0,6964	0,7050	0,5466
UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch überprüft) – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UESI: Anaphylaktische Reaktionen (medizinisch überprüft) – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche UESI: Schwerwiegende Infektionen	0,3003	0,9710	k.A.	0,9619	0,8928	0,7410	k.A.	0,9747	0,9172
Schwere UESI: Schwerwiegende Infektionen	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	0,9997	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Schwerwiegende UESI: Schwerwiegende Infektionen	0,3003	0,9710	k.A.	0,9619	0,8928	0,7410	k.A.	0,9747	0,9172
Jegliche UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	0,0582	0,1716	k.A.	0,9255	0,9782	0,6038	0,5260	0,6114	0,1819
Schwere UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	0,9997	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Schwerwiegende UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	0,2865	0,9709	k.A.	0,9623	1,0000	k.A.	k.A.	0,9747	k.A.

Endpunkt Studie	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch)	Gewicht zu Baseline (< 70 vs. $\geq 70 - < 90$ vs. ≥ 90 kg)	BMI zu Baseline (< 25 vs. $\geq 25 - < 30$ vs. ≥ 30 kg/m ²)	Hochdosis ICS zu Baseline (Hochdosis ICS vs. Nicht-Hochdosis ICS vs. kein ICS)	ICS-Dosis zu Baseline (< 500 vs. ≥ 500 µg)
UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UESI: Infektion durch opportunistische Erreger – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UESI: Signifikante ALT-Erhöhung – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate MACE	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
<p>k.A.: keine Angabe, d. h. Subgruppenanalyse nicht dargestellt, da mindestens eine Subgruppe < 10 Patienten umfasst bzw. in allen Subgruppen < 10 Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; BMI: <i>Body Mass Index</i>; FEV₁: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalative Corticosteroide; MACE: <i>Major Adverse Cardiovascular Event</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; PT: <i>Preferred Term</i>; SGRO: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; UESI: Unerwünschte/s Ereignis/se von speziellem Interesse</p>									

Tabelle 18: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie BOREAS (Tabelle 2 von 2)

Endpunkt Studie	Raucherstatus zum Screening (aktiver Raucher vs. ehemaliger Raucher)	Anzahl mittelschwererer oder schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 (≤ 2 vs. 3 vs. ≥ 4)	Anzahl schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 (0 vs. 1 vs. ≥ 2)	Ausgangswert des FeNO (< 20 vs. ≥ 20 ppb)	Eosinophilenzahl beim Screening ($< 0,5$ vs. $\geq 0,5$ Giga/l)	BODE Index Score (≤ 4 vs. > 4)	Emphysem (ja vs. nein)
BOREAS							
Teilpopulation (Post-BD-$FEV_1 \geq 50$ % vom Soll)							
Mortalität							
UE mit Todesfolge	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,6573	0,9886	0,3647	0,0317	0,1222	0,7245	0,8760
Sicherheit							
Gesamtrate UE	0,5578	0,1066	0,0107	0,3291	0,7723	0,7350	0,3645
Gesamtrate schwere UE	0,5419	0,3067	0,6468	0,1610	0,9337	0,1393	0,4842
Gesamtrate SUE	0,6959	0,2276	0,2658	0,0293	0,5224	0,0838	0,9908
Gesamtrate UE, die zum Behandlungsabbruch führen	0,5576	0,9992	0,9996	0,4819	k.A.	0,3374	0,9751
UE nach SOC und PT: Diarrhö	0,8552	0,9995	0,8196	0,5069	0,3841	0,1604	0,0753
UE nach SOC und PT: Untersuchungen	0,1481	0,8019	0,9984	0,4835	0,9567	0,9410	0,9294
Jegliche UESI: Gesamtrate	0,4666	0,6205	0,9059	0,4274	0,1753	0,4515	0,7170
Schwere UESI: Gesamtrate	0,9771	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	0,9716	k.A.
Schwerwiegende UESI: Gesamtrate	0,9504	0,8892	0,9061	0,9301	0,1906	0,9684	0,9236

Endpunkt Studie	Raucherstatus zum Screening (aktiver Raucher vs. ehemaliger Raucher)	Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 (≤ 2 vs. 3 vs. ≥ 4)	Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 (0 vs. 1 vs. ≥ 2)	Ausgangswert des FeNO (< 20 vs. ≥ 20 ppb)	Eosinophilenzahl beim Screening ($< 0,5$ vs. $\geq 0,5$ Giga/l)	BODE Index Score (≤ 4 vs. > 4)	Emphysem (ja vs. nein)
UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch überprüft) – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UESI: Anaphylaktische Reaktionen (medizinisch überprüft) – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche UESI: Schwerwiegende Infektionen	0,9508	0,9984	k.A.	k.A.	k.A.	0,9683	0,9261
Schwere UESI: Schwerwiegende Infektionen	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Schwerwiegende UESI: Schwerwiegende Infektionen	0,9508	0,9984	k.A.	k.A.	k.A.	0,9683	0,9261
Jegliche UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	0,5108	0,9986	0,9971	0,7097	0,2054	0,9680	0,6597
Schwere UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Schwerwiegende UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	0,9513	0,9946	k.A.	k.A.	k.A.	0,9682	k.A.
UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UESI: Infektion durch opportunistische Erreger – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UESI: Signifikante ALT-Erhöhung – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate MACE	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	Raucherstatus zum Screening (aktiver Raucher vs. ehemaliger Raucher)	Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 (≤ 2 vs. 3 vs. ≥ 4)	Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 (0 vs. 1 vs. ≥ 2)	Ausgangswert des FeNO (< 20 vs. ≥ 20 ppb)	Eosinophilienzahl beim Screening ($< 0,5$ vs. $\geq 0,5$ Giga/l)	BODE Index Score (≤ 4 vs. > 4)	Emphysem (ja vs. nein)
---------------------------	--	---	--	---	---	---	----------------------------------

k.A.: keine Angabe, d. h. Subgruppenanalyse nicht dargestellt, da mindestens eine Subgruppe < 10 Patienten umfasst bzw. in allen Subgruppen < 10 Ereignisse aufgetreten sind.

ALT: Alanin-Aminotransferase; BODE: *Body Mass Index, Degree of Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity*; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; FEV₁: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; MACE: *Major Adverse Cardiovascular Event*; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; PT: *Preferred Term*; SGRQ: *St. George's Respiratory Questionnaire*; SOC: *System Organ Class*; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; UESI: Unerwünschte/s Ereignis/se von speziellem Interesse

b Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen der Studie NOTUS

Tabelle 19: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie NOTUS (Tabelle 1 von 2)

Endpunkt Studie	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht- hispanisch oder nicht- lateinamerikanisch)	Gewicht zu <i>Baseline</i> (< 70 vs. $\geq 70 - < 90$ vs. ≥ 90 kg)	BMI zu <i>Baseline</i> (< 25 vs. $\geq 25 - < 30$ vs. ≥ 30 kg/m ²)	Hochdosis ICS zu <i>Baseline</i> (Hochdosis ICS vs. Nicht- Hochdosis ICS vs. kein ICS)	ICS-Dosis zu <i>Baseline</i> (< 500 vs. ≥ 500 µg)
NOTUS									
Teilpopulation (Post-BD-$FEV_1 \geq 50$ % vom Soll)									
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,5915	0,6296	0,3775	0,9060	0,0525	0,0931	0,3223	k.A.	0,2329
k.A.: keine Angabe, d. h. Subgruppenanalyse nicht dargestellt, da mindestens eine Subgruppe < 10 Patienten umfasst bzw. in allen Subgruppen < 10 Ereignisse aufgetreten sind. BMI: <i>Body Mass Index</i> ; FEV_1 : Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalative Corticosteroide; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>									

Tabelle 20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie NOTUS (Tabelle 2 von 2)

Endpunkt Studie	Raucherstatus zum Screening (aktiver Raucher vs. ehemaliger Raucher)	Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 (≤ 2 vs. 3 vs. ≥ 4)	Anzahl schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 (0 vs. 1 vs. ≥ 2)	Ausgangswert des FeNO (< 20 vs. ≥ 20 ppb)	Eosinophilenzahl beim Screening ($< 0,5$ vs. $\geq 0,5$ Giga/l)	BODE Index Score (≤ 4 vs. > 4)	Emphysem (ja vs. nein)
NOTUS							
Teilpopulation (Post-BD-$FEV_1 \geq 50\%$ vom Soll)							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,7626	k.A.	0,8327	0,9581	0,7215	0,8685	0,0735
k.A.: keine Angabe, d. h. Subgruppenanalyse nicht dargestellt, da mindestens eine Subgruppe < 10 Patienten umfasst bzw. in allen Subgruppen < 10 Ereignisse aufgetreten sind.							
BODE: <i>Body Mass Index, Degree of Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity</i> ; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; FEV_1 : Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>							

c Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen der IPD-Meta-Analyse

Tabelle 21: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die IPD-Meta-Analyse der Studien BOREAS und NOTUS (Tabelle 1 von 2)

Endpunkt Studie	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht- hispanisch oder nicht- lateinamerikanisch)	Gewicht zu Baseline (< 70 vs. ≥ 70 - < 90 vs. ≥ 90 kg)	BMI zu Baseline (< 25 vs. ≥ 25 - < 30 vs. ≥ 30 kg/m ²)	Hochdosis ICS zu Baseline (Hochdosis ICS vs. Nicht- Hochdosis ICS vs. kein ICS)	ICS-Dosis zu Baseline (< 500 vs. ≥ 500 µg)
Gepoolte Population									
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)									
Mortalität									
UE mit Todesfolge	0,9725	0,9756	k.A.	0,8901	0,9797	k.A.	k.A.	0,3855	k.A.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert	0,2572	0,7429	0,3518	0,9402	0,1009	0,8851	0,0794	0,8855	0,3078
Sicherheit									
Gesamtrate UE	0,8734	0,1218	0,7920	0,2752	0,3507	0,0353	0,0011	< 0,0001	0,9247
Gesamtrate schwere UE	0,1562	0,5686	0,3445	0,1237	0,6812	0,6755	0,0353	0,0424	0,6436
Gesamtrate SUE	0,1608	0,9361	0,2546	0,3597	0,7709	0,2482	0,0160	0,0510	0,8793
Gesamtrate UE, die zum Behandlungsabbruch führen	0,7971	0,8227	0,8557	0,3205	0,4952	0,9601	0,5231	0,1982	0,2691
UE nach SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,2802	0,2216	0,5592	0,0245	0,2789	0,8806	0,9412	0,4085	0,0735
UE nach SOC und PT: Akute Sinusitis	k.A.	k.A.	k.A.	< 0,0001	k.A.	k.A.	k.A.	0,9591	k.A.

Endpunkt Studie	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht- hispanisch oder nicht- lateinamerikanisch)	Gewicht zu Baseline (< 70 vs. $\geq 70 - < 90$ vs. ≥ 90 kg)	BMI zu Baseline (< 25 vs. $\geq 25 - < 30$ vs. ≥ 30 kg/m ²)	Hochdosis ICS zu Baseline (Hochdosis ICS vs. Nicht- Hochdosis ICS vs. kein ICS)	ICS-Dosis zu Baseline (< 500 vs. ≥ 500 µg)
UE nach SOC und PT: Untersuchungen	0,1604	0,5312	0,9626	0,9878	0,9920	0,5468	0,2832	0,5205	0,8440
UE nach SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0,3576	0,1880	0,8521	0,9735	0,2255	0,7625	0,8380	0,2097	0,0193
Schwere UE nach SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,1239	0,3078	0,6199	0,0888	0,7555	0,4905	0,5506	0,0643	0,4314
SUE nach SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,1879	0,2493	0,7690	0,2501	0,8270	0,3012	0,5119	0,0523	0,6553
Jegliche UESI: Gesamtrate	0,0421	0,1004	0,9566	0,9727	0,8163	0,1806	0,0543	0,2689	0,8979
Schwere UESI: Gesamtrate	0,7881	0,5505	k.A.	0,2927	0,9909	0,6862	0,2417	0,2434	0,9289
Schwerwiegende UESI: Gesamtrate	0,2993	0,2932	0,8163	0,3335	0,3655	0,6247	0,1078	0,1104	0,7032
UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch überprüft) – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UESI: Anaphylaktische Reaktionen (medizinisch überprüft) – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche UESI: Schwerwiegende Infektionen	0,4336	0,1152	0,8539	0,6313	0,3182	0,3075	0,0661	0,9500	0,3000
Schwere UESI: Schwerwiegende Infektionen	0,9810	0,1630	k.A.	0,6862	0,8861	k.A.	0,2232	0,9517	0,2442
Schwerwiegende UESI: Schwerwiegende Infektionen	0,4336	0,1152	0,8539	0,6313	0,3182	0,3075	0,0661	0,9500	0,3000
UESI: Parasitäre Infektionen – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch)	Gewicht zu Baseline (< 70 vs. $\geq 70 - < 90$ vs. ≥ 90 kg)	BMI zu Baseline (< 25 vs. $\geq 25 - < 30$ vs. ≥ 30 kg/m ²)	Hochdosis ICS zu Baseline (Hochdosis ICS vs. Nicht-Hochdosis ICS vs. kein ICS)	ICS-Dosis zu Baseline (< 500 vs. ≥ 500 µg)
Jegliche UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	0,0528	0,1627	0,8557	0,7357	0,8225	0,0265	0,0862	0,1351	0,3655
Schwere UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	0,7934	0,2518	k.A.	0,9910	0,9726	k.A.	k.A.	0,9516	0,5222
Schwerwiegende UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	0,5601	0,1542	0,6955	0,9860	0,3374	0,1291	0,0512	0,9500	0,2969
Jegliche UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert	k.A.	0,8221	k.A.	0,9760	0,9781	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Schwere UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Schwerwiegende UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UESI: Infektion durch opportunistische Erreger – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UESI: Signifikante ALT-Erhöhung – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate MACE	k.A.	0,9761	k.A.	0,9751	0,9795	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Endpunkt Studie	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch)	Gewicht zu Baseline (< 70 vs. ≥ 70 - < 90 vs. ≥ 90 kg)	BMI zu Baseline (< 25 vs. ≥ 25 - < 30 vs. ≥ 30 kg/m ²)	Hochdosis ICS zu Baseline (Hochdosis ICS vs. Nicht-Hochdosis ICS vs. kein ICS)	ICS-Dosis zu Baseline (< 500 vs. ≥ 500 µg)
<p>k.A.: keine Angabe, d. h. Subgruppenanalyse nicht dargestellt, da mindestens eine Subgruppe < 10 Patienten umfasst bzw. in allen Subgruppen < 10 Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; BMI: <i>Body Mass Index</i>; FEV₁: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalative Corticosteroide; MACE: <i>Major Adverse Cardiovascular Event</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; PT: <i>Preferred Term</i>; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; UESI: Unerwünschte/s Ereignis/se von speziellem Interesse</p>									

Tabelle 22: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die IPD-Meta-Analyse der Studien BOREAS und NOTUS (Tabelle 2 von 2)

Endpunkt Studie	Raucherstatus zum <i>Screening</i> (aktiver Raucher vs. ehemaliger Raucher)	Anzahl mittelschwererer oder schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 (≤ 2 vs. 3 vs. ≥ 4)	Anzahl schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 (0 vs. 1 vs. ≥ 2)	Ausgangswert des FeNO (< 20 vs. ≥ 20 ppb)	Eosinophilenzahl beim <i>Screening</i> ($< 0,5$ vs. $\geq 0,5$ Giga/l)	BODE Index Score (≤ 4 vs. > 4)	Emphysem (ja vs. nein)
Gepoolte Population							
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)							
Mortalität							
UE mit Todesfolge	0,7730	0,9991	0,9901	k.A.	k.A.	0,9747	0,7816
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,5986	0,3347	0,2131	0,0654	0,1954	0,6736	0,3710
Sicherheit							
Gesamtrate UE	0,7722	0,1773	0,4398	0,1389	0,4798	0,8348	0,1696
Gesamtrate schwere UE	0,2882	0,9351	0,5973	0,0091	0,2578	0,8771	0,7291
Gesamtrate SUE	0,5593	0,7767	0,3459	0,0010	0,0689	0,8119	0,4111
Gesamtrate UE, die zum Behandlungsabbruch führen	0,7465	0,5189	0,3633	0,2578	0,3920	0,5967	0,7589
UE nach SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,8158	0,7074	0,9636	0,0909	0,0808	0,0686	0,7553
UE nach SOC und PT: Akute Sinusitis	k.A.	k.A.	0,9993	k.A.	0,9773	0,9784	k.A.
UE nach SOC und PT: Untersuchungen	0,0617	0,9737	0,8269	0,5124	0,1661	0,9840	0,8959

Endpunkt Studie	Raucherstatus zum Screening (aktiver Raucher vs. ehemaliger Raucher)	Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 (≤ 2 vs. ≥ 3 vs. ≥ 4)	Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 (0 vs. 1 vs. ≥ 2)	Ausgangswert des FeNO (< 20 vs. ≥ 20 ppb)	Eosinophilenzahl beim Screening ($< 0,5$ vs. $\geq 0,5$ Giga/l)	BODE Index Score (≤ 4 vs. > 4)	Emphysem (ja vs. nein)
UE nach SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0,1473	0,2784	0,6343	0,5284	0,9766	0,9499	0,3371
Schwere UE nach SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,3385	0,9374	0,5458	0,3714	0,3566	0,5538	0,6796
SUE nach SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,2844	0,9116	0,5313	0,4152	0,2010	0,3053	0,7136
Jegliche UESI: Gesamtrate	0,9260	0,6829	0,6842	0,1203	0,0603	0,6660	0,5975
Schwere UESI: Gesamtrate	0,9792	0,9785	0,8706	0,0942	0,4188	0,5406	0,5332
Schwerwiegende UESI: Gesamtrate	0,6080	0,9654	0,3956	0,0740	0,1627	0,6007	0,5526
UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch überprüft) – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UESI: Anaphylaktische Reaktionen (medizinisch überprüft) – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche UESI: Schwerwiegende Infektionen	0,5662	0,8810	0,4248	0,0714	0,1027	0,5480	0,7033
Schwere UESI: Schwerwiegende Infektionen	0,9788	0,6783	k.A.	0,1426	0,4220	0,6568	0,3997
Schwerwiegende UESI: Schwerwiegende Infektionen	0,5662	0,8810	0,4248	0,0714	0,1027	0,5480	0,7033
UESI: Parasitäre Infektionen – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	0,6073	0,8848	0,9188	0,3056	0,2277	0,6860	0,7628
Schwere UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	0,9791	0,9430	k.A.	0,2310	k.A.	0,9916	k.A.

Endpunkt Studie	Raucherstatus zum Screening (aktiver Raucher vs. ehemaliger Raucher)	Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 (≤ 2 vs. 3 vs. ≥ 4)	Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 (0 vs. 1 vs. ≥ 2)	Ausgangswert des FeNO (< 20 vs. ≥ 20 ppb)	Eosinophilienzahl beim Screening ($< 0,5$ vs. $\geq 0,5$ Giga/l)	BODE Index Score (≤ 4 vs. > 4)	Emphysem (ja vs. nein)
Schwerwiegende UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	0,6659	0,9996	0,3276	0,0969	0,1758	0,3257	0,9787
Jegliche UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert	0,9783	0,9995	k.A.	k.A.	0,9016	0,9736	k.A.
Schwere UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Schwerwiegende UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UESI: Infektion durch opportunistische Erreger – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UESI: Signifikante ALT-Erhöhung – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate MACE	0,9786	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	0,9770	k.A.
<p>k.A.: keine Angabe, d. h. Subgruppenanalyse nicht dargestellt, da mindestens eine Subgruppe < 10 Patienten umfasst bzw. in allen Subgruppen < 10 Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; BODE: <i>Body Mass Index, Degree of Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity</i>; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; FEV₁: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; MACE: <i>Major Adverse Cardiovascular Event</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; PT: <i>Preferred Term</i>; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; UESI: Unerwünschte/s Ereignis/se von speziellem Interesse</p>							

d Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem p-Wert des Interaktionstests

1) Subgruppe Alter

Tabelle 23: Ergebnisse der binären Endpunkte für die Subgruppenanalyse Alter

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
Jegliche UESI: Gesamtrate					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Alter: < 65 Jahre					
Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests^b: 0,0421)					
Woche 52/ EOS	206	5 (2,4)	224	14 (6,3)	0,37 [0,13; 1,05]; 0,0613 0,38 [0,14; 1,05]; 0,0625 -3,77 [-7,65; 0,11]; 0,0565
Alter: ≥ 65 Jahre					
Gepoolte Population					
Woche 52/ EOS	253	22 (8,7)	242	16 (6,6)	1,34 [0,68; 2,62]; 0,3977 1,31 [0,70; 2,43]; 0,3966 1,93 [-2,75; 6,62]; 0,4174
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll) der Sicherheitspopulation unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind.</p> <p>a: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe und die Studie als Kovariaten eingingen.</p> <p>b: Abgeleitet aus dem gleichen logistischen Regressionsmodell, welches auch für a verwendet wurde, unter Berücksichtigung der jeweiligen Subgruppe sowie der Interaktion der Subgruppe mit der Behandlung als zusätzliche Kovariaten.</p> <p>EOS: Ende der Studie; FEV₁: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UESI: Unerwünschte/s Ereignis/se von speziellem Interesse</p>					



Abbildung 61: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI: Gesamtrate unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, für die Subgruppe Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

2) Subgruppe Abstammung

Tabelle 24: Ergebnisse der binären Endpunkte für die Subgruppenanalyse Abstammung

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
UE nach SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Abstammung: weiß					
Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests^b: 0,0245)					
Woche 52/ EOS	397	32 (8,1)	411	14 (3,4)	2,45 [1,28; 4,67]; 0,0066 2,33 [1,26; 4,30]; 0,0069 4,39 [1,18; 7,60]; 0,0075
Abstammung: nicht-weiß					
Gepoolte Population					
Woche 52/ EOS	62	4 (6,5)	54	7 (13,0)	0,47 [0,13; 1,71]; 0,2474 0,51 [0,16; 1,67]; 0,2629 -9,03 [-24,12; 6,07]; 0,2386

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV ₁ ≥ 50 % vom Soll) der Sicherheitspopulation unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind.					
a: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe und die Studie als Kovariaten eingingen.					
b: Abgeleitet aus dem gleichen logistischen Regressionsmodell, welches auch für a verwendet wurde, unter Berücksichtigung der jeweiligen Subgruppe sowie der Interaktion der Subgruppe mit der Behandlung als zusätzliche Kovariaten.					
EOS: Ende der Studie; FEV ₁ : Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i> ; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; PT: <i>Preferred Term</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: <i>System Organ Class</i> ; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se					

3) Subgruppe Gewicht zu *Baseline*

Tabelle 25: Ergebnisse der binären Endpunkte für die Subgruppenanalyse Gewicht zu *Baseline*

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
Gesamtrate SUE					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gewicht zu <i>Baseline</i>: < 70 kg					
BOREAS (p-Wert des Interaktionstests^b: 0,0337)					
EOS	81	5 (6,2)	69	12 (17,4)	0,31 [0,10; 0,95]; 0,0397 0,35 [0,13; 0,97]; 0,0426 -11,22 [-21,67; -0,77]; 0,0356
Gewicht zu <i>Baseline</i>: ≥ 70 kg - < 90 kg					
BOREAS					
EOS	106	14 (13,2)	107	15 (14,0)	0,93 [0,42; 2,05]; 0,8632 0,94 [0,48; 1,86]; 0,8632 -0,81 [-10,07; 8,45]; 0,8631
Gewicht zu <i>Baseline</i>: ≥ 90 kg					
BOREAS					
EOS	55	9 (16,4)	54	3 (5,6)	3,33 [0,84; 13,24]; 0,0875 2,95 [0,83; 10,44]; 0,0936 10,81 [-0,85; 22,47]; 0,0689

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
Gesamtrate UE					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gewicht zu <i>Baseline</i>: < 70 kg					
Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests^b: 0,0353)					
Woche 52/ EOS	145	98 (67,6)	131	103 (78,6)	0,56 [0,32; 0,97]; 0,0381 0,85 [0,74; 0,99]; 0,0315 -11,42 [-21,77; -1,07]; 0,0308
Gewicht zu <i>Baseline</i>: ≥ 70 kg - < 90 kg					
Gepoolte Population					
Woche 52/ EOS	205	152 (74,1)	208	141 (67,8)	1,38 [0,89; 2,13]; 0,1516 1,08 [0,96; 1,21]; 0,2100 5,81 [-2,67; 14,29]; 0,1788
Gewicht zu <i>Baseline</i>: ≥ 90 kg					
Gepoolte Population					
Woche 52/ EOS	109	82 (75,2)	127	94 (74,0)	1,04 [0,57; 1,88]; 0,8999 1,02 [0,88; 1,18]; 0,7846 1,27 [-9,86; 12,39]; 0,8229
Jegliche UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Gewicht zu <i>Baseline</i>: < 70 kg					
Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests^b: 0,0265)					
Woche 52/ EOS	145	4 (2,8)	131	8 (6,1)	0,43 [0,13; 1,48]; 0,1821 0,45 [0,14; 1,47]; 0,1845 -3,60 [-8,46; 1,27]; 0,1466
Gewicht zu <i>Baseline</i>: ≥ 70 kg - < 90 kg					
Gepoolte Population					
Woche 52/ EOS	205	13 (6,3)	208	6 (2,9)	2,29 [0,85; 6,17]; 0,1025 2,18 [0,84; 5,63]; 0,1068 3,66 [-0,09; 7,40]; 0,0554
Gewicht zu <i>Baseline</i>: ≥ 90 kg					
Gepoolte Population					
Woche 52/ EOS	109	1 (0,9)	127	7 (5,5)	0,25 [0,06; 1,01]; 0,0523 ^c 0,18 [0,02; 1,42]; 0,1023 -5,28 [-16,48; 5,92]; 0,3536

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll) der Sicherheitspopulation unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind.</p> <p>a: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe und die Studie als Kovariaten eingingen.</p> <p>b: Abgeleitet aus dem gleichen logistischen Regressionsmodell, welches auch für a verwendet wurde, unter Berücksichtigung der jeweiligen Subgruppe sowie der Interaktion der Subgruppe mit der Behandlung als zusätzliche Kovariaten.</p> <p>c: Waren die Ereignisraten ≤ 1 %, wurde ein Peto-OR berechnet und anstelle des OR dargestellt, wobei der zugehörige p-Wert und die Konfidenzintervalle mithilfe einer Normalverteilungsapproximation berechnet wurden.</p> <p>EOS: Ende der Studie; FEV₁: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; UESI: Unerwünschte/s Ereignis/se von speziellem Interesse</p>					

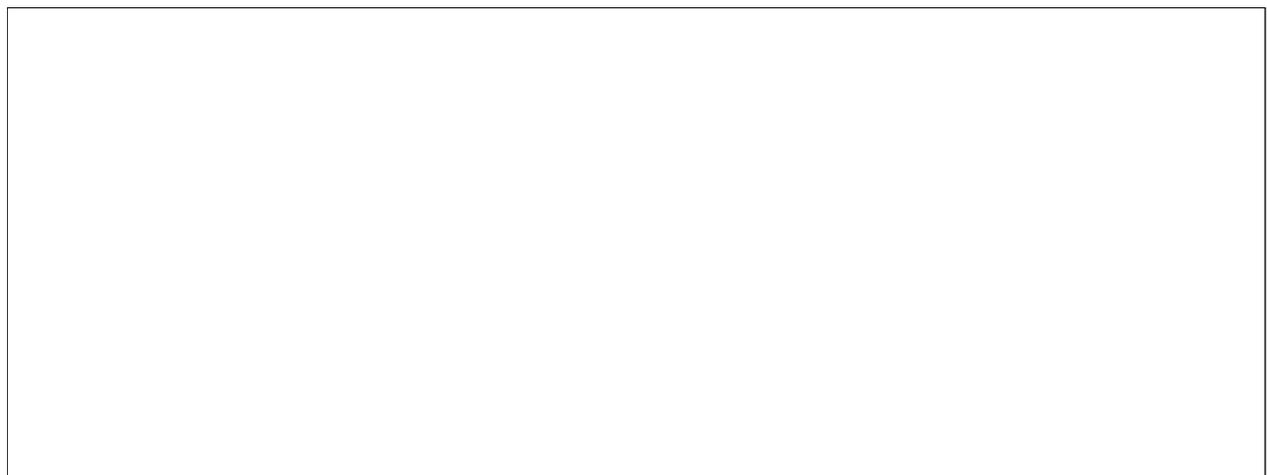


Abbildung 62: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Gesamtrate UE unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, für die Subgruppe Gewicht zu *Baseline* (< 70 kg, ≥ 70 kg - < 90 kg, ≥ 90 kg) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

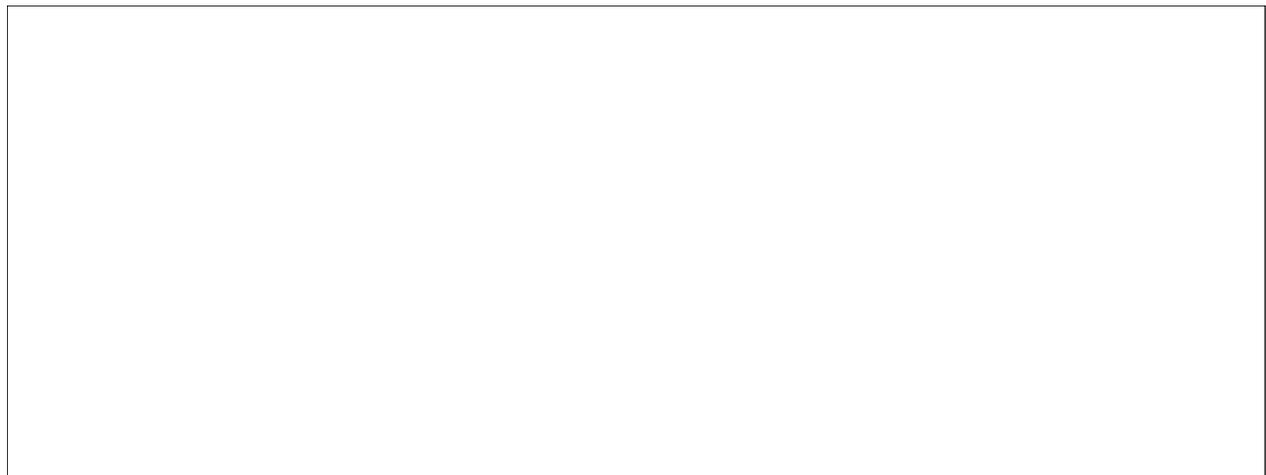


Abbildung 63: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, für die Subgruppe Gewicht zu *Baseline* (< 70 kg, ≥ 70 kg - < 90 kg, ≥ 90 kg) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

4) Subgruppe BMI zu *Baseline*

Tabelle 26: Ergebnisse der binären Endpunkte für die Subgruppenanalyse BMI zu *Baseline*

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Gesamtrate UE					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
BMI zu <i>Baseline</i>: < 25 kg/m²					
Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests^b: 0,0011)					
Woche 52/ EOS	143	84 (58,7)	136	104 (76,5)	0,44 [0,26; 0,75]; 0,0024 0,79 [0,67; 0,92]; 0,0039 -16,81 [-27,48; -6,14]; 0,0021
BMI zu <i>Baseline</i>: ≥ 25 kg/m² - < 30 kg/m²					
Gepoolte Population					
Woche 52/ EOS	163	132 (81,0)	177	124 (70,1)	1,77 [1,05; 2,97]; 0,0308 1,12 [1,00; 1,26]; 0,0584 9,12 [0,30; 17,94]; 0,0427

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
BMI zu Baseline: ≥ 30 kg/m²					
Gepoolte Population					
Woche 52/ EOS	153	116 (75,8)	153	110 (71,9)	1,23 [0,73; 2,06]; 0,4315 1,06 [0,92; 1,21]; 0,4318 3,97 [-5,93; 13,87]; 0,4308
Gesamtrate schwere UE					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
BMI zu Baseline: < 25 kg/m²					
Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests^b: 0,0353)					
Woche 52/ EOS	143	9 (6,3)	136	15 (11,0)	0,54 [0,22; 1,27]; 0,1572 0,56 [0,25; 1,25]; 0,1584 -4,72 [-11,32; 1,87]; 0,1596
BMI zu Baseline: ≥ 25 kg/m² - < 30 kg/m²					
Gepoolte Population					
Woche 52/ EOS	163	20 (12,3)	177	13 (7,3)	1,74 [0,83; 3,64]; 0,1390 1,65 [0,84; 3,22]; 0,1423 4,98 [-1,33; 11,29]; 0,1214
BMI zu Baseline: ≥ 30 kg/m²					
Gepoolte Population					
Woche 52/ EOS	153	12 (7,8)	153	22 (14,4)	0,52 [0,25; 1,11]; 0,0905 0,56 [0,29; 1,10]; 0,0901 -5,70 [-12,88; 1,47]; 0,1187
Gesamtrate SUE					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
BMI zu Baseline: < 25 kg/m²					
Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests^b: 0,0160)					
Woche 52/ EOS	143	10 (7,0)	136	22 (16,2)	0,38 [0,17; 0,85]; 0,0177 0,42 [0,21; 0,86]; 0,0183 -8,88 [-16,43; -1,33]; 0,0213
BMI zu Baseline: ≥ 25 kg/m² - < 30 kg/m²					
Gepoolte Population					
Woche 52/ EOS	163	26 (16,0)	177	20 (11,3)	1,45 [0,77; 2,72]; 0,2513 1,35 [0,78; 2,32]; 0,2796 5,43 [-1,60; 12,46]; 0,1295

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
BMI zu <i>Baseline</i>: ≥ 30 kg/m²					
Gepoolte Population					
Woche 52/ EOS	153	12 (7,8)	153	22 (14,4)	0,52 [0,25; 1,10]; 0,0859 0,55 [0,28; 1,08]; 0,0823 -5,95 [-13,54; 1,63]; 0,1235
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll) der Sicherheitspopulation unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind.</p> <p>a: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe und die Studie als Kovariaten eingingen.</p> <p>b: Abgeleitet aus dem gleichen logistischen Regressionsmodell, welches auch für a verwendet wurde, unter Berücksichtigung der jeweiligen Subgruppe sowie der Interaktion der Subgruppe mit der Behandlung als zusätzliche Kovariaten.</p> <p>EOS: Ende der Studie; BMI: <i>Body Mass Index</i>; FEV₁: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se</p>					

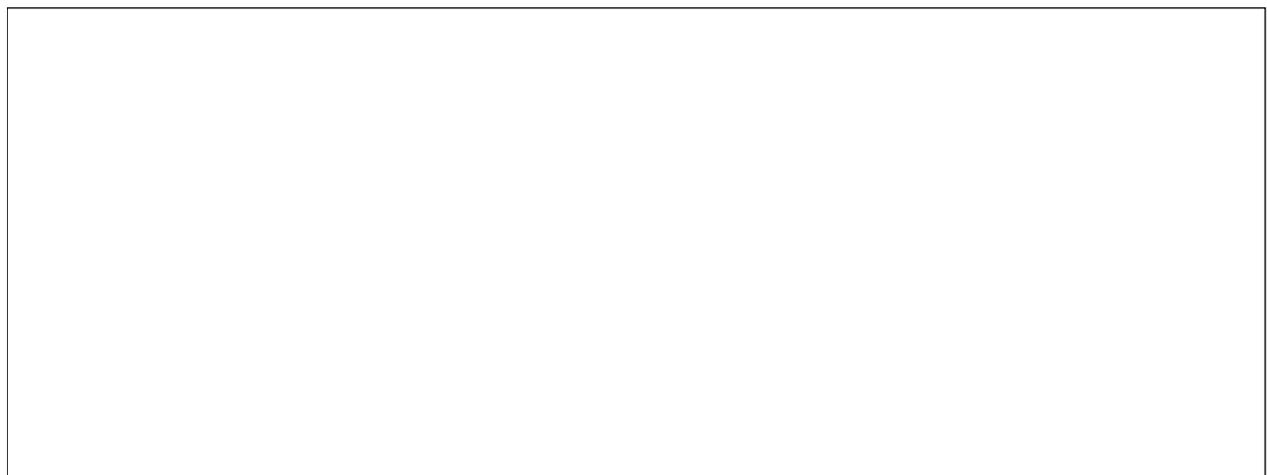


Abbildung 64: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Gesamtrate UE unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, für die Subgruppe BMI zu *Baseline* (< 25 vs. ≥ 25 - < 30 vs. ≥ 30 kg/m²) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

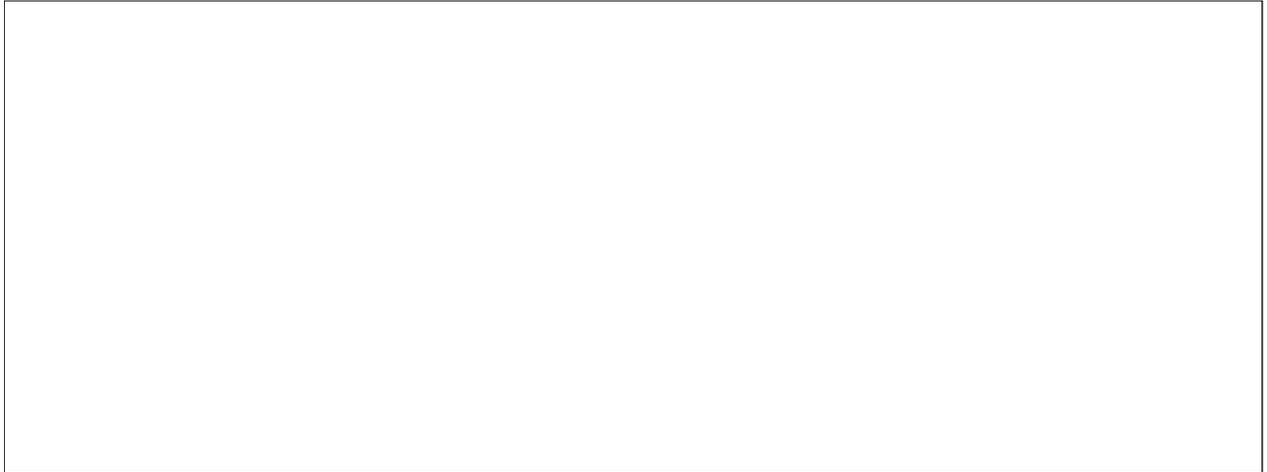


Abbildung 65: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Gesamtrate schwere UE unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, für die Subgruppe BMI zu *Baseline* (< 25 vs. ≥ 25 - < 30 vs. ≥ 30 kg/m²) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

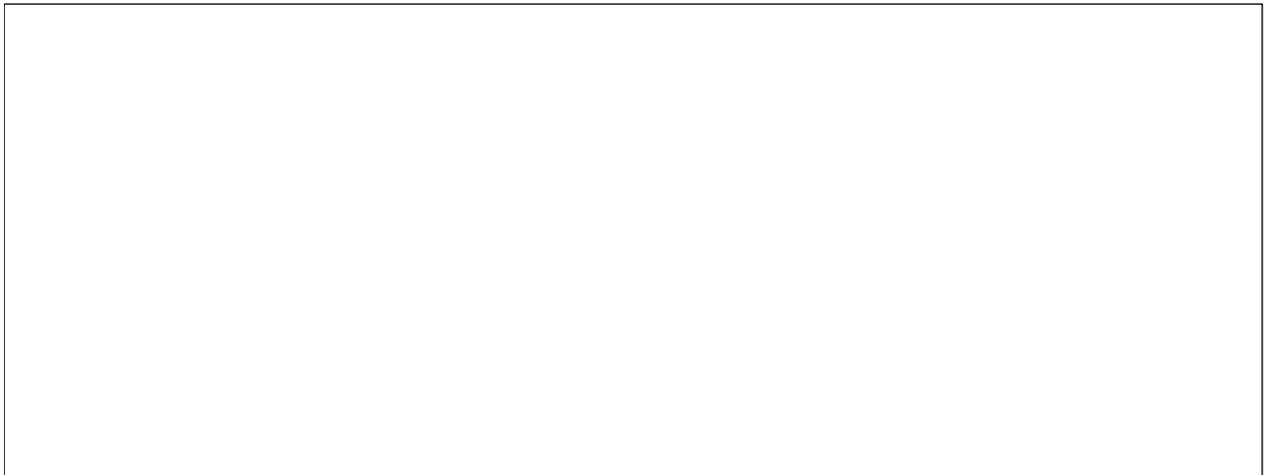


Abbildung 66: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Gesamtrate SUE unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, für die Subgruppe BMI zu *Baseline* (< 25 vs. ≥ 25 - < 30 vs. ≥ 30 kg/m²) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

5) Subgruppe Hochdosis ICS zu *Baseline*

Tabelle 27: Ergebnisse der binären Endpunkte für die Subgruppenanalyse Hochdosis ICS zu *Baseline*

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
Gesamtrate UE					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Hochdosis ICS zu <i>Baseline</i>: Hochdosis ICS					
BOREAS (p-Wert des Interaktionstests^b: 0,0032)					
EOS	67	49 (73,1)	52	43 (82,7)	0,57 [0,23; 1,41]; 0,2224 0,88 [0,73; 1,07]; 0,2103 -9,56 [-24,49; 5,37]; 0,2074
Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests^b: < 0,0001)					
Woche 52/ EOS	127	90 (70,9)	119	95 (79,8)	0,60 [0,33;1,09]; 0,0914 0,88 [0,76; 1,02]; 0,0879 -9,42 [-20,15; 1,31]; 0,0849
Hochdosis ICS zu <i>Baseline</i>: Nicht-Hochdosis ICS					
BOREAS					
EOS	170	133 (78,2)	173	133 (76,9)	1,08 [0,65; 1,80]; 0,7636 1,02 [0,91; 1,14]; 0,7635 1,36 [-7,50; 10,22]; 0,7635
Gepoolte Population					
Woche 52/ EOS	325	235 (72,3)	338	237 (70,1)	1,11 [0,79; 1,56]; 0,5578 1,03 [0,93; 1,13]; 0,5869 1,95 [-4,82; 8,71]; 0,5728
Hochdosis ICS zu <i>Baseline</i>: keine ICS					
BOREAS					
EOS	5	5 (100,0)	5	4 (80,0)	194.808,50 [0,00; NE]; 0,9761 1,18 [NE; NE]; < 0,0001 20,00 [NE; NE]; < 0,0001
Gepoolte Population					
Woche 52/ EOS	7	7 (100,0)	9	6 (66,7)	335.800,1 [0,00; 1,3E307]; 0,9690 1,55 [NE; NE]; < 0,0001 43,03 [NE; NE]; < 0,0001

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
Gesamtrate schwere UE					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Hochdosis ICS zu <i>Baseline</i>: Hochdosis ICS					
Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests^b: 0,0424)					
Woche 52/ EOS	127	9 (7,1)	119	22 (18,5)	0,33 [0,14; 0,75]; 0,0087 0,38 [0,18; 0,79]; 0,0100 -11,83 [-20,08; -3,58]; 0,0051
Hochdosis ICS zu <i>Baseline</i>: Nicht-Hochdosis ICS					
Gepoolte Population					
Woche 52/ EOS	325	31 (9,5)	338	27 (8,0)	1,22 [0,71; 2,10]; 0,4727 1,20 [0,73; 1,96]; 0,4725 1,54 [-2,74; 5,82]; 0,4794
Hochdosis ICS zu <i>Baseline</i>: keine ICS					
Gepoolte Population					
Woche 52/ EOS	7	1 (14,3)	9	1 (11,1)	1,49 [0,05; 42,51]; 0,7996 1,31 [0,08; 22,44]; 0,8396 12,30 [-63,22; 87,81]; 0,7306
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll) der Sicherheitspopulation unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind.</p> <p>a: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe als Kovariate einging. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>b: Abgeleitet aus dem gleichen logistischen Regressionsmodell, welches auch für a verwendet wurde, unter Berücksichtigung der jeweiligen Subgruppe sowie der Interaktion der Subgruppe mit der Behandlung als zusätzliche Kovariaten.</p> <p>EOS: Ende der Studie; FEV₁: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se</p>					

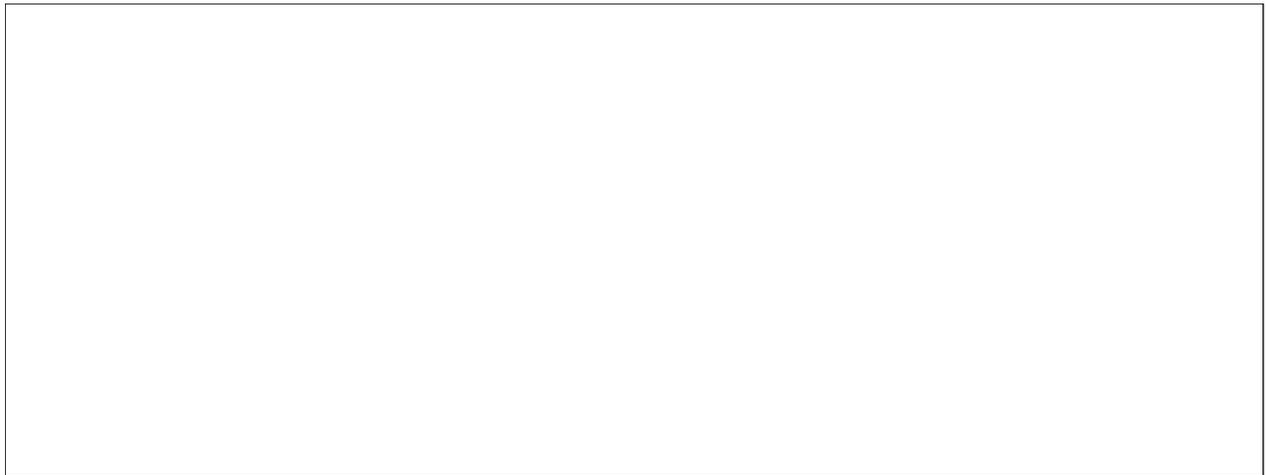


Abbildung 67: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Gesamtrate UE unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, für die Subgruppe Hochdosis ICS zu *Baseline* (Hochdosis ICS vs. Nicht-Hochdosis ICS vs. kein ICS) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

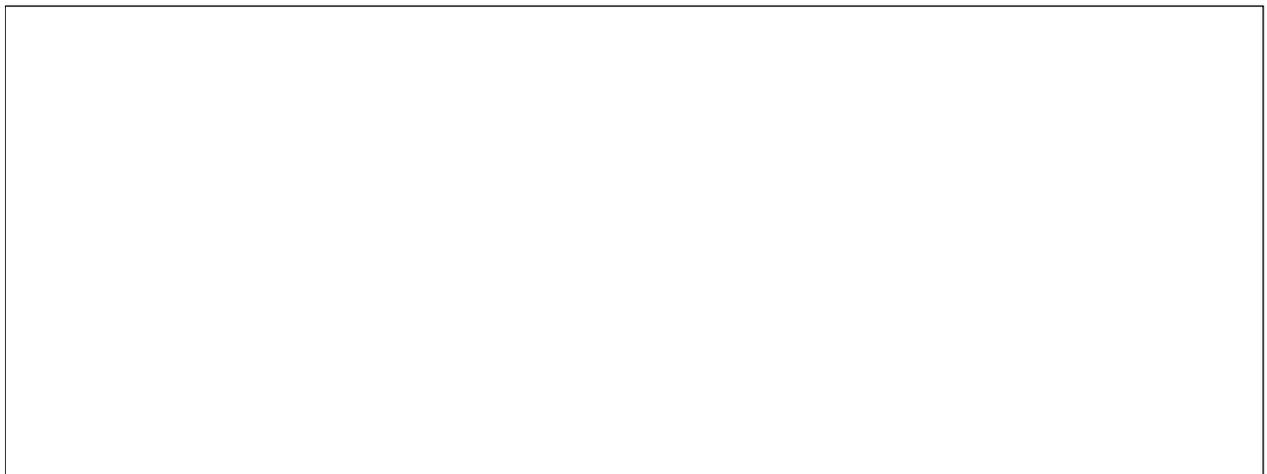


Abbildung 68: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Gesamtrate schwere UE unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, für die Subgruppe Hochdosis ICS zu *Baseline* (Hochdosis ICS vs. Nicht-Hochdosis ICS vs. kein ICS) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

6) Subgruppe Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1

Tabelle 28: Ergebnisse der binären Endpunkte für die Subgruppenanalyse Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR ^a [95 %-KI]; p-Wert RR ^a [95 %-KI]; p-Wert RD ^a in % [95 %-KI]; p-Wert
Gesamtrate UE					
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					
Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1: 0					
BOREAS (p-Wert des Interaktionstests^b: 0,0107)					
EOS	181	140 (77,3)	187	149 (79,7)	0,87 [0,53; 1,44]; 0,5866 0,97 [0,87; 1,08]; 0,5869 -2,33 [-10,75; 6,09]; 0,5865
Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1: 1					
BOREAS					
EOS	53	39 (73,6)	36	26 (72,2)	1,07 [0,41; 2,81]; 0,8873 1,02 [0,78; 1,32]; 0,8878 1,36 [-17,74; 20,47]; 0,8876
Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1: ≥ 2					
BOREAS					
EOS	8	8 (100,0)	7	5 (71,4)	847272,00 [0,00; NE]; 0,9792 1,31 [NE; NE]; < 0,0001 28,57 [NE; NE]; < 0,0001
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll) der Sicherheitspopulation unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind.</p> <p>a: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe und die Studie als Kovariaten eingingen.</p> <p>b: Abgeleitet aus dem gleichen logistischen Regressionsmodell, welches auch für a verwendet wurde, unter Berücksichtigung der jeweiligen Subgruppe sowie der Interaktion der Subgruppe mit der Behandlung als zusätzliche Kovariaten.</p> <p>COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EOS: Ende der Studie; FEV₁: Expiratorische Einsekundenkapazität; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se</p>					

7) Subgruppe Ausgangswert des FeNO

Tabelle 29: Ergebnisse der binären Endpunkte für die Subgruppenanalyse Ausgangswert des FeNO

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD in % [95 %-KI]; p-Wert
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert^b					
Teilpopulation (Post-BD-$FEV_1 \geq 50$ % vom Soll)					
Ausgangswert des FeNO: < 20 ppb					
BOREAS (p-Wert des Interaktionstests^c: 0,0317)					
Woche 52	111	22 (19,8) / 0 (0,0)	124	29 (23,4) / 0 (0,0)	0,77 [0,39; 1,52]; 0,4553 0,82 [0,52; 1,31]; 0,4085 -2,36 [-13,82; 9,09]; 0,6849
Ausgangswert des FeNO: ≥ 20 ppb					
BOREAS					
Woche 52	116	50 (43,1) / 0 (0,0)	91	22 (24,2) / 0 (0,0)	2,70 [1,28; 5,68]; 0,0088 1,66 [1,06; 2,62]; 0,0286 13,22 [0,06; 26,38]; 0,0489
Gesamtrate schwere UE^d					
Teilpopulation (Post-BD-$FEV_1 \geq 50$ % vom Soll)					
Ausgangswert des FeNO: < 20 ppb					
Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests^c: 0,0091)					
Woche 52/ EOS	226	16 (7,1)	250	32 (12,8)	0,51 [0,27; 0,97]; 0,0399 0,55 [0,31; 0,97]; 0,0407 -5,21 [-10,45; 0,02]; 0,0510
Ausgangswert des FeNO: ≥ 20 ppb					
Gepoolte Population					
Woche 52/ EOS	204	23 (11,3)	186	12 (6,5)	1,80 [0,87; 3,75]; 0,1152 1,71 [0,87; 3,35]; 0,1183 4,68 [-0,91; 10,28]; 0,1008
Gesamtrate SUE^d					
Teilpopulation (Post-BD-$FEV_1 \geq 50$ % vom Soll)					
Ausgangswert des FeNO: < 20 ppb					
BOREAS (p-Wert des Interaktionstests^c: 0,0293)					
EOS	111	8 (7,2)	124	17 (13,7)	0,49 [0,20; 1,19]; 0,1134 0,53 [0,24; 1,18]; 0,1167 -6,50 [-14,28; 1,27]; 0,1007

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD in % [95 %-KI]; p-Wert
Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests^d: 0,0010)					
Woche 52/ EOS	226	16 (7,1)	250	41 (16,4)	0,39 [0,21; 0,71]; 0,0024 0,43 [0,25; 0,75]; 0,0027 -9,14 [-14,87; -3,42]; 0,0018
Ausgangswert des FeNO: ≥ 20 ppb					
BOREAS					
EOS	117	19 (16,2)	90	8 (8,9)	1,99 [0,82; 4,80]; 0,1262 1,83 [0,83; 4,00]; 0,1310 7,35 [-1,60; 16,30]; 0,1071
Gepoolte Population					
Woche 52/ EOS	204	29 (14,2)	186	16 (8,6)	1,72 [0,90; 3,30]; 0,1019 1,62 [0,91; 2,89]; 0,1028 5,22 [-1,15; 11,59]; 0,1082
<p>Die Analysen der Endpunkte zu SGRQ beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll) der ITT-Population. Im Fall der Studie NOTUS wurden nur die Patienten in die Analyse einbezogen, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen. Patienten, bei denen der jeweilige Messwert zu Woche 52 fehlte, wurden als <i>Non-Responder</i> betrachtet.</p> <p>Die Analysen der Sicherheitsendpunkte beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll) der Sicherheitspopulation unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind.</p> <p>a: Anzahl der Patienten/Anzahl der imputierten Patienten bei den Endpunkten zu SGRQ.</p> <p>b: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i>, der Raucherstatus zum <i>Screening</i> sowie die korrespondierenden <i>Baseline</i>-Werte als Kovariaten eingingen. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>c: Abgeleitet aus dem gleichen logistischen Regressionsmodell, welches auch für a verwendet wurde, unter Berücksichtigung der jeweiligen Subgruppe sowie der Interaktion der Subgruppe mit der Behandlung als zusätzliche Kovariaten.</p> <p>d: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe als Kovariate einging. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>EOS: Ende der Studie; FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; FEV₁: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se</p>					

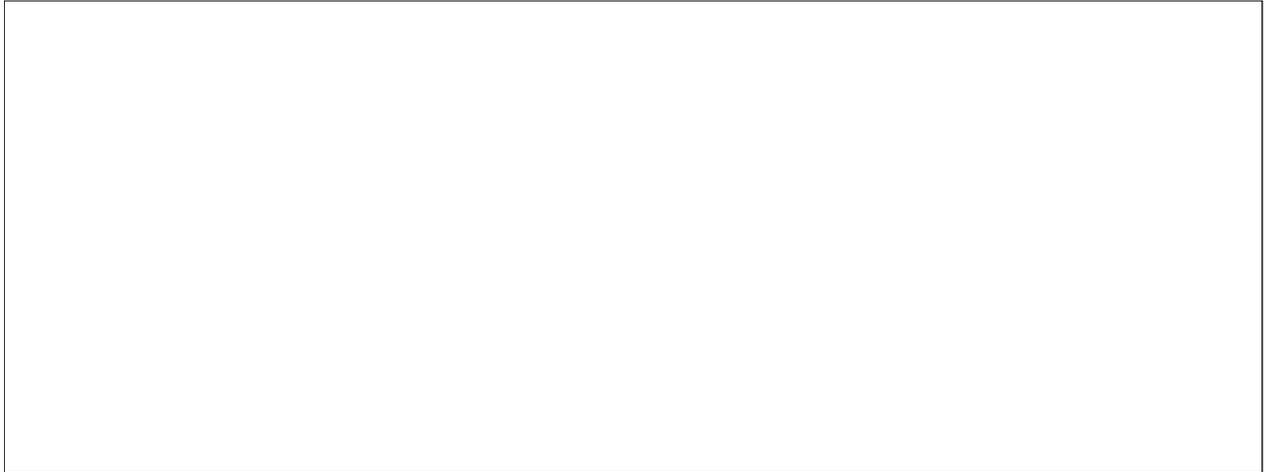


Abbildung 69: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Gesamtrate schwere UE unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, für die Subgruppe Ausgangswert des FeNO (< 20 vs. ≥ 20 ppb) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

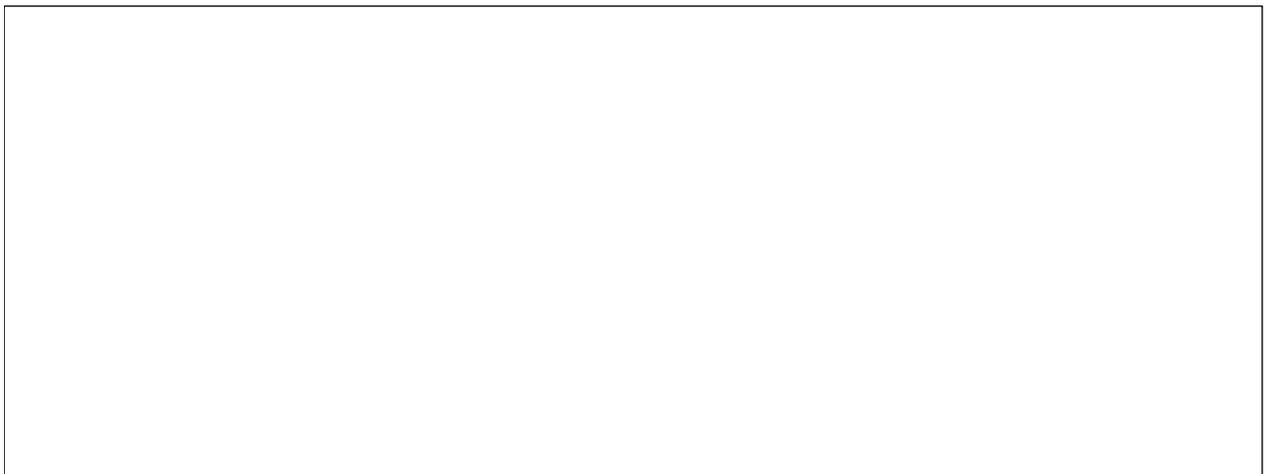


Abbildung 70: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Gesamtrate SUE unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, für die Subgruppe Ausgangswert des FeNO (< 20 vs. ≥ 20 ppb) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

5.2 Stellungnahme: Deutsche Atemwegsliga e.V.

Datum	17.11.2024
Stellungnahme zu	Dupilumab/Dupixent
Stellungnahme von	<i>Deutsche Atemwegsliga e.V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Dossierbewertung A24-79 Dossierbewertung Dupilumab (COPD)

Stellungnehmer: Deutsche Atemwegsliga

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Prof. Dr. med. Carl Criege Vorsitzender	
Prof. Dr. med. Heinrich Worth Stellvertretender Vorsitzender	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Stellungnahme der Deutschen Atemwegsliga zu Bericht des IQWiG zur frühen Nutzenbewertung von Dupilumab für COPD</p> <p>Dupilumab wurde in zwei Schwesterstudien BOREAS und NOTUS bei 1874 Patientinnen und Patienten mit COPD geprüft, die eine Anzahl an Eosinophilen $\geq 300/\mu\text{L}$ im Blut hatten und mit einer Triple Therapie (ICS/LABA/LAMA; in 2% nur LABA/LAMA wegen ICS-Unverträglichkeit) behandelt wurden und „unzureichend kontrolliert“ geblieben sind. Unter der unzureichenden Kontrolle wurden ≥ 2 Exazerbationen/Jahr (oder 1 Exazerbation, die zur stationären Einweisung führte) verstanden. Die annualisierte Exazerbationsrate unter add-on Dupilumab gegenüber add-on Placebo war der primäre Endpunkt, der in beiden Studien erreicht wurde.</p> <p>Ungeachtet dessen konnte laut IQWiG Bericht kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Langzeittherapie festgestellt werden, da „für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen“.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat 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.</p> <p><i>Eignung der Studienpopulation</i></p> <p>Für die Teilpopulation lagen im Dossier keine Daten vor, die zeigen, ob ggf. weitere Optionen einer Therapieeskalation 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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dies wurde mit 3 Kritikpunkten begründet:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Eine Therapieeskalation durch Erhöhung der inhalativen Kortisondosis nicht erfolgt oder nicht nachvollziehbar gewesen sei 2. Die meisten Patienten trotz formaler Zulassung für die Roflumilast Therapie (FEV1 >50%) in der geprüften Indikation hätten kein Roflumilast bekommen 3. Die mindestens einmalige Erhöhung der Eosinophilenzahl im Blut auf $\geq 300/\mu\text{L}$ sei mit Unsicherheiten behaftet, da auch Patienten eingeschlossen wurden, die bei Mehrfachbestimmung inkongruente Eosinophilenzahlen gehabt hätten. <p>Wir möchten aus klinischer Sicht zu diesen Argumenten hiermit Stellung nehmen.</p> <p>ad 1 Eine Therapieeskalation bei COPD durch eine Steigerung der inhalativen Kortisondosis ist nicht möglich. Es handelt sich hier um einen Irrtum. Laut Zulassung für COPD gelten bei Präparaten mit mehreren ICS-Dosen auf dem Markt immer die niedrigen Dosierungen. Hohe ICS-Dosen sind nicht wirksamer, verursachen jedoch häufiger Pneumonie [1]. Dies gilt für Budesonid,</p>	<p>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-$\text{FEV}_1 \geq 50\%$ der Studien BOREAS und NOTUS kein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten infolge einer Exazerbation einen Post BD-$\text{FEV}_1 < 50\%$ auf.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Beclomethason und die neueren Fluticasonfuroat – Präparate. Lediglich Fluticasondipropionat wurde vor 20 Jahren in der höchsten Dosis (2x500 µg) für COPD – aus heutiger Sicht fehlerhafterweise - in Deutschland zugelassen; die USA Zulassung galt schon damals nur für die Dosis 2x250 µg. Bei Asthma hingegen ist die Steigerung der ICS-Dosis eine sinnvolle Eskalation. GINA 2024 Strategy Report</p> <p>https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf</p> <p>Eine für COPD höchst ungewöhnliche Terminologie „unzureichend kontrolliert“ spricht auch für eine Verwechslung mit Asthma. Im Gegensatz zu Asthma, COPD kann nicht „kontrolliert“ werden. COPD-Patienten bleiben trotz optimaler Therapie immer symptomatisch.</p> <p>ad 2 Der Phosphodiesterase – 4 Inhibitor Roflumilast ist die 3. Wahl in der COPD-Therapie und zeigt eine signifikante Wirksamkeit in der Senkung der stationär zu behandelnden (schweren) Exazerbationen: In der REACT Studie war der Effekt auf ambulant behandelte (mittelschwere) Exazerbationen nicht signifikant [2]. Hinzu kommt die schlechte gastrointestinale Verträglichkeit, das Medikament führt zur Gewichtsabnahme und in der klinischen</p>	<p>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) darauf hingewiesen, dass eine transparente Dokumentation der Gründe für bzw. gegen eine Dosis Eskalation 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 Dosis Eskalation der vorbestehenden LAMA-, LABA- oder ICS-Therapie.</p> <p>Für die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation im Vergleichsarm der Studien war die Möglichkeit einer Therapie Eskalation 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 Therapie Eskalation 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</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Praxis zu einer Abbruchrate von 50% [3]. Die Zulassung ist nur für COPD-Patienten mit einer FEV1 <50% gegeben und untergewichtige Patienten werden in der Praxis nicht behandelt. Insofern kann Roflumilast in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle in der klinischen Praxis nicht als add-on Alternative zu Dupilumab-Therapie angesehen werden. Roflumilast spielt in der täglichen Versorgung eine untergeordnete Rolle.</p> <p>ad 3 Die Bestimmung der Eosinophilenzahlen ist bei COPD, (aber auch bei Asthma) schlecht reproduzierbar, da sie von mehreren Faktoren beeinflusst wird. Hierzu gehören zirkadiane Schwankungen, Exazerbationen, Kortikosteroidtherapie (auch inhalativ), Rauchen und andere [4-5]. Ohnehin ist das Muster des Ansprechens nicht binär (>300 oder <300). Es gibt vielmehr eine lineare Beziehung zwischen Eosinophilenzahl und Ansprechen auf die Biologika-Therapie [6-7]. Dementsprechend enthält auch die Zulassung für Dupilumab für die Indikation COPD keine konkrete Eosinophilenzahl.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>von erheblichen Nebenwirkungen (u.a. Pneumonie) in Betracht gezogen werden.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wir halten eine erneute Analyse der NOTUS und BOREAS Studien unter Berücksichtigung der genannten Kritikpunkte für unbedingt erforderlich.	

Literaturverzeichnis

1. Suissa S, Patenaude Vr, Lapi F et al. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax* 2013; 68: 1029-1036
2. Rabe KF, Calverley PMA, Martinez FJ et al. Effect of roflumilast in patients with severe COPD and a history of hospitalisation. *European Respiratory Journal* 2017; 50
3. Munoz-Esquerre M, Diez-Ferrer M, Monton C et al. Roflumilast added to triple therapy in patients with severe COPD: a real life study. *Pulm Pharmacol Ther* 2015; 30: 16-21
4. Van Rossem I, Hanon S, Verbanck S et al. Blood Eosinophil Counts in COPD: Adding Within-day Variability to the Equation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2021, DOI: 10.1164/rccm.202105-1162LE
5. Chipps BE, Jarjour N, Calhoun WJ et al. A Comprehensive Analysis of the Stability of Blood Eosinophil Levels. *Annals of the American Thoracic Society* 2021, DOI: 10.1513/AnnalsATS.202010-1249OC
6. Singh D, Bafadhel M, Brightling CE et al. Blood Eosinophil Counts in Clinical Trials for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2020; 202: 660-671
7. Bhatt SP, Rabe KF, Bafadhel M. Dupilumab for COPD with Elevated Eosinophil Counts. Reply. *N Engl J Med* 2024; 391: 1164

5.3 Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Datum	19.11.2024
Stellungnahme zu	Dupilumab - 2024-08-01-D-1086
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Inhalative Kortikosteroide (inhaled corticosteroids, ICS) werden bei COPD – anders als beim schweren, bzw. unkontrolliertem Asthma- nicht in der Höchstdosis verabreicht. So wird in keiner Leitlinie zur COPD oder in internationalen Empfehlungen (siehe NVL, DGP-S2-LL, GOLD) auf eine Notwendigkeit des step-up der ICS-Dosierung bei Patienten mit häufigen Exazerbationen verwiesen. In klinischen Studien bei COPD waren mittlere Dosierungen der hohen ICS-Dosierung in der Dreifachkombination mit LABA und LAMA bei der Verhinderung von Exazerbationen ebenbürtig (siehe ETHOS Studie Referenz 1). Des Weiteren ist für die Therapie der COPD die hohe Dosierung des ICS beispielsweise in der triple-Kombination Trimbrow anders als beim Asthma gar nicht zugelassen und untersucht.</p> <p>D. Hohe Dosierungen des ICS bei COPD verursachen mehr Nebenwirkungen, wie Pneumonie, Osteoporose und Diabetes (Referenzen 2-6). In klinischen Studien sind hier unter anderem eine Zunahme von Pneumonien gut dokumentiert (siehe Referenz 1, siehe auch Zulassungsstudien für RELVAR, Referenz 7). Deswegen ist beispielsweise auch die triple-Kombination Trelegy nur in der mittleren Dosierung des ICS (Fluticason Fuorat) bei COPD in späteren klinischen Studien untersucht worden und nur in der mittleren Dosierung zugelassen (siehe auch Referenz 8).</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung nur die Ergebnisse der Teilpopulationen der Studien BOREAS und NOTUS vorgelegt, die jeweils Patientinnen und Patienten mit einem Post-BD-$FEV_1 \geq 50\%$ vom Soll zu Studienbeginn einschließen. Für diese Teilpopulation sind die Kriterien zur Anwendung von Roflumilast nicht erfüllt.</p> <p><i>Eignung der Studienpopulation</i></p> <p>Für die Teilpopulation lagen im Dossier keine Daten vor, die zeigen, ob ggf. weitere Optionen einer Therapieeskalation 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.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seiner Stellungnahme zum einen post hoc Analysen vor, die den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Post-BD-$FEV_1 < 50\%$ 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-$FEV_1 \geq 50\%$ der Studien BOREAS und NOTUS kein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten infolge einer Exazerbation einen Post BD-$FEV_1 < 50\%$ auf.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation im Vergleichsarm der Studien war die Möglichkeit einer Therapieeskalation 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 Therapieeskalation 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.</p> <p>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.</p>
<p>2. Wiederholte Messungen der Eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut von Patienten mit COPD sind klinisch nicht nur probat, sondern auch geboten, um das Ausmaß der eosinophilen Entzündung, bzw. Typ-2- Signatur besser einordnen zu können. Naturgemäß gibt es hier Schwankungen. Deshalb sind zum Beispiel 300 Eosinophile/μL als Richtwert einzuordnen (siehe auch Referenz 9). Im klinischen Alltag bemüht man sich fachärztlich stets darum, auch frühere Werte und Werte im</p>	<p>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 $[\text{FEV}_1]/\text{forcierte Vitalkapazität} [\text{FVC}] < 0,70$; $30 \% < \text{FEV}_1 \leq 70 \%$ vom Soll, jeweils post Bronchodilatator</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>stabilen Krankheitsverlauf zu erheben, um hier eine bessere Einordnung vornehmen zu können.</p>	<p>(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.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung nur die Ergebnisse der Teilpopulationen der Studien BOREAS und NOTUS vorgelegt, die jeweils Patientinnen und Patienten mit einem Post-BD-$\text{FEV}_1 \geq 50\%$ vom Soll zu Studienbeginn einschließen. Für diese Teilpopulation sind die Kriterien zur Anwendung von Roflumilast nicht erfüllt.</p> <p>Die vorgelegten Ergebnisse der Teilpopulationen der Studien BOREAS und NOTUS, die jeweils Patientinnen und Patienten mit einem Post-BD-$\text{FEV}_1 \geq 50\%$ vom Soll einschließen, werden für die Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, Trivedi R, St Rose E, Ballal S, McLaren J, Darken P, Aurivillius M, Reisner C, Dorinsky P; ETHOS Investigators. *N Engl J Med*. 2020 Jul 2;383(1):35-48. doi: 10.1056/NEJMoa1916046. Epub 2020 Jun 24. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1916046>
2. Janson C, Johansson G, Ställberg B, et al. . Identifying the associated risks of pneumonia in COPD patients: ARCTIC an observational study. *Respir Res* 2018; 19: 172. doi: 10.1186/s12931-018-0868-y <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6131919/>
3. Gayle A, Dickinson S, Poole C, et al. . Incidence of type II diabetes in chronic obstructive pulmonary disease: a nested case-control study. *NPJ Prim Care Respir Med* 2019; 29: 28. doi: 10.1038/s41533-019-0138-6 <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6629671/>
4. Pujades-Rodríguez M, Smith CJ, Hubbard RB. Inhaled corticosteroids and the risk of fracture in chronic obstructive pulmonary disease. *QJM* 2007; 100: 509–517. doi: 10.1093/qjmed/hcm056 <https://academic.oup.com/qjmed/article-abstract/100/8/509/1521698?redirectedFrom=fulltext&login=false>
5. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010; 123: 1001–1006. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.06.019 [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(10\)00648-0/fulltext](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(10)00648-0/fulltext)
6. Suissa S, Patenaude V, Lapi F, et al. . Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax* 2013; 68: 1029–1036. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202872 <https://thorax.bmj.com/content/68/11/1029.long>
7. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, Hanania NA, Mahler DA, Vestbo J, Wachtel A, Martinez FJ, Barnhart F, Lettis S, Calverley PM. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 Jan;12(1):27-34. doi: 10.1513/AnnalsATS.201409-413OC. https://www.atsjournals.org/doi/10.1513/AnnalsATS.201409-413OC?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
8. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, Dransfield MT, Halpin DMG, Han MK, Jones CE, Kilbride S, Lange P, Lomas DA, Martinez FJ, Singh D, Tabberer M, Wise RA, Pascoe SJ; IMPACT Investigators. *N Engl J Med*. 2018 May 3;378(18):1671-1680. doi: 10.1056/NEJMoa1713901. Epub 2018 Apr 18. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1713901?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov
9. Blood Eosinophils and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Science Committee 2022 Review. Singh D, Agusti A, Martinez FJ, Papi A, Pavord ID, Wedzicha JA, Vogelmeier CF, Halpin DMG. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 Jul 1;206(1):17-24. doi: 10.1164/rccm.202201-0209PP.

https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.202201-0209PP?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

5.4 Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	21. November 2024
Stellungnahme zu	Dupilumab (COPD), Nr. 1873, A24-79, Version 1.0, Stand: 28.10.2024
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Die COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) ist eine chronische, zumeist progrediente Atemwegs- und Lungenerkrankung. Die wichtigste Ursache sind inhalative Noxen, insbesondere langjähriges Rauchen. Typische Symptome sind Dyspnoe, Husten und Auswurf. Spirometrisch besteht eine Atemwegsobstruktion, die durch Gabe von Bronchodilatoren nicht vollständig reversibel ist. Im Verlauf kann sich ein Lungenemphysem entwickeln.</p> <p>Eine akute, über mindestens zwei Tage anhaltende Verschlechterung der respiratorischen Symptome wird als Exazerbation bezeichnet. Auslöser sind überwiegend virale oder bakterielle Infektionen. Exazerbationen wirken sich negativ auf Lungenfunktion und Prognose aus. Das Risiko für schwere Exazerbationen steigt unter anderem durch ein höheres Lebensalter, Adipositas, Rauchen und vorausgegangene Exazerbationen.</p> <p><u>Arzneimittel</u></p> <p>Dupilumab ist seit Dezember 2017 auf dem deutschen Markt. Bislang war Dupilumab zugelassen zur Therapie der atopischen Dermatitis, des Asthmas, der chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen, der Prurigo nodularis und der eosinophilen Ösophagitis. Im Juni 2024 wurde Dupilumab außerdem zugelassen zur Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist.</p>	<p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Laut Dossier Modul 2 des pharmazeutischen Unternehmers (pU) ist eine Eosinophilie bei COPD mit einer Typ-2-Inflammation assoziiert, bei welcher die Entzündungskaskade durch T-Helferzellen vom Typ 2 aktiviert und insbesondere durch die Interleukine (IL) IL-4, IL-5 und IL-13 vermittelt wird. Dupilumab ist ein rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG4-Antikörper, der an die IL-4-Rezeptor-alpha-Untereinheit (IL-4Rα) bindet und den Signalweg von IL-4 und IL-13 hemmt. Dies vermindert die Differenzierung von Th0- zu Th2-Zellen, die IgE-Produktion von B-Zellen, die Aktivierung von M2-Makrophagen und die Infiltration von Eosinophilen in das Lungengewebe. Hierdurch sollen Exazerbationen verhindert und der Krankheitsprogress verlangsamt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertung S. I.12	<p><u>Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der Zusatznutzen von Dupilumab wird bewertet als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen gekennzeichnete COPD. Die genaue Fragestellung der Dossierbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dupilumab</p> <table border="1" data-bbox="331 783 1205 1050"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 783 904 847">Indikation</th> <th data-bbox="904 783 1205 847">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 847 904 1050">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}</td> <td data-bbox="904 847 1205 1050">LABA und LAMA und ggf. ICS und Roflumilast^d, sofern die für die Anwendung von Roflumilast notwendigen Kriterien erfüllt sind^{e,f}</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). 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. 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. d. Roflumilast kann als eine mögliche ZVT 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</p>	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 ^{e,f}	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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,</p>
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 ^{e,f}					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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 ZVT.</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 Einsekundenvolumen; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist</p> <p>Die aktuelle Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) COPD (1) empfiehlt für alle Patientinnen und Patienten mit COPD eine symptomorientierte bronchodilatatorische Therapie. Bei im Vordergrund stehenden Exazerbationen sollen initial langwirksame selektive Beta-2-Agonisten (Long-acting Beta2-Agonist, LABA) oder langwirksame Muskarinantagonisten (Long-acting Muscarinic Antagonist, LAMA) angewendet werden, bei Bedarf auch in Kombination. Treten Exazerbationen trotz einer Kombinationstherapie aus LAMA plus LABA auf, können laut NVL zusätzlich inhalative Kortikosteroide (ICS) eingesetzt werden (entsprechend einer Triple-Therapie aus ICS, LABA und LAMA). Subgruppenanalysen legen nahe, dass bei Eosinophilen < 100 Zellen/µl ein Nutzen durch ICS unwahrscheinlich ist, während eine Eosinophilenzahl > 300 Zellen/µl mit einem besseren Ansprechen auf ICS assoziiert ist. Diese Empfehlungen stimmen überein mit der internationalen GOLD(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)-Leitlinie (2).</p> <p>Die Gabe des Phosphodiesterase-4(PDE4)-Inhibitors Roflumilast wird von der NVL als mögliche letzte Eskalationsstufe bei wiederholten Exazerbationen eingeordnet. Entsprechend der</p>	<p>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 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, 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 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, wird eine Therapie aus LABA und LAMA und ggf. ICS und Roflumilast, sofern die für die Anwendung von Roflumilast notwendigen</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zulassung (3) kommt Roflumilast nur in Frage bei einem „chronische Bronchitis“-Phänotyp und einer $FEV_1 < 50\%$ (FEV_1: forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen) des Soll nach Anwendung eines Bronchodilatators. Die GOLD-Leitlinie spricht ebenfalls nur eine schwache Empfehlung („may be considered“) für Roflumilast als Add-on zu einer Triple-Therapie aus. Dabei sieht die GOLD-Leitlinie eine Indikation für Roflumilast am ehesten bei Patienten, die im Vorjahr stationär aufgrund einer Exazerbation behandelt werden mussten.</p>	<p>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 (FEV_1 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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		der häufigen Exazerbation einwirken, wie beispielsweise Acetylcystein-Gaben und Kochsalzlösung-Inhalationen, durchzuführen.
	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Die beiden zur Nutzenbewertung vorgelegten Studien BOREAS und NOTUS weisen ein sehr ähnliches Studiendesign auf. Sie werden deshalb im Folgenden gemeinsam beschrieben:</p> <p><u>Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • multizentrische, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) zum Vergleich von 2-wöchentlich 300 mg Dupilumab s.c. vs. Placebo s.c. <p><u>Studiendauer</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening bis vier Wochen, Behandlung 52 Wochen, Nachbeobachtung 12 Wochen <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mittelschwere bis schwere COPD, operationalisiert als <ul style="list-style-type: none"> - FEV_1 / FVC (forcierte Vitalkapazität) $< 0,70$ nach Bronchodilatation - $30 \% < FEV_1 \leq 70 \%$ vom Soll nach Bronchodilatation - MRC Dyspnea Scale Grad ≥ 2 • hohes Exazerbationsrisiko, operationalisiert als 	<p>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 [FEV_1]/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) 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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> - ≥ 2 mittelschwere Exazerbationen (Therapie mit systemischen Kortikosteroiden/Antibiotika) oder ≥ 1 schwere Exazerbation (stationäre Therapie) innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn - ≥ 1 mittelschwere oder schwere Exazerbation während einer Therapie mit LAMA, LABA und (sofern indiziert) ICS innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn <ul style="list-style-type: none"> • Asthma in der Vorgeschichte ausgeschlossen • Alter ≥ 40 bis ≤ 80 Jahre (BOREAS) bzw. ≥ 40 bis ≤ 85 Jahre (NOTUS) • chronischer produktiver Husten während drei Monaten im Jahr vor Studienbeginn • aktiver oder ehemaliger Raucher mit ≥ 10 Packungsjahren • Eosinophile $\geq 300/\mu\text{l}$ im Blut beim Screening (bis zu 3-malige Messung erlaubt) <p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jährliche Rate mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen <p><u>Studienpopulation (randomisierte Patienten)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • BOREAS: n = 468 (Dupilumab); n = 471 (Placebo) • NOTUS: n = 470 (Dupilumab); n = 465 (Placebo) <p><u>vom pU ausgewertete Teilpopulation ($\text{FEV}_1 \geq 50\%$)</u></p>	<p>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.</p> <p>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).</p> <p>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-$\text{FEV}_1 < 50\%$ vom Soll. Der pharmazeutische Unternehmer hat daher für die Nutzenbewertung nur die Ergebnisse der Teilpopulationen der Studien BOREAS und NOTUS vorgelegt, die jeweils Patientinnen</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<ul style="list-style-type: none"> • BOREAS: n = 241 (Dupilumab); n = 431 (Placebo) • NOTUS: n = 217 (Dupilumab); n = 236 (Placebo) <p><u>Patientencharakteristika</u></p> <p>Der pU berücksichtigt für die Nutzenbewertung nur diejenigen Studienteilnehmer, die aufgrund einer $FEV_1 \geq 50\%$ nicht für eine Eskalation mit Roflumilast in Frage kommen. Diese Teilpopulation umfasst etwa die Hälfte der randomisierten Patienten.</p> <p>In beiden Studien sind – auch in den vorgelegten Teilpopulationen – die Patientencharakteristika zwischen den Armen weitgehend ausgeglichen (Tabelle 2). In die Studien BOREAS und NOTUS wurden etwas mehr Männer als Frauen eingeschlossen. Die untersuchten Patienten waren im Mittel etwa 65 Jahre alt und litten seit durchschnittlich neun Jahren an einer COPD. Innerhalb des Jahres vor Studienbeginn waren im Mittel zwei Exazerbationen aufgetreten. Überwiegend erforderten die Exazerbationen keine stationäre Therapie. Lediglich jeder vierte Patient hatte mindestens eine schwere Exazerbation mit notwendiger Hospitalisierung im Jahr vor Studieneinschluss erlitten. Laut Dossier Modul 4 des pU wurde etwa ein Viertel der Patienten in „westlichen Ländern“ rekrutiert und behandelt. Der Anteil deutscher bzw. europäischer Patienten wird vom pU nicht angegeben.</p> <p>Tabelle 2: Patientencharakteristika in den für die Nutzenbewertung vorgelegten Teilpopulationen der Studien BOREAS und NOTUS</p> <table border="1" data-bbox="327 1302 1207 1378"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">BOREAS</th> <th colspan="2">NOTUS</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Dupilumab</th> <th>Placebo</th> <th>Dupilumab</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		BOREAS		NOTUS			Dupilumab	Placebo	Dupilumab	Placebo						<p>und Patienten mit einem Post-BD-$FEV_1 \geq 50\%$ vom Soll zu Studienbeginn einschließen. Für diese Teilpopulation sind die Kriterien zur Anwendung von Roflumilast nicht erfüllt.</p>
	BOREAS		NOTUS														
	Dupilumab	Placebo	Dupilumab	Placebo													

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	Alter (MW)	65 Jahre	65 Jahre	64 Jahre	64 Jahre																								
	männliches Geschlecht	63 %	66 %	62 %	70 %																								
	Erkrankungsdauer (MW)	9 Jahre	9 Jahre	9 Jahre	9 Jahre																								
	aktiver Raucher	28 %	31 %	32 %	31 %																								
	FEV ₁ /FVC Post-BD	0,6	0,5	0,6	0,6																								
	FEV ₁ : forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; FVC: forcierte Vitalkapazität; Post-BD: nach der Bronchodilatation																												
	<p><u>Begleittherapie</u></p> <p>Zu Studienbeginn erhielten nahezu alle Patienten eine Triple-Therapie aus LAMA, LABA und ICS. Die Angaben des pU zur ICS-Dosis (Hochdosis ja/nein) entsprechen den wirkstoffspezifischen Schwellenwerten der Global-Initiative-for-Asthma(GINA)-Leitlinie von 2014 (4). Basierend auf dieser Einteilung erfolgte bei 23–28 % der Patienten zu Studienbeginn eine hochdosierte ICS-Therapie (siehe Tabelle 3).</p> <p>Tabelle 3: Medikamentöse Langzeittherapie in den für die Nutzenbewertung vorgelegten Teilpopulationen der Studien BOREAS und NOTUS</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">BOREAS</th> <th colspan="2">NOTUS</th> </tr> <tr> <th>Dupilumab</th> <th>Placebo</th> <th>Dupilumab</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LAMA+LABA</td> <td>100 %</td> <td>100 %</td> <td>100 %</td> <td>100 %</td> </tr> <tr> <td>LAMA+LABA+ICS</td> <td>98 %</td> <td>97 %</td> <td>99 %</td> <td>98 %</td> </tr> <tr> <td>hohe Dosis ICS</td> <td>28 %</td> <td>23 %</td> <td>28 %</td> <td>28 %</td> </tr> </tbody> </table>					BOREAS		NOTUS		Dupilumab	Placebo	Dupilumab	Placebo	LAMA+LABA	100 %	100 %	100 %	100 %	LAMA+LABA+ICS	98 %	97 %	99 %	98 %	hohe Dosis ICS	28 %	23 %	28 %	28 %	
	BOREAS		NOTUS																										
	Dupilumab	Placebo	Dupilumab	Placebo																									
LAMA+LABA	100 %	100 %	100 %	100 %																									
LAMA+LABA+ICS	98 %	97 %	99 %	98 %																									
hohe Dosis ICS	28 %	23 %	28 %	28 %																									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%; padding: 2px;">ICS-Dosis (in Fluticasonpropionat-Äquivalenten), Median</td> <td style="width: 12.5%; text-align: center; padding: 2px;">500 µg</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="padding: 2px;">ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-2-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinantagonist</td> </tr> </table>	ICS-Dosis (in Fluticasonpropionat-Äquivalenten), Median	500 µg	500 µg	500 µg	500 µg	ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-2-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinantagonist					
ICS-Dosis (in Fluticasonpropionat-Äquivalenten), Median	500 µg	500 µg	500 µg	500 µg								
ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-2-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinantagonist												
	<p><u>Eignung der Studien zur Nutzenbewertung</u></p> <p>Aus Sicht des IQWiG sind die vorgelegten Studien ungeeignet für die Nutzenbewertung, da die Dosierung und Dauer der Hintergrundmedikation nicht nachvollziehbar dokumentiert sind. Die AkdÄ stimmt mit dem IQWiG überein, dass die durch den G-BA geforderte Dokumentation in den vorliegenden Unterlagen durch den pU nicht erbracht wurde. Zudem macht der pU keine Angaben zu nicht-medikamentösen Therapieansätzen. Diese umfassen laut NVL und GOLD-Leitlinie unter anderem Patientenschulungen, Trainingstherapien, Atemphysiotherapie und psychosoziale Interventionen.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ entspricht eine Triple-Therapie bei der vorliegenden Patientengruppe grundsätzlich einer leitliniengerechten Hintergrundbehandlung, auch wenn die jeweiligen Wirkstoffe nicht in der zugelassenen Höchstdosis verordnet werden. Allerdings sollte laut Studienprotokoll nach einer Exazerbation das initiale Erhaltungstherapie-Regime möglichst unverändert fortgeführt werden. Dies widerspricht dem leitliniengerechten Vorgehen, bei unzureichender Symptomkontrolle die bestehende Therapie zu überprüfen und zu</p>	<p><i>Eignung der Studienpopulation</i></p> <p>Für die Teilpopulation lagen im Dossier keine Daten vor, die zeigen, ob ggf. weitere Optionen einer Therapieeskalation 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.</p> <p>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.</p>										

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>optimieren (siehe „Management cycle“, Figure 3.8 (2): Review-Assess-Adjust).</p> <p>In den Studien NOTUS und BOREAS war eine Dosisanpassung der Erhaltungstherapie nur nach einer schweren oder zwei mittelschweren Exazerbationen erlaubt. Der pU macht keine Angaben zu Dosisanpassungen in der Teilpopulation der Patienten mit $FEV_1 \geq 50\%$. In der Gesamtpopulation erfolgte lediglich in zehn (BOREAS) bzw. vier (NOTUS) Fällen eine Dosisanpassung. Es ist anzunehmen, dass die Dosisanpassung nach einer Exazerbation überwiegend in einer <i>Eskalation der Dosis</i> bestand. Aus Sicht der AkdÄ wäre eine transparente Dokumentation der Gründe für bzw. gegen eine Dosisescalation wünschenswert gewesen. Grundsätzlich erscheint jedoch die geringe Häufigkeit von Dosissteigerungen mit einer leitliniengerechten Therapie der COPD vereinbar.</p> <p>Dosisescalationen spielen in der Therapie der COPD nur eine untergeordnete Rolle. Es gibt lediglich spärliche Evidenz zum Vergleich verschiedener LAMA-, LABA- oder ICS-Dosierungen. Laut GOLD-Leitlinie verläuft die Dosis-Wirkungskurve (FEV_1-Veränderung) bei allen Bronchodilatoren flach und es fehlen Belege, dass eine Dosiserhöhung außerhalb von akuten Exazerbationen von klinischem Nutzen für den Patienten ist. Bezüglich verschiedener ICS-Dosierungen liegt nach unserem Kenntnisstand nur eine einzelne RCT vor. In der vierarmigen RCT ETHOS (5) erhielten zwei der Gruppen unterschiedlich hochdosierte ICS (320 µg vs. 160 µg Budesonid) im Rahmen einer Triple-Therapie, die beiden anderen Gruppen eine duale Therapie</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aus LABA plus LAMA oder LABA plus ICS. Die Studie war nicht dafür ausgelegt, einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Triple-Therapien festzustellen. Der unadjustierte Vergleich zeigte über den Behandlungszeitraum von 52 Wochen eine nahezu identische Rate an mittelschweren oder schweren Exazerbationen (1,08 vs. 1,07, Rate Ratio 1,00; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,91–1,10). Todesfälle waren unter der höheren ICS-Dosis numerisch etwas seltener (1,3 % vs. 1,8 %), der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (Hazard Ratio 0,69; 95 % CI 0,42–1,13).</p> <p>Zusammenfassend begründet die vorliegende Evidenz nach Einschätzung der AkdÄ keinen Vorteil einer höheren LAMA-, LABA- oder ICS-Dosierung. Konsistent hierzu empfehlen sowohl die aktuelle NVL als auch die GOLD-Leitlinie bei unzureichender Symptomkontrolle keine Dosisescalation der vorbestehenden LAMA-, LABA- oder ICS-Therapie. Allerdings schloss das Studienprotokoll von NOTUS und BOREAS auch <i>Deeskalationen</i> der Hintergrundtherapie weitgehend aus. Sowohl NVL als auch GOLD-Leitlinie sprechen eine starke Empfehlung dafür aus, ICS abzusetzen, wenn unter ihnen eine Pneumonie aufgetreten ist. Zudem sollte bei einer Hochdosis-ICS-Therapie regelmäßig geprüft werden, ob eine schrittweise Dosisreduktion sinnvoll ist, da unerwünschte Wirkungen der ICS-Therapie häufiger unter einer Hochdosis-Therapie auftreten.</p> <p>In beiden Leitlinien wird bei unzureichendem Ansprechen empfohlen, die Inhalationstechnik und Adhärenz des Patienten zu überprüfen und gegebenenfalls den Patienten erneut bezüglich der korrekten Inhalationstechnik zu schulen. Als Konsequenz der</p>	<p>(oder LAMA-, LABA-Dosierung) begründe, entsprechend empfehlen die Leitlinien bei unzureichender Symptomkontrolle keine Dosisescalation der vorbestehenden LAMA-, LABA- oder ICS-Therapie.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Überprüfung kann auch ein <i>Wechsel des Inhalationssystems</i> sinnvoll sein, beispielsweise weil ein Patient nicht (mehr) einen ausreichend starken Atemfluss für einen Pulverinhalator aufbringen kann. Laut Studienprotokoll sollte nach einer Exazerbation das initiale Erhaltungstherapie-Regime möglichst unverändert fortgeführt werden. In Tabelle 10 der IQWiG-Dossierbewertung werden lediglich Anpassungen der medikamentösen Therapie hinsichtlich der Anzahl und der Dosis erfasst. Es ist aus Sicht der AkdÄ unklar, ob in den Studien NOTUS und BOREAS leitliniengerecht die Inhalationstechnik durch Auswahl eines individuell geeigneten Systems optimiert wurde.</p> <p>Entsprechend der Zulassung von Dupilumab umfasst die Zielpopulation in der Versorgung Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen gekennzeichnete, trotz Triple-Therapie unzureichend kontrollierter COPD unabhängig von ihrer Lungenfunktion. Die für die Nutzenbewertung vorgelegten Studiendaten schließen nur Patienten mit einer $FEV_1 \geq 50\%$ ein. Subgruppenanalysen aus den Studien NOTUS und BOREAS zeigen keine Effektmodifikation für das Merkmal $FEV_1 < 50\%$ vs. $\geq 50\%$ (6, 7). Allerdings war Roflumilast als Add-on-Therapie in den Studien NOTUS und BOREAS ausgeschlossen. In der NVL und GOLD-Leitlinie erhält die Eskalation mit Roflumilast lediglich eine schwache Empfehlung („may be considered“), da nur indirekte Evidenz vorliegt (keine RCT zu Roflumilast als Add-on zu einer Triple-Therapie) und unerwünschte Wirkungen unter Roflumilast häufig auftreten. Dennoch hätte Roflumilast für Patienten mit $FEV_1 < 50\%$ grundsätzlich eine mögliche Add-on-Therapie dargestellt, so dass</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aus Sicht der AkdÄ unklar bleibt, inwieweit die hier dargestellten Studienergebnisse auf Patienten mit $FEV_1 < 50\%$ übertragen werden können.</p> <p>Insgesamt sind nach Einschätzung der AkdÄ die Studien NOTUS und BOREAS hinreichend geeignet, um für die Nutzenbewertung herangezogen zu werden. Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten lässt sich aus Sicht der AkdÄ maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableiten.</p>	
	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Primärer Endpunkt der vorgelegten Studien war die annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen. Diese Rate war sowohl in der Gesamtgruppe der randomisierten Patienten (8, 9) als auch in den für die Nutzenbewertung vorgelegten Teilpopulationen signifikant geringer unter Dupilumab als unter Placebo (siehe Tabelle 4). Die Number needed to treat (NNT) für die Verhinderung mindestens einer mittelschweren oder schweren Exazerbation betrug bei einer Behandlungsdauer von einem Jahr 15.</p> <p>Es ist unklar, warum sich kein Behandlungsunterschied zwischen Dupilumab und Placebo zeigte, wenn Exazerbationen mittels EXACT-Fragebogen erfasst wurden (Anzahl der Patienten mit Exazerbation: 36 % unter Dupilumab vs. 38 % unter Placebo). Durch den pU wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als gering eingeschätzt. Es besteht insbesondere eine Diskrepanz im Dupilumab-Arm zwischen der Häufigkeit selbstberichteter Symptomverschlechterung mittels EXACT (36 %) und der</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Dupilumab als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen 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-$FEV_1 \geq 50\%$ 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.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>studienärztlichen Einschätzung als „mittelschwere oder schwere Exazerbation“ (31 %). Die Interpretation dieser Ergebnisse ist dadurch erschwert, dass der pU keine genauen Kriterien einer „Exazerbation“ angibt, sondern lediglich „mittelschwer“ von „schwer“ durch die Art der notwendigen Therapie unterscheidet.</p> <p>Schwere Exazerbationen waren in den Studien NOTUS und BOREAS selten. In den gepoolten Daten der für die Nutzenbewertung herangezogenen Teilpopulationen ereigneten sich neun (Dupilumab) vs. 21 (Placebo) schwere Exazerbationen, entsprechend einer annualisierten Rate von 0,03 (Dupilumab) vs. 0,07 (Placebo). Die statistische Analyse ergab einen knapp signifikanten Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo ($p = 0,0464$). Laut statistischem Analyseplan war die Rate schwerer Exazerbationen nicht für multiples Testen adjustiert. Bei breitem Konfidenzintervall (95 % CI 0,20–0,99) erscheint das Ergebnis deshalb wenig belastbar. Zudem bestand in der Gesamtpopulation von NOTUS und BOREAS auf Ebene der Einzelstudien kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Dupilumab und Placebo (6, 7) (aggregierte Daten liegen nicht vor).</p> <p>Zusammenfassend ist die Aussagesicherheit der Subgruppenanalyse zu schweren Exazerbationen aus Sicht der AkdÄ eingeschränkt.</p> <p>Tabelle 4: Wirksamkeit von Dupilumab in den für die Nutzenbewertung vorgelegten Teilpopulationen der Studien BOREAS und NOTUS bezüglich der annualisierten Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dupilumab</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">BOREAS</td> <td>Patienten mit Exazerbation</td> <td>33 % (80/241)</td> <td>39 % (91/231)</td> </tr> <tr> <td>jährliche Rate*</td> <td>0,54</td> <td>0,78</td> </tr> <tr> <td>Ratenverhältnis (95 % CI) p-Wert</td> <td colspan="2">0,69 (0,51–0,93) 0,0144</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">NOTUS</td> <td>Patienten mit Exazerbation</td> <td>28 % (61/217)</td> <td>36 % (84/236)</td> </tr> <tr> <td>jährliche Rate*</td> <td>0,82</td> <td>1,35</td> </tr> <tr> <td>Ratenverhältnis (95 % CI) p-Wert</td> <td colspan="2">0,61 (0,43–0,85) 0,0041</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">gepoolt</td> <td>Patienten mit Exazerbation</td> <td>31 % (141/458)</td> <td>38 % (175/467)</td> </tr> <tr> <td>jährliche Rate*</td> <td>0,58</td> <td>0,89</td> </tr> <tr> <td>Ratenverhältnis (95 % CI) p-Wert</td> <td colspan="2">0,66 (0,53–0,82) 0,0002</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Abgeleitet aus einem negativen binomialen Regressionsmodell mit der Gesamtzahl der Ereignisse während des geplanten 52-wöchigen Behandlungszeitraums als abhängige Variable (Kovariaten siehe Dossier Modul 4, Tabelle 4-29) CI: Konfidenzintervall</p> <p>Sicherheit</p> <p>Die vorliegenden Studien zu Dupilumab zeigen eine insgesamt gute Verträglichkeit bei Patienten mit COPD. Die Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse (UE) und die Anzahl schwerwiegender UE (SUE) unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Studienarmen. Auch unter Nicht-Berücksichtigung der</p>		Dupilumab	Placebo	BOREAS	Patienten mit Exazerbation	33 % (80/241)	39 % (91/231)	jährliche Rate*	0,54	0,78	Ratenverhältnis (95 % CI) p-Wert	0,69 (0,51–0,93) 0,0144		NOTUS	Patienten mit Exazerbation	28 % (61/217)	36 % (84/236)	jährliche Rate*	0,82	1,35	Ratenverhältnis (95 % CI) p-Wert	0,61 (0,43–0,85) 0,0041		gepoolt	Patienten mit Exazerbation	31 % (141/458)	38 % (175/467)	jährliche Rate*	0,58	0,89	Ratenverhältnis (95 % CI) p-Wert	0,66 (0,53–0,82) 0,0002		<p>zeigt sich auf Einzelstudienbene 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.</p> <p>In der Kategorie der Nebenwirkungen ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p>	
	Dupilumab	Placebo																																		
BOREAS	Patienten mit Exazerbation	33 % (80/241)	39 % (91/231)																																	
	jährliche Rate*	0,54	0,78																																	
	Ratenverhältnis (95 % CI) p-Wert	0,69 (0,51–0,93) 0,0144																																		
NOTUS	Patienten mit Exazerbation	28 % (61/217)	36 % (84/236)																																	
	jährliche Rate*	0,82	1,35																																	
	Ratenverhältnis (95 % CI) p-Wert	0,61 (0,43–0,85) 0,0041																																		
gepoolt	Patienten mit Exazerbation	31 % (141/458)	38 % (175/467)																																	
	jährliche Rate*	0,58	0,89																																	
	Ratenverhältnis (95 % CI) p-Wert	0,66 (0,53–0,82) 0,0002																																		

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erkrankungsspezifischen Ereignisse „COPD“ und „chronische Bronchitis“ bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Dupilumab und Placebo. Infektionen und parasitäre Erkrankungen waren unter Dupilumab nicht gehäuft. Die Patientenzahl und Studiendauer von NOTUS und BOREAS ermöglichen keine sichere Beurteilung seltener oder spät auftretender SUE.</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da der pU keine geeigneten Daten vorlegen kann, insbesondere nicht bezüglich der Dosierung der Hintergrundtherapie im Studienverlauf. Nach Einschätzung der AkdÄ ist insgesamt von einer hinreichend leitliniengerechten Therapie der COPD in den Studien NOTUS und BOREAS auszugehen. Es ist jedoch unsicher, inwiefern nach Exazerbationen die vorbestehende Therapie – insbesondere hinsichtlich eines Wechsels des Inhalationssystems – optimiert wurde. Aufgrund des Studienprotokolls ist anzunehmen, dass keine individuelle Deeskalation der Therapie erfolgte. Außerdem verbleiben Unsicherheiten, ob die vorgelegten Ergebnisse auf Patienten mit FEV₁ < 50 % übertragbar sind, für die Roflumilast als Add-on-Therapie zur Verfügung gestanden hätte.</p> <p>Dupilumab reduzierte bei Patienten, die trotz einer Triple-Therapie an mittelschweren oder schweren Exazerbationen litten, die Rate weiterer Exazerbationen um absolut 7 % in 52 Wochen. Aus Sicht der AkdÄ ist eine Reduktion schwerer Exazerbationen durch die vorliegende Subgruppenanalyse nicht sicher belegt. Das Ausmaß der Verringerung mittelschwerer Exazerbationen erscheint klinisch</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab 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, 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.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für den Endpunkt mittelschwere oder schwere Exazerbationen und für den Endpunkt schwere Exazerbationen zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>relevant. Allerdings spiegelt sich dieser Behandlungsunterschied nicht in der Rate der mittels EXACT-Fragebogen erfassten Exazerbationen. Die langfristige Sicherheit von Dupilumab bei Patienten mit COPD lässt sich auf Basis der vorliegenden Studiendaten nicht abschätzen.</p> <p>Zusammenfassend sieht die AkdÄ einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Dupilumab als Add-on-Therapie bei selektierten Patienten mit COPD, die mindestens eine mittelschwere oder schwere Exazerbation unter Triple-Therapie (bzw. LAMA/LABA-Therapie bei Kontraindikationen gegenüber ICS) in den vergangenen zwölf Monaten erlitten haben und bei denen eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen nachgewiesen ist. Aus Sicht der AkdÄ sollten Kriterien zur Feststellung einer erhöhten Eosinophilenzahl festgelegt werden, die unter anderem die Anzahl der Messungen und den zeitlichen Abstand der Messung zu einer Exazerbation definieren. Angesichts der methodischen Mängel der vorgelegten Studien und des nur moderaten klinischen Effektes sollte während einer Behandlung mit Dupilumab eine regelmäßige Re-Evaluation des individuellen Ansprechens und der Verträglichkeit erfolgen, um eine unnötige Übertherapie zu vermeiden. Hierzu sollten standardisierte Kriterien und Zeitintervalle festgelegt werden.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>In der Gesamtbewertung wird für Dupilumab als Add-on-Erhaltungstherapie ein geringer Zusatznutzen gegenüber einer Erhaltungstherapie aus LABA und LAMA und ggf. ICS festgestellt.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p>
	<p>Fazit</p> <p>Die AkdÄ sieht einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Dupilumab bei Erwachsenen mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichneter 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. Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten spricht sich die AkdÄ für eine Befristung des Beschlusses, eine weitere wissenschaftliche Begleitung des klinischen Einsatzes und eine erneute Bewertung in zwei Jahren aus.</p>	<p>In der Gesamtbewertung wird für Dupilumab als Add-on-Erhaltungstherapie für 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 $\geq 50\%$ vom Soll, ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber einer Erhaltungstherapie aus LABA und LAMA und ggf. ICS festgestellt.</p> <p>Für 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, hat der pharmazeutische Unternehmer keine</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Daten zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Literatur

1. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie COPD – Teilpublikation der Langfassung; 2. Auflage, Version 1, AWMF-Register-Nr. nvl-003; 25.6.2021. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/themen/copd/pdf/copd-2aufl-vers1.pdf>.
2. Global initiative for chronic obstructive lung disease - global strategy for diagnosis, mangement, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2024/01/GOLD-2024_v1.2-11Jan24_WMV-1.pdf (letzter Zugriff: 13. November 2024); 2024.
3. AstraZeneca GmbH. Fachinformation "Daxas® 250 Mikrogramm Tabletten"; November 2023.
4. Global initiative for asthma - global strategy for asthma management and prevention: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/04/GINA-Main-Report-2014-WMSA.pdf> (letzter Zugriff: 13. November 2024); 2014.
5. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. *N Engl J Med* 2020; 383(1):35–48. doi: 10.1056/NEJMoa1916046.
6. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA et al. Dupilumab for COPD with blood eosinophil evidence of type 2 inflammation (Supplement). *N Engl J Med* 2024; 390(24):2274–83. doi: 10.1056/NEJMoa2401304.
7. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts (Supplement). *N Engl J Med* 2023; 389(3):205–14. doi: 10.1056/NEJMoa2303951.
8. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA et al. Dupilumab for COPD with blood eosinophil evidence of type 2 inflammation. *N Engl J Med* 2024; 390(24):2274–83. doi: 10.1056/NEJMoa2401304.
9. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. *N Engl J Med* 2023; 389(3):205–14. doi: 10.1056/NEJMoa2303951.

5.5 Stellungnahme: Priv.-Doz. Dr. med. Christian Geßner

Datum	21.11.2024
Stellungnahme zu	Dupilumab (COPD)
Stellungnahme von	<i>Priv.-Doz. Dr. med. Christian Geßner</i> Niedergelassen in Leipzig seit 2007 Pneumologische Praxis Tauchaer Straße 12 in 04357 Leipzig ch.gessner@web.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als niedergelassener Pneumologe behandle ich in meiner eigenen Praxis in Leipzig seit 2007 unter anderem Patienten mit schwerer COPD und gehäuften Exazerbationen. Da diese Exazerbationen die Lebenserwartung negativ beeinflussen und mit einer erhöhten Mortalität einhergehen, gibt es einen sehr großen medizinischen Bedarf, hier eine Verbesserung durch Vermeidung solcher Exazerbationen zu erreichen.</p> <p>Als Prüfarzt in klinischen Studien verfüge ich darüber hinaus auch über umfangreiche Erfahrungen mit der Durchführung von klinischen Studien im Therapiegebiet der COPD.</p> <p>Meiner klinischen und praktischen Erfahrung nach lässt sich der in den Zulassungsstudien gezeigte klinische Patientennutzen des neuen und innovativen Biologikums, das mittlerweile für die reguläre Versorgung von Patienten mit unzureichend kontrollierter COPD unter Dreifach- bzw. Zweifachtherapie (LAMA + LABA +/- ICS) und gehäuften Exazerbationen zur Verfügung stehen, auf die praktische Versorgungsrealität übertragen.</p> <p>Im Rahmen dieser Stellungnahme möchte ich darlegen, welche therapeutischen Überlegungen wir niedergelassenen Fachärzte anstellen, um diesen Patienten zu helfen. Auch möchte ich dazu Stellung nehmen, inwiefern die zur Nutzenbewertung des Wirkstoffes Dupilumab bei COPD eingereichten Datensätze meine Erfahrungen aus der alltäglichen Patientenversorgung widerspiegeln.</p>	<p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nach der Lektüre der IQWiG Bewertung des Wirkstoffes Dupilumab bei COPD muss ich feststellen, dass ich der Einschätzung des IQWiG aufgrund meiner praktischen und klinischen Erfahrung im Indikationsgebiet der mittelschweren und schweren COPD mit unzureichender Kontrolle infolge gehäufte Exazerbationen nicht folgen kann. Meiner Ansicht nach versäumt die Einschätzung des IQWiG die Berücksichtigung der Versorgungsrealität ebenso wie die Berücksichtigung der aktuell geltenden Leitlinienempfehlungen und die Grundsätze von verantwortlichem Handeln.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite I.22 Zeilen 16 ff.	<p>Anmerkung: Das IQWiG kritisiert, dass im Rahmen der Triple-Inhalationstherapie unterschiedliche Kombinationen mit unterschiedlichen Steroiden zur Anwendung kamen. Es wurde ausgeführt: „Zudem liegen keine Daten vor, die zeigen, dass zu Studienbeginn und im Studienverlauf keine Therapieeskalationsmöglichkeiten im Sinne einer Dosiserhöhung mehr bestanden haben.“</p> <p>Zu diesem Kritikpunkt möchte ich folgendes Anmerken:</p> <p>Die zur Nutzenbewertung herangezogene Patientenpopulation umschließt erwachsene Patienten, die „mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete 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“ waren [1]. Es handelt sich bei diesen in den Studien BOREAS und NOTUS unterschiedlichen zugelassenen Kombinationstherapien immer um Festkombinationen, bei denen keine Steigerung oder Anpassung bzw. „Therapieeskalation“ möglich, da nicht zugelassen, ist. Eine Therapieeskalation eines ICS</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat 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.</p> <p><i>Eignung der Studienpopulation</i></p> <p>Für die Teilpopulation lagen im Dossier keine Daten vor, die zeigen, ob ggf. weitere Optionen einer Therapieeskalation 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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auch bei Gabe einer freien Triple-Kombination ist ebenfalls weder nach der bestehenden nationalen S3-Versorgungsleitlinie [2] noch nach der GOLD-Report [3] weder indiziert noch empfohlen. Es scheint hier eher eine Verwechslung mit der Indikation „Asthma“ seitens der IQWiG Bewertung vorzuliegen, wo bei unzureichender Asthmakontrolle eine ICS-Steigerung empfohlen ist. Aus meiner Praxiserfahrung heraus kann ich sagen, dass genau die Patienten mit einer mittelschweren und schweren COPD mit gehäuften Exazerbationen, für die ich als Behandler eine Biologikatherapie als indiziert sehe, durch das zur Nutzenbewertung eingereichte Patientenkollektiv abgebildet wird. Die in den Studien BOREAS und NOTUS erfolgte Therapie mit den eingesetzten Inhalativa erfolgt im Einklang mit den aktuellen Leitlinien [2, 3]. Diese in der Versorgung regelhaft eingesetzten Therapieoption stand dem vorgelegten Patientenkollektiv leitliniengemäß zu Verfügung [1]. Die als zusätzliche Therapieoption bei einem Teil der Patienten mögliche Therapie mit Roflumilast wird im Alltag frühzeitig versucht, ist aber mit starken gastrointestinalen Nebenwirkungen [4] bei einem geringen Therapieansprechen behaftet. Aus meiner Erfahrung erfolgte bei den Patienten, die trotz Indikation diese Therapie mit Roflumilast nicht erhalten haben, im Vorfeld ein Therapieversuch.</p>	<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss sollte anerkennen, dass die zur Nutzenbewertung eingereichte Patientenpopulation der Studien BOREAS und NOTUS ein bereits maximal eskaliertes Patientenkollektiv darstellt. Darüber hinaus sollte der GBA berücksichtigen, dass die betrachtete Patientenpopulation die Patientengruppe darstellt, welche in der realen Versorgung für die Initiierung eines Biologikums indiziert ist und dringend auf die Behandlung mit den innovativen Biologika angewiesen ist. Für diese Gruppe von mittelschweren schweren Patienten mit unkontrollierter COPD infolge gehäufte Exazerbationen bedeutet die Behandlung mit den neuen Biologika eine dringende und beträchtliche Verbesserung, nicht nur des Zustandes ihrer COPD-Erkrankung, sondern auch ihrer gesamten Lebensqualität und Zukunftsperspektive. Der gemeinsame Bundesausschluss sollte die vorgelegte Evidenz daher unbedingt in ihrem vollen Umfang für die Nutzenbewertung des Wirkstoffes Dupilumab bei COPD berücksichtigen. Die Aussage, dass „keine geeigneten Daten“ vorliegen sollte korrigiert und eine weiterführende Beurteilung der vorgelegten Studienergebnisse bezüglich eines Zusatznutzens nochmals evaluiert werden, damit klar analysiert und dargestellt werden kann, dass ein erheblicher Zusatznutzen besteht.</p>	<p>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 Stimmnahmeverfahren darauf, dass die vorliegende Evidenz keinen Vorteil einer höheren ICS-Dosierung (oder LAMA-, LABA-Dosierung) begründe, entsprechend empfehlen die Leitlinien bei unzureichender Symptomkontrolle keine Dosiserhöhung der vorbestehenden LAMA-, LABA- oder ICS-Therapie.</p> <p>Für die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation im Vergleichsarm der Studien war die Möglichkeit einer Therapieerhöhung 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 Therapieerhöhung 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.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p>
Seite 1.25 Zeilen 3 ff.	<p>Anmerkung: Das IQWiG kritisiert eine „durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD“ und zweifelt, ob das “definierte Vorgehen zur Bestimmung einer erhöhten Anzahl an Eosinophilen ... adäquat ist”.</p> <p>Zu diesem Kritikpunkt möchte ich folgendes Anmerken: Die gemachte Aussage, dass es keine Definition oder Aussage zu erhöhten eosinophilen in der COPD gibt, ist falsch. Sowohl in der nationalen Versorgungsleitlinie [2] als auch im Gold-Bericht [3] spielen die eosinophilen Granulozyten hinsichtlich der Therapiegestaltung bei Patienten mit COPD und gehäuften Exazerbationen eine zentrale Rolle, wenn auch hier im Zusammenhang mit der Initiierung einer Therapie mit einem</p>	<p>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] $< 0,70$; $30\% < FEV_1 \leq 70\%$ 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,</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>inhalativen Steroid. Hier sind erhöhte Eosinophile mit >300 klar definiert und eine Therapie mit einem inhalativen Steroid zur Verhinderung von Exazerbationen wird empfohlen. Da in den Studien BOREAS und NOTUS Patienten mit > 300 Eosinophilen und trotz ICS-Therapie mit unzureichender Krankheitskontrolle infolge vermehrter Exazerbationen mit Dupilumab als Add-on behandelt wurden, drückt dies nur den aus der alltäglichen Patientenversorgung sehr großen klinischen Bedarf einer weiterführenden Therapie aus.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss sollte bei seiner Bewertung berücksichtigen, dass Patienten mit COPD und vermehrten Exazerbationen sowie erhöhten Eosinophilen > 300 klar definiert sind und diese in den Leitlinien beschriebenen Kriterien in den Studien BOREAS und NOTUS Anwendung gefunden haben. Damit wurden die Patienten korrekt definiert, die aufgrund ihrer Krankheitsschwere einer weiteren Therapieeskalation bedürfen und von der Therapie mit Dupilumab einen erheblichen Zusatznutzen haben.</p>	<p>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.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung nur die Ergebnisse der Teilpopulationen der Studien BOREAS und NOTUS vorgelegt, die jeweils Patientinnen und Patienten mit einem $\text{Post-BD-}\text{FEV}_1 \geq 50\%$ vom Soll zu Studienbeginn einschließen. Für diese Teilpopulation sind die Kriterien zur Anwendung von Roflumilast nicht erfüllt.</p> <p>Die vorgelegten Ergebnisse der Teilpopulationen der Studien BOREAS und NOTUS, die jeweils Patientinnen und Patienten mit einem $\text{Post-BD-}\text{FEV}_1 \geq 50\%$ vom Soll einschließen, werden für die Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite I.33 Zeilen 23 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG kritisiert, dass keine adäquate Bewertung und Dokumentation von COPD-Exazerbationen erfolgten.</p> <p>Zu diesem Kritikpunkt möchte ich folgendes Anmerken:</p> <p>In den Studien BOREAS und NOTUS erfolgte die Definition der Exazerbationen entsprechend der Definition der nationalen Versorgungsleitlinie [2] und des Gold-Berichtes [3]. Darüber hinaus wurde als zusätzliche Kontrollinstanz zur Überprüfung der Prüfarzte ein unabhängiges Komitee adjudiziert. Aufgrund welcher Umstände bei dieser mit zusätzlicher Kontrolle versehen Vorgehensweise im Rahmen der Studien geschlussfolgert wird, dass Erfassung der Exazerbationen nicht ausreichend oder adäquat erfolgte, ist für mich als Arzt nicht nachvollziehbar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss sollte anerkennen, dass die Definition, Erfassung und Dokumentation von Exazerbationen adäquat und entsprechend den Empfehlungen der Leitlinien erfolgte und somit die Patienten korrekt identifiziert wurden, was durch ein zusätzliches Kontrollgremium sogar kontrolliert wurde.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

- 1) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dupilumab (Neues Anwendungsgebiet:COPD) - Modul 4

verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7827/2024_07_25_Modul4J_Anhang4_H_Dupilumab.pdf

- 2) S3 - Nationalen Versorgungsleitlinie COPD

verfügbar unter: : https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-003I_S3_COPD_2021-09.pdf

- 3) Global Initiative for Chronic obstructive lung disease, GOLD 2025.

verfügbar unter: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2024/11/GOLD-2025-Report-v1.0-15Nov2024_WMV.pdf

- 4) Fachinformation Roflumilast

Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/012483/daxas-r-500-mikrogramm-filmtabletten&ved=2ahUKEwiK5MGTneiJAxUqgf0HHTo-KJcQFnoECBQQAQ&usg=AOvVaw10VIVLHx0rPT3ggNVXxQQk>

5.6 Stellungnahme: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	22. November 2024
Stellungnahme zu	Dupilumab (Dupixent)
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.11.2024 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführte Nutzenbewertung gem. §35a SGB V für den Wirkstoff Dupilumab (Dupixent) im Anwendungsgebiet „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“.</p> <p>Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit einem Produkt in der Entwicklung (Mepolizumab, Nucala) und einem zugelassenem Produkt (Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol, Trelegy) im entsprechenden Anwendungsgebiet nimmt GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) gemäß Kap. 5 §19 VerFO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o. g. Nutzenbewertung Stellung.</p>	<p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Einbindung von medizinisch-fachlichen Beratern und von Patientenorganisationen / Patientenvertretern:</p> <p>Für die vorliegende Bewertung von Dupilumab (Dupixent) wurde eine medizinisch-fachliche Beratung durch die Einbindung eines externen Sachverständigen vom IQWiG vorgenommen. Ebenso war für die Bewertung die Einbindung von Betroffenen bzw. von Patientenorganisationen vorgesehen. Jedoch gingen im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung keine Rückmeldungen von Betroffenen oder Patientenorganisationen ein.</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>GSK begrüßt die Einbindung eines externen Sachverständigen. Es bleibt jedoch unklar, welchen Beitrag der externe Sachverständige konkret geleistet hat. Erfahrungen eines praktizierenden Mediziners im betreffenden Anwendungsgebiet können für eine Bewertung besonders wertvoll sein. GSK regt im Sinne einer transparenten Darstellung an, hier weitere Details zu nennen. Diese Vorgehensweise sieht GSK auch für zukünftige Bewertungsverfahren als empfehlenswert an. GSK bedauert, dass bei der vorliegenden Dossierbewertung keine Rückmeldung von Patientenorganisationen vorlag.</p>	
<p>Die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) ist gegeben</p> <p>Entgegen der Einschätzung des IQWiG sieht GSK die ZVT mit der Gesamtpopulation der beiden Studien BOREAS und NOTUS als ausreichend umgesetzt an. Sowohl die GOLD-Leitlinie als auch die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) COPD sieht die Dreifachtherapie bestehend aus einem inhalativen Corticosteroid (ICS), einem langwirksamen Anticholinergikum (LAMA) und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) als maximale Eskalationsstufe der inhalativen Therapie an, und zwar unabhängig von der ICS-Dosis. Der Eosinophilenwert von >300 Zellen/ul wird in beiden Leitlinien bereits als Richtwert für die Einstellung auf ICS genannt und in dem neuesten GOLD Update auch für Dupilumab. Die Behandlung mit Add-on Roflumilast ist wie unten erläutert nur für wenige Patienten eine Option, v.a. auf Grund der Nebenwirkungen (¹GOLD, 2025;²BÄK, et al., 2021). Beide Studien sollten daher für die Ableitung eines Zusatznutzen vollständig herangezogen und bewertet werden.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat 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.</p> <p><i>Eignung der Studienpopulation</i></p> <p>Für die Teilpopulation lagen im Dossier keine Daten vor, die zeigen, ob ggf. weitere Optionen einer Therapieeskalation 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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Anforderung in Bezug auf die im Anwendungsgebiet genannte erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD sieht GSK mit dem für die Studien verwendeten Einschlusskriterium, das eine Zellzahl der Eosinophilen im Blut $\geq 300/\mu\text{l}$ zu Visite 1 (Screening) erfordert, als erfüllt an. In der soeben aktualisierten internationalen GOLD-Leitlinie 2025 wird dieser Grenzwert, Eosinophilen im Blut $\geq 300/\mu\text{l}$, für den möglichen Einsatz von Dupilumab empfohlen (¹GOLD, 2025). Weiterhin erwähnt sowohl die GOLD-Leitlinie als auch die NVL COPD auf Basis von wissenschaftlicher Literatur (³Agusti, et al., 2018) den Grenzwert Eosinophilen im Blut ≥ 300 Zellen/μl für ein erhöhtes Risiko Exazerbationen zu erleiden und wird dadurch als Grenzwert zur Notwendigkeit eines inhalativen Steroides genutzt (¹GOLD, 2025;²BÄK, et al., 2021).</p> <p><u>Forderung des IQWiG nach einer Dosisescalation des ICS ist nicht korrekt:</u></p> <p>Auch zur Eskalation der Dosis des ICS gibt es wissenschaftlich keinen Konsens in der COPD. Weder die NVL COPD, noch die GOLD-Leitlinie empfehlen in der COPD eine Optimierung der ICS-Dosis auf eine Höchstdosis vor einer anderweitigen Eskalation (¹GOLD, 2025;²BÄK, et al., 2021). Dieses Vorgehen ist zwar beim Asthma effektiv und von den Leitlinien empfohlen, führt aber in der COPD nicht zu einer klinischen Verbesserung, wie z.B. auch in der ETHOS Studie gezeigt wurde (⁴Rabe, et al., 2020). Weiterhin wird vor allem in der COPD vor dem Risiko von Pneumonien oder anderen Nebenwirkungen durch eine höhere ICS-Dosis gewarnt (³Agusti, et al., 2018;⁴Rabe, et al., 2020). Abschließend gibt es nicht genug wissenschaftliche Daten, dass eine Eskalation der ICS-Dosis in der COPD einen klinischen Benefit hat und dies wird auch nicht in Leitlinien empfohlen.</p>	<p>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-$\text{FEV}_1 \geq 50\%$ der Studien BOREAS und NOTUS kein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten infolge einer Exazerbation einen Post BD-$\text{FEV}_1 < 50\%$ auf.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einordnung der Behandlung mit Roflumilast:</u></p> <p>Die Therapie mit Roflumilast hat in Deutschland keinen signifikanten Stellenwert als Eskalationstherapie zusätzlich zu einer Dreifachtherapie. Die Therapie mit Roflumilast kann in Patienten mit schwerer COPD und chronischer Bronchitis die Rate an schweren Exazerbationen verringern, allerdings gibt es hier auch teilweise starke Nebenwirkungen, wie z.B. gastrointestinale Symptome, die zu Gewichtsverlust führen, was bei der Gruppe von schweren COPD-Patienten ein signifikantes Problem darstellen kann. Weiterhin empfiehlt die GOLD-Leitlinie 2025 Roflumilast bei einem Eosinophilen Wert von <100 Zellen/ul und dann auch möglichst direkt nach einer Zweifachtherapie mit LABA/LAMA (¹GOLD, 2025).</p> <p>GSK sieht somit keine zwingende Voraussetzung für die Aufnahme von Roflumilast in die ZVT.</p> <p>Dies zusammen weist darauf hin, dass die inhalative Dreifachtherapie (unabhängig von der ICS-Dosis) als ZVT sowohl in BOREAS als auch in NOTUS umgesetzt wurde.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Inc. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2025 Report) 2025 20.11.2024. Available from:
file:///C:/Users/IH31664/AppData/Local/Temp/MicrosoftEdgeDownloads/58da57c2-3979-47e3-ad01-f4398bb063fd/GOLD-2025-Report-v1.0-15Nov2024_WMV.pdf.
2. BÄK, Bundesärztekammer; KBV, Kassenärztliche Bundesvereinigung; AWMF, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Gesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie COPD - Teilpopulation der Langfassung, 2. Auflage, Version 1 2021 20.11.2024. Available from: <https://www.leitlinien.de/themen/copd>.
3. Agusti A; Fabbri LM; Singh D; Vestbo J; Celli B; Franssen FM, et al. Inhaled corticosteroids in COPD: friend or foe? *European Respiratory Journal*. 2018; 52(6).
4. Rabe KF; Martinez FJ; Ferguson GT; Wang C; Singh D; Wedzicha JA, et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. *New England Journal of Medicine*. 2020; 383(1): 35-48.

5.7 Stellungnahme: AstraZeneca GmbH

Datum	22. November 2024
Stellungnahme zu	Dupilumab/Dupixent®
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (im Folgenden AstraZeneca genannt) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V zu der am 01.11.2024 veröffentlichten Nutzenbewertung (Projekt: A24-79, IQWiG-Berichte – Nr. 1873) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Wirkstoff Dupilumab (Dupixent®) Stellung [1].</p> <p>Dupilumab 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 [2].</p> <p>AstraZeneca beabsichtigt eine Indikationserweiterung eines bereits zugelassenen Produkts für die ambulante Behandlung von COPD und ist daher von dem Verfahren direkt betroffen.</p>	<p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 1	<p>Anmerkung: <u>Zu Abschnitt 1.2 – Verlauf des Projektes</u> <i>Einbindung externer Sachverständiger</i></p> <p>Zunächst begrüßt AstraZeneca, dass die Einbindung eines externen Sachverständigen erfolgt ist [1].</p> <p><i>Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen</i></p> <p>Das IQWiG bindet bei der Berichterstellung (z.B. Dossierbewertung) direkt Betroffene (Patient:innen) sowie auch Patient:innenorganisationen ein, um die Patient:innenperspektive mit in die Bewertung des möglichen Zusatznutzens einfließen zu lassen. Diese Einbindung erfolgt durch die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den folgenden Themenbereichen: Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet und Erwartungen an eine neue Therapie [1].</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Grundsätzlich begrüßt AstraZeneca das Vorgehen des IQWiG, direkt Betroffene sowie Patientenvertreter:innen einzubinden. Durch diese Einbindung kann der Behandlungsalltag in der Versorgung, in dem das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt wird, realitätsnäher widerspiegelt werden. Dementsprechend befürwortet AstraZeneca prinzipiell auch den Versuch des IQWiG, Betroffene beziehungsweise Patient:innenorganisationen im Verfahren zu Dupilumab einzubinden. Eine Rückmeldung der angefragten Parteien erfolgte jedoch nicht [1].</p> <p>AstraZeneca vertritt die Auffassung, dass die Patient:innensicht bei dem nutzenbewertungsrelevanten Anwendungsgebiet, insbesondere vor dem Hintergrund des Schweregrads der Erkrankung und dem damit einhergehenden großen Leidensdruck für die Betroffenen, essentiell ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>AstraZeneca fordert, dass größere Bemühungen unternommen werden, die Patient:innensicht in der Nutzenbewertung des IQWiG regelhaft abzubilden.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), *Dupilumab (COPD) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Projekt: A24-79 IQWiG-Berichte – Nr. 1873*,. 2024.
2. Sanofi Winthrop Industrie, *Fachinformation - Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen*. 2024.

5.8 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.11.2024
Stellungnahme zu	Dupilumab (Dupixent)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. November 2024 eine Nutzenbewertung zu Dupilumab (Dupixent) von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Dupilumab ist zugelassen 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 ICS, einem LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA LABA und LAMA und ggf. ICS und Roflumilastd sofern die für die Anwendung von Roflumilast notwendigen Kriterien erfüllt sind, fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorliegen würden. Die vom pharmazeutischen Hersteller vorgelegten randomisierten kontrollierten Studien werden vom IQWiG nicht berücksichtigt, da unklar sei, ob die für die Bewertung relevante Patientengruppe in den Studien enthalten ist. Dies entspricht nicht der Einschätzung des Herstellers, der aufgrund von einer deutlichen Verbesserung der Symptomatik sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen beansprucht.</p>	<p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung nur die Ergebnisse der Teilpopulationen der Studien BOREAS und NOTUS vorgelegt, die jeweils Patientinnen und Patienten mit einem Post-BD-</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG verweist in seiner Bewertung auf Unklarheiten bei der Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, weshalb die Daten insgesamt nicht geeignet seien, eine Bewertung des Zusatznutzens vorzunehmen.</p> <p>Die Forderung einer Dosisescalation zwecks vollständiger Umsetzung der zVT bei der Dreifach- oder Zweifachtherapien in der Indikation COPD bei ICS ist kritisch zu hinterfragen. Der G-BA sollte überprüfen, ob die Forderung einer weiteren Dosiserhöhung, insbesondere von ICS, sachgemäß ist.</p>	<p>FEV₁ ≥ 50 % vom Soll zu Studienbeginn einschließen. Für diese Teilpopulation sind die Kriterien zur Anwendung von Roflumilast nicht erfüllt.</p> <p><i>Eignung der Studienpopulation</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	
<p>Benennung der Arzneimittelkombinationen weiterhin fehleranfällig und medizinisch nicht sachgerecht</p> <p>Seit dem Inkrafttreten des GKV-FinStG enthielten die G-BA- Beschlüsse nach Vorgabe des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V Aussagen zu Kombinationstherapien. Dieses Vorgehen hat der G-BA inzwischen mehrfach innerhalb eines Jahres angepasst. Zuletzt wieder im Herbst 2023, nachdem sich zuvor in der Praxis eklatante Mängel aufgezeigt haben. Doch auch nach dieser Anpassung bleibt die Benennung von Kombinationsarzneimittel fehleranfällig und in Teilen medizinisch abwegig. Auch weiterhin wird der Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht überprüft. Dies führt zu fiktiven Kombinationen, die als medizinisch abwegig zu bezeichnen sind und teils der Zulassung widersprechen. Als Beispiel seien hier angebliche Kombination von zwei Wirkstoffen gleicher Klasse bei Diabetes Mellitus Typ 2 aufzuführen. Auch die gesetzliche Möglichkeit einer Befreiung (für Kombinationen mit einem mindestens beträchtlichen Zusatznutzen) wird inkonsistent umgesetzt und damit in Teilen ausgehebelt. So werden manche Kombinationen trotz des beträchtlichen Zusatznutzens weiterhin vom G-BA benannt. Andere Kombinationen werden benannt, obwohl die Arzneimittel in Deutschland (noch) gar nicht verfügbar sind. Zudem werden bei der Benennung immer noch explizite Warnhinweise für Kombinationen übersehen (wie z.B. im Bereich der HIV-Therapien).</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.9 Stellungnahme: Prof. Dr. med. Karl-Christian Bergmann

Datum	<< 25.11.2024 >>
Stellungnahme zu	<< Dupilumab >>
Stellungnahme von	<< <i>Institut für Allergieforschung, Charité – Universitätsmedizin Berlin</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Karl-Christian Bergmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nach Jahrzehnten nur geringer Fortschritte bei der medikamentösen Behandlung der COPD kann durch die Nutzung von Dupilumab einer abgrenzbaren Untergruppe von COPD-Patienten mit Eosinophilie effektive Hilfe bei der Vermeidung von Exazerbationen angeboten werden.	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Karl-Christian Bergmann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Auch die konsequente Anwendung einer Tripple-Therapie und die zusätzliche Nutzung von Roflumilast kann bei den meisten COPD-Patienten das Auftreten von ein bis zwei Exazerbationen pro Jahr nicht verhindern.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Es sollte anerkannt werden, dass es durch die Anwendung von Dupilumab bei COPD-Patienten mit über 300 Eosinophilen/ul im Blut gelingt, die Zahl der für den weiteren Krankheitsverlauf entscheidenden Exazerbationen signifikant zu reduzieren.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Dupilumab als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen 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, 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.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Karl-Christian Bergmann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 Einzelstudienebene nur in der Studie BOREAS, der absolute Unterschied bezüglich der Anzahl der Patientinnen und Patienten</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Karl-Christian Bergmann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll gegenüber einer Erhaltungstherapie aus LABA und LAMA und ggf. ICS festgestellt.
	Anmerkung: Der Unterzeichner ist der Ansicht, dass die Nutzung von Dupilumab beim definierten Patientenkreis den Weg zu einer zukünftig verbesserten Betreuungssituation der COPD ebnet. Auch diese Erkrankung wird behandelbar. Vorgeschlagene Änderung:	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Dupilumab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Dezember 2024
von 12.18 Uhr bis 13.27 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Kurucz

Frau Wolff

Frau Gebhard

Frau Kretschmer

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)**:

Frau Prof. Trudzinski

Herr Prof. Dr. Neurohr

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Mühlbauer

Herr Dr. Krieger

Angemeldeter Teilnehmender der **Pneumologischen Praxis, Leipzig**:

Herr PD Dr. Geßner

Angemeldeter Teilnehmender **Arzt für Atemwegs- und Lungenkrankheiten, Innere Medizin, Allergologie**:

Herr Prof. Dr. Bergmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG**:

Frau Bartel

Frau Weber

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Herr Ritter

Frau Terzieva

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 12:18 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich bitte zunächst um Entschuldigung für die 18-minütige Verspätung. Wir hatten eben einen kompletten Internetausfall, sodass wir eine halbe Stunde zur Untätigkeit verdammt waren. Hoffentlich klappt es jetzt.

Wir befassen uns mit Dupilumab – das ist kein neuer Wirkstoff –, hier ein neues Anwendungsgebiet, Anwendung im Bereich der COPD, um es ganz salopp auszudrücken. Wir haben die Dossierbewertung des IQWiG vom 28 Oktober 2024 und sich hierauf beziehende Stellungnahmen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Sanofi-Aventis Deutschland, dann von weiteren pharmazeutischen Unternehmern AstraZeneca und GlaxoSmithKline, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, von der Deutschen Atemwegliga, als Einzelsachverständige von Herrn PD Dr. Geßner, Pneumologische Praxis aus Leipzig, und von Herrn Professor Dr. Karl-Christian Bergmann vom Institut für Allergieforschung hier an der Charité sowie eine Stellungnahme vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Sanofi-Aventis müssten anwesend sein Frau Dr. Kurucz, Frau Wolff, Frau Gebhard und Frau Kretschmer, für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin Frau Professor Trudzinski und Herr Professor Dr. Neurohr, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Mühlbauer und Herr Dr. Krieger, für die Pneumologische Praxis in Leipzig Herr PD Dr. Geßner, Herr Professor Dr. Bergmann als Einzelsachverständiger Arzt für Atemwegs- und Lungenkrankheiten, Innere Medizin und Allergologie, für GlaxoSmithKline Frau Bartel und Frau Weber, für AstraZeneca Herr Ritter und Frau Terzieva – Fragezeichen – sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht die wichtigsten Punkte aus der Dossierbewertung und dem Dossier zu adressieren. Wer macht das für Sanofi?

Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis): Das übernehme ich gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie haben das Wort. Bitte.

Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die freundliche Begrüßung. Wir freuen uns über die Möglichkeit, mit Ihnen über Dupilumab als neue therapeutische Option zur Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, kurz COPD, mit erhöhter Bluteosinophilenzahl sprechen zu können. Zuerst möchte ich Ihnen kurz das Team von Sanofi für diese Anhörung vorstellen: Mit mir zusammen sind hier in Berlin Frau Kretschmer und Frau Wolff, die maßgeblich an der Erstellung des Dossiers und der Stellungnahme beteiligt waren, sowie Frau Gebhard aus unserer medizinischen Fachabteilung. Mein Name ist Reka Kurucz, ich leite den Bereich Evidenzbasierte Medizin für die Immunologie bei Sanofi.

Es geht heute um Dupilumab als Add-on-Therapie bei erwachsenen Patienten mit COPD, die mit Dreifachtherapie bestehend aus LABA, LAMA, ICS oder dualer Therapie, sofern ICS nicht angezeigt sind, unzureichend behandelt sind und erhöhte Eosinophilen-Werte aufweisen. COPD ist eine bislang nicht heilbare, fortschreitende und tödlich verlaufende Lungenkrankheit. Charakteristisch für die COPD ist eine entzündliche und anhaltende, oft progrediente Obstruktion der Atemwege, die auch nach Einnahme sogenannter

Bronchodilatoren nicht vollständig reversibel ist. Betroffene leiden an chronischem Husten, Sputum und Atemnot. Diese Symptomatik verschlimmert sich im Verlauf der Erkrankung und führt zu erheblichen Beeinträchtigungen von körperlichen Aktivitäten und einem enormen Verlust der Lebensqualität. COPD-Patienten sind aufgrund fehlender kurativer Behandlungsmöglichkeiten auf eine dauerhafte Therapie angewiesen. Die Therapie zielt auf die Verbesserung der Symptomatik und die Vermeidung von Exazerbationen, weil jede Exazerbation mit einer erhöhten Exazerbationsfrequenz und Sterblichkeit verbunden ist.

Der bisherige Therapiestandard ist die Gabe von LAMA und LABA. Eine ICS-Behandlung ist gemäß GOLD-Report nur für Patienten mit häufigen Exazerbationen, häufigen Krankenhausaufenthalten und erhöhter Eosinophilenzahl im Blut von mehr als 100 Zellen pro Mikroliter und nicht bei einer rein symptomatischen Verschlechterung empfohlen. Bei diesen Patienten handelt es sich um die spezielle Population der COPD-Patienten, bei denen die Typ-2-Inflammation, die unter anderem mit einer erhöhten Anzahl an Eosinophilen im Blut einhergeht, eine wichtige Rolle spielt. Die Behandlung mit Dupilumab ist im Vergleich zu den bisherigen Therapieoptionen auf diese Patienten ausgerichtet.

Eine nicht unerhebliche Anzahl an Patienten, die eine Dreifachtherapie erhalten, erleidet dennoch weiterhin Exazerbationen. Diesen Patienten standen vor der Zulassung von Dupilumab nur beschränkte Therapieoptionen zur Verfügung. Eine Dosisescalation der Dreifach- oder Zweifachtherapien, wenn ICS nicht angezeigt ist, wird laut nationalen und internationalen Leitlinien in der Indikation COPD nicht empfohlen. Insbesondere belegen einschlägige Studien, dass mit ICS-Dosiserhöhungen kein Wirksamkeitsvorteil, dafür aber ein höheres Pneumonierisiko einhergeht. Für einen Teil der Population im Anwendungsgebiet von Dupilumab könnte zwar Roflumilast in Betracht gezogen werden, allerdings ist es aufgrund der schlechten Verträglichkeit mit einer hohen Abbruchrate und geringer Therapieadhärenz verbunden und spielt im Versorgungsalltag eine untergeordnete Rolle.

In dem neuen GOLD-Report ist für Patienten mit erhöhter Eosinophilenzahl ≥ 300 Zellen pro Mikroliter explizit Dupilumab als Therapeutikum der ersten Wahl benannt. Das heißt, Patienten im Anwendungsgebiet von Dupilumab haben die konventionelle medikamentöse Therapie bereits ausgeschöpft, und die etablierte Dreifach- oder Zweifachtherapie kann lediglich als Erhaltungstherapie fortgeführt werden.

Mit Dupilumab steht diesen Patienten nun die erste innovative Systemtherapie zur Behandlung der COPD mit erhöhter Anzahl an Eosinophilen im Blut zur Verfügung. Aufgrund der Kritik an der Messung der Bluteosinophilenzahl sowie der Umsetzung der zVT hat das IQWiG die hochwertige Evidenz der Phase-III-Zulassungsstudien BOREAS und NOTUS nicht bewertet. Wie auch in der Stellungnahme dargelegt, decken die vorgelegten Studien die für die Fragestellung relevante Zielpopulation vollumfänglich ab. Mit der in beiden Studienarmen zulassungskonform und leitliniengerecht verabreichten Hintergrund- und Bedarfsmedikation ist die zVT mindestens für die Teilpopulation post-BD-FEV1 ≥ 50 Prozent vom Soll vollständig umgesetzt, für die wir einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten.

Ich möchte daher die wichtigsten Ergebnisse der Studien BOREAS und NOTUS kurz zusammenfassen: In der Metaanalyse beider Studien über 52 Wochen sehen wir für die Zulassungspopulation statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Dupilumab gegenüber der zVT in verschiedenen patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten und in der Lebensqualität. Besonders in Bezug auf das Ratenverhältnis der annualisierten Rate der mittelschweren und schweren Exazerbationen zeigt sich eine signifikante und bisher nicht erreichte Reduktion um 34 Prozent im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Überlegenheit von Dupilumab gegenüber der zVT zeigt sich zudem konsistent über die verschiedenen Auswertungen sowohl für die mittelschweren als auch die schweren Exazerbationen. Die spürbaren Verbesserungen zeigen sich auch in den signifikanten Ergebnissen der Lebensqualität, gemessen anhand des SGRQ-Gesamtscores. Gleichzeitig zeichnet sich

Dupilumab auch in der Indikation COPD durch ein sehr gutes und bekanntes Sicherheitsprofil aus.

Zusammenfassend ist also die zVT in den Studien BOREAS und NOTUS adäquat umgesetzt, und die Daten der im Dossier dargestellten Metaanalyse der Phase-III-Zulassungsstudien sind damit für die Nutzenbewertung geeignet. Diese zeigen eindrücklich, dass Dupilumab eine signifikant verbesserte Krankheitskontrolle mit reduzierter Exazerbationsrate sowie besserer Lebensqualität ermöglicht, und bestätigen den beträchtlichen Zusatznutzen von Dupilumab. Die in der Studie beobachteten konsistenten Vorteile verdeutlichen, dass es sich bei Dupilumab um eine wertvolle innovative Therapiemöglichkeit handelt, die maßgeblich zu einer besseren Versorgung von COPD-Patienten beiträgt. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns nun auf die anstehende Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Einführung, Frau Kurucz. Ich möchte die erste Frage an Sie richten, weil Sie gerade Ihr Fazit für die Einschätzung gezogen haben, inwiefern die Auswertungen der Teilpopulation der Studien BOREAS und NOTUS für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden können. Es fehlen bekanntermaßen laut der Nutzenbewertung umfassende Angaben zu den Dosierungen der Hintergrundmedikation sowie eine Diskussion zur Bestimmung der erhöhten Anzahl an Eosinophilen. Deshalb ganz konkret meine Frage: Können Sie diese Kritikpunkte ausräumen, oder haben Sie dazu Angaben im schriftlichen Stellungnahmeverfahren nachgereicht? Das wäre sehr wichtig, insbesondere bezogen auf die letzte Aussage, die Sie getroffen haben. Danach hätte ich noch eine Frage an die Kliniker.

Frau Kretschmer (Sanofi-Aventis): Ich würde die Frage übernehmen. Zu Ihrer ersten Frage bezüglich der zulassungskonformen Dosierung möchten wir anmerken, dass die vorgelegten Studien gemäß der aktuellen Leitlinien und Empfehlungen durchgeführt wurden, wobei Dosisescalationen im Gegensatz zur Asthmatherapie in der COPD-Behandlung keine Rolle spielen. Die Behandlung erfolgte mit Dupilumab oder Placebo in Kombination mit der etablierten medikamentösen Langzeittherapie bei Patienten im Studienprotokoll als *as prescribed* spezifiziert, und die Fachkompetenz der behandelnden Ärzte stellte sicher, dass die Patienten in Übereinstimmung mit den geltenden Standards, den Zulassungsvorgaben und individuellen Bedürfnissen bestmöglich behandelt wurden, insbesondere in der Zusatznutzenpopulation. Zudem wurde die Compliance der Patienten sorgfältig dokumentiert und lag in beiden Behandlungsgruppen auf einem hohen Niveau von über 90 Prozent.

Ergänzend haben wir auf der Basis der IQWiG-Nutzenbewertung nun seit einigen Stunden einen Abgleich der Studiendaten mit den in Deutschland zugelassenen Wirkstoffen und Dosierungen der Dreifach- und Zweifachtherapie vorliegen. Wir können heute berichten, dass über 80 Prozent der Patienten der relevanten Zusatznutzenpopulation mit in Deutschland für die COPD zugelassenen Wirkstoffen und gemäß der in den Fachinformationen empfohlenen Dosierungen behandelt wurden. Dies unterstreicht die hohe Qualität und den leitliniengerechten Ansatz der Studien sowie dass die eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt des Studienbeginns die Möglichkeit der medikamentösen Langzeittherapie und Eskalationsstufen vollständig ausgeschöpft hatten. Diese Analysen stellen wir Ihnen gerne im Nachgang zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Kretschmer. Dann würde ich ganz allgemein an die Kliniker die Frage richten: Wir haben eben von Frau Dr. Kurucz gehört, wie das klassische Behandlungsregime aussieht, aber das hätte ich gerne durch die Kliniker bestätigt. Wie werden die beschriebenen COPD-Patienten, die trotz einer Kombi aus LAMA, LABA und ICS oder LABA, LAMA, falls ICS nicht infrage kommt, unzureichend kontrolliert sind und nicht für Roflumilast in Frage kommen, im klinischen Alltag klassischerweise weiterbehandelt? Wir haben gehört, man ist da ziemlich am Ende der Kaskade, aber dazu müssen wir eine Bestätigung von Ihnen haben. Dann würde ich das Wort an Herrn Mühlbauer,

der sich schon gemeldet hat, weitergeben. Aber jetzt vielleicht von der DGP dazu eine Aussage oder von Herrn Geßner oder Herrn Bergmann.

Herr Prof. Dr. Neurohr (DGP): Franziska, möchtest Du vielleicht erst etwas sagen?

Frau Prof. Trudzinski (DGP): Ja, das kann ich gerne machen. Ich kann das tatsächlich bestätigen. Es ist so, dass wir bislang für diese Patienten keine weiteren Therapieoptionen hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Professor Neurohr.

Herr Prof. Dr. Neurohr (DGP): Ich würde das unterstreichen, was Frau Professor Trudzinski gesagt hat. Neben den konservativen Therapiemöglichkeiten in der internationalen Leitlinie ist das Azithromycin genannt, das in Deutschland aber in der Indikation nicht zugelassen ist.

Herr Prof. Dr. Bergmann (Arzt für Atemwegs- und Lungenkrankheiten, Innere Medizin, Allergologie): Dann übernehme ich noch. Ich muss zustimmen, dass wir auch an der Charité das weitere Auftreten von Exazerbationen sehen, obwohl wir die Trippeltherapie machen, obwohl wir besondere Inhalationsgeräte geben, die immer noch das Aerosol hinterher hineinschieben. Man kann alle nicht medikamentösen Methoden weiter anwenden, aber wir kommen dann jeweils an ein Ende. Seit Jahren haben wir keine wirklich großen Fortschritte gehabt, und wir sehen, dass in dieser kleinen umschriebenen, hoch eosinophilen Gruppe an COPD-Patienten hier doch ein neues Fenster eröffnet wird, das die Möglichkeit bietet, einigen COPD-Patienten tatsächlich wesentliche Fortschritte zu bringen, indem die wesentlichen Exazerbationen – das ist das Schlimmste – reduziert werden. Persönlich sind wir davon überzeugt, dass diese Dupixent-Therapie Patienten tatsächlich etwas bringen kann, wenn alles ausgeschöpft wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bergmann. Dann habe ich noch Herrn Dr. Geßner und anschließend die AkdÄ.

Herr PD Dr. Geßner (Pneumologische Praxis, Leipzig): Ich kann das unterstützen. Wir stehen im Endeffekt mit der Therapie mit dem Rücken an der Wand und sehen, dass unsere Patienten eine Exazerbation nach der anderen bekommen. Die Exazerbationen sind im Endeffekt vergleichbar. Beim Kardiologen würde man sagen, kleine Herzinfarkte, die dazu führen, dass sich die Patienten relativ schnell verschlechtern. Das hat gezeigt, dass die Mortalität in dieser Patientengruppe sehr hoch ist. Deshalb sind wir sehr froh, dass wir jetzt diese Möglichkeit haben, Patienten, bei denen wir keine Alternative mehr haben, diese Alternative anbieten zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Geßner. – Jetzt habe ich eine Wortmeldung von Herrn Professor Mühlbauer von der AkdÄ. Bitte schön, Herr Mühlbauer

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Schönen guten Morgen in die Runde! Wir haben uns mit unserer Stellungnahme etwas schwer getan, weil zunächst an der formalen Kritik des IQWiG nichts zu kritisieren ist, aber ich glaube, die formalen Argumente wird Frau Preukschat wahrscheinlich noch präziser darstellen können. Da möchte ich mich jetzt sozusagen nicht so weit aus dem Fenster lehnen. Das heißt also, formal könnte man ganz schnell zu Ende kommen und sagen, die Daten sind zwar da, aber sie reichen entsprechend der Vorgaben nicht aus. Wir haben uns deshalb etwas schwer getan, weil – das klang eben bei den Kommentaren der Kliniker an – tatsächlich noch Behandlungsbedarf übrig bleibt, wenn die drei genannten Medikamente nicht ausreichend wirken, und das Roflumilast kann man als Pharmakologe nicht so hoch und so gut bewerten. Dementsprechend ist es vielleicht einmal ein therapeutischer Versuch, aber bei vielen Patienten klappt das tatsächlich nicht.

Das heißt also, formal haben wir sehr wohl die Mängel bestätigen können, die das IQWiG gesehen hat. Wir haben aber trotzdem gesagt, aus ärztlicher Sicht ist vielleicht doch noch ein Kollektiv von Patienten übrig, das davon profitieren könnte. Das ist jetzt gleich mitten in

unsere Kommentierung hinein. Wir glauben auf keinen Fall, dass das für alle beanspruchten Patienten nützlich sein wird. Genau genommen ist es ein Medikament, das noch ein wenig auf der Suche nach seinen wirklich richtigen Patientinnen und Patienten ist. Da sind die Kriterien Eosinophilie – das ist schon genannt worden. Wie hart sind die eigentlich definiert worden? Wie häufig sind die? Ich bin bekanntermaßen kein Pulmonologe, das wird Herr Krieger nachher noch ergänzen können. Meines Wissens sind die eosinophilen Patienten in der COPD doch ziemlich selten, und wie man sie dann wirklich definiert.

Dann muss ich Frau Kurucz widersprechen. Wir sehen die Reduktion bei den mittelschweren bis schweren Exazerbationen keineswegs so konsistent sicher nachgewiesen. Es gibt unterschiedliche Bewertungsergebnisse, je nachdem, ob man das mit diesem EXACT-Fragebogen mehr subjektiv oder mehr objektiv bewertet hat. Das wurde alles schon wiedergegeben. Wie gesagt, das Problem ist für uns ein wenig, ob die Basistherapie wirklich richtig optimiert war. Das kann durchaus sein, ist aber im beschriebenen Material nicht der Fall. Also: Eskalationen, Dosisescalationen, Deescalationen, nicht medikamentöse Maßnahmen, was alles glasklar in den Leitlinien steht – das ist zu dürftig angegeben und dementsprechend die nächste Frage mit der Übertragbarkeit auf das Kollektiv. Reden wir nur über die Patienten mit FEV1 über 50 Prozent usw. usw.?

Vor diesem Hintergrund haben wir ein wenig gerungen, das gebe ich gerne zu, und neben der formalen auch eine ärztliche Diskussion geführt und sehen durchaus Patienten, auch wenn wir sie noch nicht so genau definiert sehen, bei denen das nützlich sein könnte. Dementsprechend haben wir uns, was die Belegstärke betrifft, allenfalls für einen Anhaltspunkt entscheiden können, und den Zusatznutzen würden wir auch in der geringeren Kategorie „gering“ quantifizieren. Das Entscheidende ist, wir finden, wir brauchen weitere und mehr Daten. Dementsprechend ist unsere Empfehlung, dass der Beschluss befristet wird und vielleicht mit besseren Daten in zwei oder drei Jahren noch einmal zur Bewertung kommt. Wie gesagt, ich würde gerne noch an den Kollegen Krieger übergeben, der vielleicht diese trockenen Worte des Pharmakologen und Studienspezialisten ein wenig mit seinem Blick kommentiert, denn er sieht im Gegensatz zu mir diese Patienten täglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Mühlbauer. Dann machen wir das so. Frau Kurucz hat sich zu dem Stichwort Eosinophilie gemeldet. Jetzt aber Herr Krieger.

Herr Dr. Krieger (AkdÄ): Diese Patienten in der Klinik direkt zu identifizieren, ist manchmal etwas schwierig. Das mag an verschiedenen Gründen liegen, zum einen, dass die Patienten eine schwere Exazerbation bekommen, wir oftmals nicht direkt bei Aufnahme ein Differenzialblutbild haben, die Patienten frühzeitig Cortison bekommen. Deshalb ist die Identifikation in der Klinik durchaus schwierig. Das wird im ambulanten Bereich einfacher sein, wo es sicherlich keinen Zweifel daran gibt, dass es Patienten gibt, die sich an der Schnittstelle zwischen Asthma und COPD befinden, dass wir durchaus auch bei COPD-Patienten, wenn man sich die Daten anschaut, zwischen 20 und 40 Prozent haben, die eine Eosinophilie haben, und dass gerade bei solchen Patienten – wir kennen das vom Asthma – ähnliche Therapieansätze diesen Patienten durchaus helfen. Ich glaube, das ist letztendlich unbestritten.

Dass es eine klinisch statistische Signifikanz gibt, zeigen die Studien. Was aus klinischer Sicht und bei uns in der AkdÄ etwas unklar blieb, ist, warum es letztendlich nicht wirklich ein Behandlungsunterschied ist, wenn man den Fragebogen hinzuzieht, was eigentlich ein valides Instrument ist, dass es dort an sich keinen Unterschied zwischen Dupilumab und unter Placebo gab und dass es durchaus auch eine Diskrepanz gab, was letztendlich die studienärztliche Beurteilung von Exazerbationen betrifft. Das ist uns etwas unklar geblieben. Für uns als Kliniker, die wir die schweren Exazerbationen sehen, ist die Verhinderung auch moderater Exazerbationen sinnvoll, weil jede Exazerbation Lungenfunktionen vermindert. Jede Exazerbation, die auftritt, führt zu einer Häufung an zukünftigen Exazerbationen, die letztendlich irgendwann auch einmal schwer ausfallen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Krieger. – Herr Mühlbauer hat eben die Problematik der Eosinophilie angesprochen. Herr Krieger hat auch etwas dazu gesagt. Vielleicht können Sie dazu insgesamt Stellung nehmen, gerne auch die anderen Kliniker. Frau Kurucz, bitte.

Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis): Wir haben eine dreigeteilte Antwort. Frau Gebhard beginnt mit dem Thema Eosinophilie, und Frau Wolff führt zum Thema Exazerbationen und dem Fragebogen aus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Frau Gebhard (Sanofi-Aventis): Zunächst möchten wir gerne betonen, dass die Vorgehensweise zur Charakterisierung der Zielpopulation im Rahmen des Zulassungsverfahrens von der EMA anerkannt und akzeptiert wurde, sprich: auch das Vorgehen zur Bestimmung der Eosinophilien. Die Eosinophilenwerte sind ein in den COPD-Leitlinien bereits etablierter Biomarker, der im Zuge der Therapieentscheidung genutzt wird, bisher auch hinsichtlich der Entscheidung, ob eine zusätzliche Gabe von ICS angebracht ist. Im neuen GOLD-Report 2025 spielt der Eosinophilenwert auch bei der Dupilumab-Therapie eine sehr wichtige Rolle. Ab einem Eosinophilenwert von 300 Zellen pro Mikroliter wird die Dupilumab-Therapie empfohlen, sofern auch die anderen Zulassungskriterien erfüllt sind. Die Leitlinien geben keine Vorgaben bezüglich der Anzahl der Messungen. Bereits eine Messung über 300 Zellen pro Mikroliter wird als klinisch relevantes Signal für ein Ansprechen auf Dupilumab gesehen. Demnach ist das Vorgehen in den Studien aus unserer Sicht leitlinienkonform.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Gebhard. – Frau Wolff, bitte.

Frau Wolff (Sanofi-Aventis): Ich werde mich zu den Exazerbationen in der Studie äußern. Wir haben sie einmal als annualisierte Rate erfasst, aber auch anhand anderer Endpunkt-Operationalisierungen. Wir sehen konsistente Vorteile bei den Auswertungen der Exazerbationen, vor allem die annualisierte Rate der Exazerbationen, mittelschwere und oder schwere Exazerbationen, wie auch für die schweren Exazerbationen. Natürlich haben wir uns auch den EXACT angeschaut. Es ist ein patientenberichtetes Instrument. Hier sehen wir in der Teilkomponente COPD auch für die Symptomatik Atemlosigkeit Vorteile zugunsten von Dupilumab. Wir haben einen Rundumschlag gemacht und sehen positive Ergebnisse für Dupilumab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt geht es zum Fragebogen weiter.

Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis): Das hat Frau Wolff gerade zum EXACT zusammengefasst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar, dann haben wir das. Frau Preukschat, bitte.

Frau Preukschat: Es ist vollkommen korrekt, wie es beschrieben worden ist, dass wir die vom Hersteller im Dossier vorgelegten Daten ohne weitere Informationen nicht für die Nutzenbewertung heranziehen konnten. Wir haben deshalb genau beschrieben, dass wir für die Prüfung der Studienrelevanz bzw. der Relevanz einer Teilpopulation der Studien BOREAS und NOTUS weitere Angaben brauchen, nämlich Angaben zu den Dosierungen der Hintergrundmedikation, wie es der G-BA schon in seinem Beratungsgespräch empfohlen hatte. Diese Angaben brauchen wir, um zu prüfen, ob erstens zulassungskonform dosiert wurde und zweitens, um sicherzugehen, dass alle Therapieeskalationsoptionen zu Studienbeginn ausgeschöpft waren; denn tatsächlich haben wir einige Präparate, die einen gewissen Dosierungsspielraum ermöglichen.

Grundsätzlich ist es so, dass eine unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie in unserem Sinne entspricht, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht. Immer wenn wir Formulierungen lesen, wie sie in den Studienprotokollen der beiden Studien vorhanden sind – ich zitiere kurz: „patient must

willing to stay on very established background medication“ während der gesamten Studienperiode „all efforts should be made to resume the initial background treatment regiment“ –, sind wir erst einmal vorsichtig. Zudem war es so, dass Anpassungen im Verlauf der Studie auch nur mit deutlichen Einschränkungen, also nach zwei mittelschweren oder einer schweren Exazerbation, möglich waren. Das ist für uns ein Zeichen, genauer hinzusehen und nicht mehr und nicht weniger. Ein Studieneinschluss ist in bestimmten Konstellationen trotzdem möglich, und wir werden noch einmal im Detail prüfen, wie wir hier die Gesamtdatenlage einschätzen.

Der Hersteller hat in seiner Stellungnahme ICS-Dosierungsangaben für die in der Studie eingesetzten Präparate nachgeliefert, jeweils pro Kombination auf Wirkstoffebene, leider weiterhin nur als Fluticason-Äquivalente, was es für uns etwas umständlich, aber nicht unmöglich macht. Wir haben auch weiterhin keine Angaben zur LABA- und LAMA-Dosierung. Gerade hat der Hersteller jedoch weitere Daten angekündigt. Da sind diese Informationen dann hoffentlich dabei.

Die Fachgesellschaften sagen in ihren Stellungnahmen, dass ICS bei COPD, anders als bei schwerem oder unkontrolliertem Asthma, nicht in der Höchstdosis verabreicht werden würden. Dazu wird von zwei Stellungnehmern die Studie ETHOS von Rabe zitiert, die keinen Unterschied zwischen 160 Mikrogramm versus 320 Mikrogramm Budesonid zeigen würde. Da möchte ich auf etwas zu sprechen kommen, was gerade angeklungen ist. Wir reden hier nicht über den typischen COPD-Patienten, sondern über eine sehr spezielle Gruppe, die man zudem schwer abgrenzen kann, wie wir schon gehört haben. Darauf würde ich gerne später noch eingehen. Auch im Zulassungsprozess wusste man nicht so recht, wie man diese Gruppe benennen soll. Man hat erst COPD mit Typ 2-Inflammation probiert, letztlich heißt die Gruppe nun „unzureichend kontrollierte COPD mit erhöhter Anzahl an Eosinophilen“. Uns ist tatsächlich nach wie vor unklar, inwieweit hier nicht gegebenenfalls doch eine Indikation zur ICS-Dosissteigerung bis hin zu einer hoffentlich erreichbaren Symptomfreiheit besteht, wenn diese erhöhten Eosinophilenzahlen vorhanden sind. Für uns ist auch die Studie von Rabe wenig aussagekräftig, da dort nur eine sehr kleine Subgruppe mit erhöhten Eosinophilenzahlen überhaupt enthalten ist.

In diesem Zusammenhang möchte ich kurz auf die vom Hersteller nachgereichten Daten zu den ICS-Dosierungen kommen. Wir sehen tatsächlich in den beiden Studien Unterschiede und zum Teil doch recht hohe ICS-Dosierungen in den Studien NOTUS und BOREAS. Ich greife jetzt einmal das Fluticasonpropionat heraus, das etwa ein Viertel der Patienten in den beiden Studien jeweils erhielt. Da liegen wir bei einem Median von 1.000. Das heißt, mindestens 50 Prozent dieser Patienten bekommen 1.000 Mikrogramm, was auch die zugelassene Dosierung in Deutschland ist, wovon jetzt aber die deutsche Atemwegsliga in der Stellungnahme sagt, dass man das bei COPD eigentlich gar nicht geben würde, was uns doch etwas ratlos macht. Ist das jetzt zu niedrig? Ist das zu hoch, was in den Studien gemacht wurde? Oder weiß man eigentlich gar nicht so recht, was man bei dieser differenzialdiagnostisch schwer abgrenzbaren Gruppe eigentlich machen soll?

Zweites Beispiel, Budesonid: In der ETHOS-Studie wurden Dosierungen von 640 versus 320 untersucht. In NOTUS liegen wir jetzt im Median bei 800, das heißt, deutlich darüber. Das heißt, wir sehen in den nachgereichten Dosisangaben für ICS, dass einige Patienten in den Studien diese hohen ICS-Dosen erhalten haben, andere nicht. Uns ist vollkommen unklar, inwiefern hier nach Region, Land vielleicht auch eine gewisse Heterogenität vorliegt. Deshalb jetzt die Frage an die Kliniker. Leider haben Sie die Stellungnahme nicht vorliegen, aber ich habe gerade zwei Wirkstoffe genannt. Erstaunen Sie diese teils hohen ICS-Dosen in den Studien? Inwiefern besteht gegebenenfalls auch weltweit eine gewisse Heterogenität oder Unsicherheit, wie man diese besondere COPD-Patientengruppe mit Eosinophilie eigentlich hinsichtlich ICS optimal therapiert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Ich habe zuerst Frau Kurucz vom pU dazu, danach Herrn Professor Bergmann und Herrn Dr. Geßner, die sich beide gemeldet haben. Wenn ein anderer Kliniker auch etwas dazu sagen möchte, bitte melden. – Frau Kurucz, bitte.

Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis): Frau Kretschmer wird das Thema der Dosierungen noch einmal einordnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Kretschmer (Sanofi-Aventis): Sie haben die Punkte genannt. Ich versuche einmal, systematisch durchzugehen. Zum einen wurde in unseren Studien die ICS-Dosis systematisch erfasst, um zwischen High-Dose und Non-High-Dose zu differenzieren und somit eine gezielte Stratifikation zu ermöglichen. Damit sollte vor allem sichergestellt werden, dass die Studienpopulation möglichst homogen ist, insbesondere im Hinblick auf potenzielle Nebenwirkungen durch ICS, da ein Wirksamkeitsunterschied hier nicht belegt ist. Sie haben die ETHOS-Studie genannt. Vor allem in der ETHOS-Studie wird unter anderem gezeigt, dass eine hohe ICS-Dosis keine weitere Reduktion von Exazerbationen bringt, sondern eher das Risiko für Nebenwirkungen, wie beispielsweise Lungenentzündungen, erhöhen kann.

Die Tatsache, dass einige Patienten hohe Dosen zur Behandlung ihrer Erkrankung erhalten haben, verdeutlicht, dass es sich um Patienten in der letzten Therapielinie handelt, die dringend einer intensiveren Behandlung bedürfen und denen wenig Optionen zur Verfügung stehen. Bezüglich ihrer Kommentare zur Dosisanpassung während der Studie wollen wir sagen, dass die Fortführung der etablierten Hintergrundtherapie, auf die die Patienten mindestens zwei Monate vor Studienbeginn stabil eingestellt sein mussten, der leitliniengerechten Vorgehensweise entspricht. Den Prüfärzten wurde dennoch eine gewisse Flexibilität eingeräumt, um in besonderen klinischen Situationen Anpassungen vorzunehmen, ohne die wissenschaftliche Integrität und Robustheit des Studiendesigns zu gefährden. Diese Anpassungen waren jedoch klar definierten Ausnahmefällen vorbehalten, da sie, wie bereits erwähnt, nicht den Leitlinienempfehlungen entsprachen. In der relevanten Zusatznutzenpopulation wurden lediglich bei sechs Exazerbationen Erhöhungen der Anzahl der Begleitmedikation und/oder Erhöhungen der täglichen Dosis vorgenommen. Dass nur in wenigen Fällen eine Anpassung der Begleitmedikation erforderlich war, verdeutlicht, dass die Patienten auf der letzten Therapiestufe gemäß den Leitlinien behandelt waren und es weder Bedarf noch weiteren Spielraum für Anpassungen gab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Professor Bergmann, Herrn Dr. Geßner und Herrn Professor Mühlbauer. – Herr Professor Bergmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Bergmann (Arzt für Atemwegs- und Lungenkrankheiten, Innere Medizin, Allergologie): Ich möchte zunächst Herrn Müllbauer danke sagen. Herr Müllbauer, Ihre Ausführungen sind überhaupt nicht trocken, sondern Sie geben das schwierige Gebiet, in dem wir als Kliniker stehen, als Pharmakologe auf eine sehr feinfühlig Art wieder, wie es auch aus den Worten von Herrn Krieger herauskam. Ich finde hochinteressant und bemerkenswert, wie genau Sie diese Situation erfassen. Wir haben ein Krankheitsbild vor uns, bei dem wir in einem Organ sowohl Asthma als auch COPD haben können, und beide Erkrankungen ähneln sich in bestimmten Dingen so sehr, dass der Kliniker nicht immer genau weiß, behandle ich jetzt ein Asthma oder ein COPD.

Die Steigerung von ICS bei einigen Patienten entspricht der Verzweiflung des Arztes, aber nicht etwa dem Wissen, dass eine Steigerung von ICS bei der COPD irgendetwas an klinischem Erfolg bringen könnte, sondern sie bringt den Patienten nur eher in die Gefahr. Die häufig vorhandenen Leukozyten können wir in Kortison baden, das interessiert sie überhaupt nicht, sondern es interessiert vielleicht die Eosinophilen, aber auch die bei der Inhalation nur wenig. Die ICS-Steigerung bei der Inhalation hat wirklich keinen Einfluss auf die Häufigkeit der Exazerbationen, sondern steigert diese eher. Ich bitte zu bedenken und deshalb finde ich Ihren

Vorschlag, Herr Müllbauer, so sehr gut: Es wäre tatsächlich gut, wenn wir – und das wird uns gelingen, davon sind wir überzeugt – in den nächsten zwei bis drei Jahren neue Parameter finden, die eine genauere Prophezeiung sagen, wie in welcher Weise ein Patient auf zum Beispiel Dupixent reagieren kann, und deshalb finde ich Ihren Vorschlag einer befristeten Nutzungserkennung mit einer Notwendigkeit der Neubewertung nach zwei bis drei Jahren sehr sinnvoll. Als Kliniker glaube ich, dass wir eine begrenzte Zahl von COPD-Patienten haben, was uns vielleicht die Entscheidung erleichtern kann, weil wir nicht etwa über diesen Riesenpool an COPD sprechen, sondern nur über diejenigen, die tatsächlich eine erhöhte Eosinophilie haben. Das haben wir früher beim COPD-Patienten oft nicht gemessen, weil wir nicht wussten, welche Bedeutung das überhaupt hatte, aber jetzt wissen wir es und sehen, dass wir dort Möglichkeiten haben, schlichtweg zu helfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bergmann. – Jetzt noch Herr Dr. Geßner, dann Herr Professor Mühlbauer, anschließend würde ich mit den Fragen von Herrn Annacker, GKV-SV, und Herrn Telchow, KBV. – Jetzt Herr Dr. Geßner.

Herr PD Dr. Geßner (Pneumologische Praxis, Leipzig): Es gibt zwei Punkte, die ich adressieren würde. Erstens die Patientenidentifikation, die ein entsprechendes Thema ist. Im Praxisalltag ist es so, dass dies vor allem die Patienten der Gruppe GOLD E sind, die wir dort haben. Dort hat es sich etabliert, dass wir für diese Patienten regelhaft im Rahmen des großen Blutbildes schauen, wie die Entzündungssituation aussieht, und unsere Therapie entsprechend anpassen, zumal die Therapie mit einem inhalativen Steroid ein Marker dafür ist, ob wir diese Therapie im Einklang mit den Exazerbationen durchführen sollten.

Das Zweite, was die Kliniker hinsichtlich der schweren Exazerbationen sagten: Wir im niedergelassenen Bereich sehen wir vor allem diese Patienten mit mittelschweren Exazerbationen und sehen es vor allem als unsere Aufgabe an, zu verhindern, dass daraus schwere werden und die überhaupt in die Klinik kommen, und dass wir sie im Vorfeld genau dort abfangen können, wo wir sind.

Der dritte Punkt ist die ICS-Dosierung. Es handelt sich um COPD-Patienten. Punkt. Es handelt sich nicht um Asthma-Patienten. Beim Asthma ist sicher eine Erhöhung des ICS eine sinnvolle Geschichte, bei der COPD nicht, und ich kenne kein Kombinationspräparat, bei dem im Endeffekt eine Erhöhung der Dosis mit ICS sinnvoll ist, gemacht wird, und diese Fluticason-Problematik hängt damit zusammen, dass in der früheren Zulassung mit dem VIANI forte die Hochdosis, Steroid-Dosis als Therapie empfohlen wurde. Man hat über die Jahre gelernt, dass man damit unseren Patienten keinen Gefallen tut, sondern dass genau das zu vermehrten Pneumonien führt, und deshalb in allen weiteren Zulassungen der COPD im Endeffekt die Dosis reduziert und die niedrigere Dosis genommen. Das mit einem entsprechenden Äquivalenzsteroid zu vergleichen, sollte wahrscheinlich die Übersichtlichkeit erhöhen. Im Alltag würde man bei einer Erhöhung eines Steroids beim COPD-Patienten eher ein Pneumonierisiko billiger in Kauf nehmen. Wie Professor Bergmann sagte, ist das vielleicht manchmal eine Verzweiflungstat, hat aber nichts damit zu tun, dass im Bereich der Steroide irgendeine Therapieeskalation erfolgt und bei der COPD sinnvoll ist. Leider bringt es da nichts.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Professor Mühlbauer, Frau Professor Trudzinski, anschließend Frau Kurucz zu den Einschlusskriterien, dann Herrn Annacker und Herrn Telchow.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Danke, lieber Herr Hecken. Es geht bei mir ganz schnell. Ich möchte sagen, dass wir uns nach allem was ich gehört habe – und da kann ich Herrn Bergmann nur zustimmen – doch auf eine ziemlich ähnliche Einstellung hin bewegen. Das Patientenkollektiv mit COPD, das wirklich vom Dupilumab profitieren wird, wird es sicher geben, aber die bisherigen Daten lassen nicht mit genügender Sicherheit vorhersagen, welche das sind, und da brauchen wir einfach eine Datenvertiefung. Vor diesem Hintergrund halte ich die, sagen wir, Stärke der Evidenz allenfalls für einen Anhaltspunkt. Den Zusatznutzen würde

ich auch nicht für beträchtlich halten, sondern ihn erst einmal als gering einschätzen, nicht so sehr für den einzelnen Patienten, für den das Dupilumab eine deutliche Verbesserung bringt. Für den wird es bestimmt deutlich besser sein, aber diese Zusatznutzenbewertung muss auch den Breiteneffekt berücksichtigen, und dementsprechend haben wir, glaube ich, mit unserer Empfehlung „Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen“ eine sehr ausgewogene Entscheidung getroffen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Mühlbauer. – Frau Trudzinski, bitte.

Frau Prof. Trudzinski (DGP): Ich finde, das klingt vernünftig. Ich wollte noch einmal unterstützen, was Herr Geßner gesagt hat. Wir reden über Patienten mit COPD, nicht mit Asthma, für die es wirklich keine Empfehlung für die Hochdosissteroidtherapie gibt. In der klinischen Praxis – wir haben das zum Beispiel in der COSYCONET-Kohorte gesehen – gibt es eine sehr große Verzweiflung bei diesen Patienten. Wir haben viele, die orale Steroide einnehmen. Ich glaube, jeder Zehnte in COSYCONET hat eine orale Steroidtherapie gehabt, ohne dass es irgendeine Indikation dafür gibt, sodass wir Ärzte immer gesagt haben, setzt diese oralen Steroide ab, es gibt aber Patienten, da funktioniert das nicht. Sie haben gesagt, es gibt einzelne Patienten, die profitieren. Ich muss sagen, wir haben hier in der Klinik solche Fälle gehabt, diese Drehtür-Patienten mit Exazerbationen, die immer wiederkommen, natürlich auch hohe Kosten verursachen. Wir haben wirklich sehr schöne Erfolge gesehen. Das wäre meine Anmerkung zu dem Thema.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Trudzinski. – Jetzt Frau Kurucz. Danach kommen endlich Herr Annacker und Herr Telchow mit ihren Fragen.

Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis): Frau Gebhard möchte gerne noch einmal das Thema Einschlusskriterien für die BOREAS- und NOTUS-Studien aufgreifen und einordnen, was wir gerade gehört haben.

Frau Gebhard (Sanofi-Aventis): Gerne würden wir noch einmal betonen, dass wir das Patientenkollektiv sehr genau definiert hatten. Wir hatten hier ganz klar Patienten ausgeschlossen, die aktuell oder in der Vergangenheit ein Asthma aufwiesen, was ein strikteres Ausschlusskriterium war, anders, als es in bestimmten anderen COPD-Studien gehandhabt wurde, bei denen beispielsweise Asthma in der Vergangenheit kein Ausschlusskriterium war. Wir hatten auch das Patientenkollektiv basierend auf den Eosinophilenwerten festgelegt. Hier wurde schon erwähnt, dass dies ein bereits etabliertes Vorgehen ist. Ich möchte gerne noch einmal auf die hohe Qualität der Daten hinweisen, weil wir zwei große, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studien haben, die konsistente Ergebnisse zeigen. Hinzu kommt, dass wir für den primären Endpunkt ein unabhängiges Expertenkomitee hatten. Das heißt, auch hier wurde ganz stark darauf geachtet, sehr valide Daten zu erhalten. Das wollte ich gerne betonen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Neurohr hat sich dazu gemeldet. Danach machen wir mit den beiden Fragestellern weiter.

Herr Prof. Dr. Neurohr (DGP): Ich wollte das unterstützen, was Herr Bergmann und Frau Trudzinski gesagt haben, dass wir im klinischen Alltag schon relativ genau sagen können, wer die Patienten sind, die davon profitieren werden. Das sind die Patienten, bei denen man die Diskussion, wie viel inhalatives Steroid die brauchen, und die Differenzialdiagnose in der Regel sehr gut abgewogen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Annacker, GKV-SV, danach Herr Telchow, KBV.

Herr Annacker: Ich hätte gleich drei Fragen, wenn ich darf, dann können wir sie vielleicht hintereinander abhandeln. Wir haben viel über die Dosisanpassung gesprochen. Ich nehme mit, dass eine Dosisanpassung im Sinne einer Eskalation im Anwendungsgebiet nicht

angebracht ist. Aber meine Frage, das wurde schon kurz angerissen, geht in die andere Richtung, vielleicht an die Kliniker, inwiefern hier eine Deeskalation, vor allem der ICS, angebracht ist. Es ist in den Leitlinien empfohlen, dass unter bestimmten Bedingungen zumindest versucht werden sollte, das abzusetzen. Vielleicht gleich die Frage an den pU, ob er Daten dazu oder bezüglich dieser Dosis der Deeskalation nachgereicht hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Kurucz?

Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis): Frau Kretschmer kann das Thema Deeskalation bei ICS einordnen.

Frau Kretschmer (Sanofi-Aventis): Dosisdeeskalation einschließlich eines Absetzversuchs von inhalativen Kortikosteroiden sollte gemäß den Leitlinien, wie Sie gesagt haben, unter bestimmten Voraussetzungen erfolgen, beispielsweise einer Eosinophilenzahl unter 100 Zellen pro Mikroliter oder einer zuvor unter ICS aufgetretenen Lungenentzündung. Die Eosinophilenwerte wurden in den Studien nach der Baseline-Messung an sechs weiteren Zeitpunkten erfasst. Unsere Analysen zeigen, dass lediglich 18 Patienten der Zusatznutzenpopulation die ICS-Behandlung im Studienverlauf abgebrochen haben. Darüber hinaus musste nur ein Patient die Behandlung aufgrund einer Lungenentzündung abbrechen. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass unsere Studien den klinischen Alltag realistisch abbilden und gleichzeitig eine bestmögliche Therapie für die Patienten gewährleistet war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Hat irgendeiner der Kliniker dazu etwas zu ergänzen? – Ich sehe keine Wortmeldung. Herr Annacker, dann haben Sie wieder das Wort.

Herr Annacker: Vielleicht noch ein etwas anderes Thema, aber auch in diese Richtung: Uns würde noch interessieren, ob der pharmazeutische Unternehmer Daten oder Informationen dazu hat, inwiefern auch die Inhalationstechnik leitliniengerecht optimiert wurde. Das mag zwar etwas abwegig klingen, ist aber in den Leitlinien doch recht prominent adressiert, und hier ist fast alles, was eingenommen wird, inhalativ. Insofern halten wir das für wichtig, und daher wäre die Frage, ob es Informationen dazu gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Bergmann, Sie haben sich gemeldet, und dann wieder Frau Kurucz.

Herr Prof. Dr. Bergmann (Arzt für Atemwegs- und Lungenkrankheiten, Innere Medizin, Allergologie): Zur ersten Frage möchte ich sagen, dass wir in der Charité Auslassversuche außerordentlich lieben. Wenn wir eine Substanz geben und nicht sicher sind, ob sie überhaupt benötigt wird, dann lassen wir die Substanz weg. Das haben wir damals bei dem Theophyllin gelernt, das machen wir heute auch bei den inhalativen Steroiden. Wenn das nichts bringt, dann lassen wir sie über mindestens eine Woche weg und schauen, ob irgendwas passiert.

Zur letzten Frage des Wissens um die richtige Inhalation: Die ist bei COPD-Patienten noch wichtiger als bei Asthma-Patienten. Deshalb ist es Pflicht, die Medikamente mitzubringen und zu prüfen. Das machen Schwestern, die sind inzwischen sehr versiert. Das können Sie sich einmal anschauen. Das wird tatsächlich gemacht. Es ist ein ganz wichtiger Punkt. Jeder Dritte macht es am Anfang falsch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kurucz.

Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis): Frau Kretschmer geht noch einmal auf das Thema ein, das wir gerade zu den Inhalatoren besprochen haben.

Frau Kretschmer (Sanofi-Aventis): Dazu möchten wir betonen, dass die Patienten ihre Hintergrundtherapie in den Studien bereits mindestens zwei Monate vor Studienbeginn in konstanter Dosierung einnehmen sollten, wodurch sichergestellt wurde, dass sie mit der Anwendung der Therapie routiniert und vertraut waren. Zudem wurde, wie erwähnt, die

Compliance der Patienten sorgfältig dokumentiert und lag in beiden Behandlungsgruppen auf einem hohen Niveau von über 90 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Geßner.

Herr PD Dr. Geßner (Pneumologische Praxis, Leipzig): Bezüglich der Inhalationsschulung ist das eines unserer Hauptthemen, die wir im Alltag haben, wobei ich aus Studienerfahrungen sagen kann, dass das vor allem in den Studien ein Thema ist, das besonders adressiert ist und von den Patienten sehr gut umgesetzt wird, weil wir die Patienten regelhaft sehr häufig sehen und das immer wieder überprüfen. Die richtige Inhalatornutzung ist vor allem im Praxisalltag von Patienten, die seltener kommen, ein größeres Thema und dort eher schwieriger zu adressieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Geßner. Ich schaue einmal in die Richtung von Herrn Annacker.

Herr Annacker: Die Fragen sind alle beantwortet. Ich habe noch eine letzte Frage, wenn ich darf, um das Ganze einordnen zu können. Da geht es um die beiden Studien. Da waren auch Personen mit einer FEV1 < 50 Prozent vom Soll enthalten. Uns würde interessieren, aus welchen Gründen diese in der Nutzenbewertung bzw. im Dossier nicht berücksichtigt wurden. Das brauchen wir zur generellen Einordnung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kurucz.

Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis): Auch diese Frage wird Frau Kretschmer beantworten können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Kretschmer.

Frau Kretschmer (Sanofi-Aventis): Im Dossier wurde ein konservativer Ansatz gewählt, bei dem die Teilpopulation ... (akustisch unverständlich) wurde. Dieser Ansatz führt vermutlich zu einer Überschätzung des Anteils der Patienten, die für eine Roflumilast-Behandlung infrage kommen. Die schlechte Verträglichkeit von Roflumilast, verbunden mit hohen Abbruchraten, macht diese Therapie im klinischen Alltag zu einer nachrangigen Option. Wir wollten hier dennoch eine methodisch saubere Weise haben, die Patienten zu identifizieren, die auf jeden Fall nicht für Roflumilast geeignet sind und somit methodisch die zVT umsetzen. Das haben wir mit unserer Zusatznutzenpopulation getan, die alle einen FEV1-Wert von größer 50 Prozent vom Soll aufwiesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Annacker, Frage beantwortet?

Herr Annacker: Mehr oder weniger, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Telchow, KBV, bitte.

Herr Telchow: Mich würde das Vorgehen zur Eosinophilen-Messung interessieren. Da ist vom pU in der Streaming-Phase mehrfach gemessen worden, und das IQWiG hat kritisiert, dass der Wert bei Baseline nur bei 63 Prozent, glaube ich, der Patienten erhöht war. Frage an die Kliniker: Wie würden Sie in der Praxis vorgehen, wenn Sie eine Eosinophilen-Messung machen bzw. welche Therapieentscheidungen würden Sie daran knüpfen? Ist dieser Wert verlässlich? Ist er dauerhaft erhöht? Wie sieht das in der Praxis aus? Das wäre meine erste Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte von den Klinikern? – Herr Professor Bergmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Bergmann (Arzt für Atemwegs- und Lungenkrankheiten, Innere Medizin, Allergologie): Vielen Dank für die Frage. Wenn Sie einmal eine erhöhte Eosinophilenzahl, sagen wir 350, 400, 500 pro Mikroliter haben, ist es ein Patient, der in der Regel auch bei erneuten Messungen erhöhte Zahlen hat; es sei denn, dass er orale Steroide oder inhalative Steroide in sehr hohen Dosen genommen hat. Auch dann reduzieren Sie. Wenn wir nicht sicher sind, welche Eosinophilenzahlen er hat, und er hat eine orale Steroid-Dosis von

vielleicht 3 oder 5 oder 10 mg, dann erbitten wir von ihm, dass er 24 bis 48 Stunden lang das OCS total sein lässt, messen nach 24 bis 48 Stunden noch einmal und haben dann diejenige Zahl, die er ohne Einfluss der oralen Steroide im Blut hat. Das ist eine inzwischen praxistaugliche Methode, die sehr gut dokumentiert ist und in der man sehr gut und präzise die Eosinophilenzahlen messen kann. Die Variationen in der Serie oder von Tag zu Tag liegen unterhalb von 10 Prozent, bei der Eosinophilen-Messung etwa bei 5, 6, 7 Prozent, vergleichbar mit anderen Laborwerten auch, die man gut verwerten kann. Wir haben früher noch im Sputum gemessen, das haben wir an der Charité sein lassen, wie auch andere Kliniken insgesamt, weil sie keine wirklichen Vorteile mehr bringt. Die nächste Frage ist, in welchem Verhältnis die Zahl der Eosinophilen im Blut zum sogenannten Eosinophilen-kationischen Protein steht. Auch das haben wir früher verglichen. Das bringt auch keine Vorteile, sodass wir weiter bei der Eosinophilenzahl im Blut pro Mikroliter geblieben sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bergmann. – Jetzt habe ich Ergänzungen dazu von Frau Kurucz, dann eine Nachfrage von Frau Bickel und dann würde ich wieder an Herrn Telchow zurückgeben. Bitte schön, Frau Kurucz.

Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis): Frau Gebhard wird das Thema Eosinophilen-Messung noch einmal aufgreifen, und Frau Wolff würde mit einem Kommentar zu einer Subgruppenanalyse anschließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Frau Gebhard (Sanofi-Aventis): Ich möchte gerne noch einmal darauf eingehen, dass jeder Patient, der in die Studie eingeschlossen wurde, im Verlauf der Screening-Phase einen Wert von mindestens 300 Zellen pro Mikroliter aufweisen musste. Es wurde schon auf die Variabilität der Eosinophilen-Werte eingegangen. Das bedeutet aber auch, alle Patienten, die bei Baseline einen Wert unter 300 aufwiesen, hatten auf jeden Fall mindestens einmal das Signal eines Wertes von 300 Zellen pro Mikroliter. Das wurde vorher auch schon genannt. Das ist definitiv ein Hinweis darauf, dass diese Patienten von Dupilumab profitieren. Wir haben dazu eine Subgruppenanalyse, für die ich an meine Kollegin, Frau Wolff, übergeben würde, die Ihnen das genauer erläutern kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Frau Wolff (Sanofi-Aventis): Wir haben als Reaktion auf die Nutzenbewertung eine Subgruppe definiert und diese Subgruppenanalyse im Rahmen unserer Stellungnahme nachgereicht. Wir haben zu den Eos-Werten zu Baseline-Subgruppen gebildet und dafür den Cut-Off-Wert von 300 Zellen pro Mikroliter herangezogen. Wir haben alle Endpunkte betrachtet und konnten dort in Bezug auf unsere Metaanalyse und auch auf Einzelstudienoberfläche keine endpunktübergreifende Effektmodifikation erkennen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel hat eine Nachfrage, danach wieder Herr Telchow.

Frau Bickel: Mir geht es noch einmal um die Bestimmung in der Praxis. Wenn ich Sie, Herr Professor Bergmann, gerade richtig verstanden habe, dann sehen Sie, wenn Sie einmal dieses Signal des Überschreitens von größer 300 bekommen, schon eine Indikation zu einer Eskalation, in dem Fall mit Dupilumab. Habe ich das richtig verstanden?

Hier war es so: Sie haben in dieser Studie in der Screeningphase einmal dieses Signal bekommen. Das kann aber zu einem anderen Zeitpunkt noch darunter gelegen haben. Aber wie therapieren Sie? Wie häufig messen Sie das? Bei der OCS-Gabe ist es die umgekehrte Situation. Es geht eher darum: Würde man, wenn man einmal diesen 300-er Wert überschreitet, mit der Therapie beginnen? Oder messen Sie dann noch einmal, um das zu bestätigen und noch einmal, um es noch mal zu bestätigen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bergmann.

Herr Prof. Dr. Bergmann (Arzt für Atemwegs- und Lungenkrankheiten, Innere Medizin, Allergologie): Bei jemanden, von dem wir nur den einen Wert haben, kann ich Ihnen mit Sicherheit sagen, dass wir sagen würden, wir messen noch einmal. Sie kommen in 14 Tagen, drei Wochen wieder. Wir schauen uns das noch einmal an. Mit meiner Aussage wollte ich nur sagen, dass in der Regel Personen, die einmal einen hohen Eosinophilen-Wert haben – Ausnahmen gibt es immer –, in der Regel dann solche Eosinophiliker sind, um es einmal so zu sagen, auch wenn sie zwischendurch einmal einen niedrigen Wert haben, der vielleicht nur 150 oder 140 ist. So wollte ich es sagen. Aber Sie werden den Eosinophilenwert immer noch einmal im Differenzialblutbild bestimmen. Das kostet fast nichts, und das haben Sie innerhalb von 24 Stunden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Neurohr dazu.

Herr Prof. Dr. Neurohr (DGP): Von den Studienlagen wissen wir mittlerweile, dass die Eosinophilenzahl relativ stabil ist, wenn keine Steroide gegeben werden, auch über den Jahresverlauf. Das ist das eine. Im klinischen Alltag verlässt man sich in der Regel meist nicht auf eine Messung, auch von der Indikationsstellung. Bis die Therapie gestartet wird, wird es in der Regel aus verschiedenen Gründen gut dokumentiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Telchow, bitte.

Herr Telchow: Die andere Frage geht in Richtung der Dokumentation bzw. Durchführung der Erhaltungstherapie. Zum ICS haben wir gehört, dass es eher Verzweiflungstaten sind, das zu erhöhen. Wie ist es bei den Einsätzen LABA und LAMA? Vom IQWiG war kritisiert worden, dass das nicht ausreichend dokumentiert ist. Gibt es einen sinnvollen klinischen Ansatz, um vielleicht von dem einen auf den anderen zu wechseln? Oder gibt es irgendwelche Eskalationsvarianten, die Sie in der Praxis in irgendeiner Weise machen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Neurohr, Herr Professor Bergmann und Herr Dr. Geßner.

Herr Prof. Dr. Neurohr (DGP): Im klinischen Alltag sind Sie bezüglich der Dosis, weil wir versuchen, in der Regel eine Fixdosis-Triple-Therapie zu machen, wie es von den Guidelines empfohlen wird, weil da die Compliance besser ist, limitiert, weil Sie bei diesen COPD-Patienten in der Regel zum Beispiel nicht auf die höhere Asthma-Dosis zugreifen. Dass Devices gewechselt werden, ist so, wie es Herr Professor Bergmann dargestellt hat, und das ist wahrscheinlich in der Klinik, in der Niederlassung noch viel ausgeprägter, dass das immer wieder überprüft und auch getestet wird, ob der Patient oder die Patientin wirklich zum Device passt. Das ist eigentlich klinische Praxis, bevor solche Entscheidungen wie zum Beispiel Biologikatherapie oder andere Maßnahmen, Lungenvolumenreduktion oder so getroffen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Bergmann.

Herr Prof. Dr. Bergmann (Arzt für Atemwegs- und Lungenkrankheiten, Innere Medizin, Allergologie): Das kann ich kurz machen: Tatsächlich ist es so, dass es keinen Zweck hat zu sagen, nehmen Sie erst einmal die doppelte Dosis, sondern wir sagen, versuchen wir ein anderes Device, machen wir einen Spacer vor, wenn der Spacer nicht reicht, gehen wir dann lieber auf ein Inhalationsgerät. Bei den Inhalationsgeräten gibt es verschiedene Qualitätsgrößen, muss ich sagen. Es liegt nicht in der Menge der Dosis, sondern in der Art und Weise der Applikation und der Versuche, die Deposition zu steigern, würde ich sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Geßner.

Herr PD Dr. Geßner (Pneumologische Praxis, Leipzig): Ich habe dem nichts hinzuzufügen. Es ist alles gesagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. Dann frage ich Herr Telchow: Weitere Frage?

Herr Telchow: Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Preukschat vom IQWiG, bitte.

Frau Preukschat: Ich habe auf meine Frage von vorhin, ob vonseiten der Kliniker Erstaunen über die doch teils hohen ICS-Dosen in diesen beiden Studien besteht, mitgenommen, dass das aus ihrer Sicht ein Ausdruck der Verzweiflung war. Dennoch überrascht mich weiterhin der doch große Anteil der Patienten, die zum Beispiel auf diesen 1.000 Mikrogramm Fluticasonpropionat waren, aber das werden wir jetzt erst einmal so hinnehmen.

Mit Blick auf ein mögliches Addendum habe ich weitere Fragen an den Hersteller zu fehlenden Daten bzw. Auswertungen. Ich würde Sie bitten, uns Auswertungen zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nachzuliefern, die sowohl das PT COPD und chronische Bronchitis als auch die Exazerbation ausschließen. Das war Punkt 1.

Punkt 2: Ich bitte darum, uns Subgruppenanalysen für das Merkmal Territory nachzuliefern. Das war ein präspezifiziertes Merkmal. Analysen dazu liegen in Modul 4 nicht vor, werden aber in einem aktuellen Lancet-Kommentar von Herrn Virchow genannt, der hinsichtlich der Frage, wie sicher wir uns eigentlich sind, ob das Asthma- oder COPD-Patienten sind, sehr interessant ist. Darüber hinaus habe ich die Bitte: Sie haben uns in der Stellungnahme eine Responderanalyse mit dem 15-Prozent-Kriterium für den SGRQ nachgereicht. Für die EQ-5D VAS lag diese schon im Modul 4 vor. Für den E-RS und den EXACT haben wir weiterhin nur die stetigen Daten. Aus unserer Sicht wäre es schön, wenn das einheitlich wäre. Bei uns entsteht dann leider immer der Eindruck eines ergebnisgesteuerten Einreichens der Responderanalysen, was wir eigentlich ungern jemandem vorwerfen wollen würden.

Eine letzte Frage: Zum Studienende von NOTUS – das war im Mai 2024 – liegen anscheinend auch mit der Stellungnahme immer noch keine Daten vor. Wann sind diese zu erwarten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Frau Kurucz, ich würde darum bitten, ob Sie das abhaken können, was Frau Preukschat erbeten hat, und dann die letzte Frage beantworten.

Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis): Wir prüfen, auf welche Daten wir noch Zugriff haben und was wir Ihnen noch liefern können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bis Freitag.

Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis): Das wäre dann bis Freitag. Zum Studienende NOTUS hat Frau Wolff konkrete Informationen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Frau Wolff.

Frau Wolff (Sanofi-Aventis): Aktuell liegen uns die Studiendaten nicht vor. Wir gehen davon aus, dass sie im nächsten Jahr verfügbar sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe keine Fragen mehr. Dann gebe ich Ihnen die Möglichkeit zum letzten Wort. Wer macht das? Wieder Frau Kurucz?

Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis): Ich übernehme das. Sehr geehrter Herr Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für diese sehr interessante und, wie ich finde, aufschlussreiche Diskussion. Wie wir besprochen haben, handelt es sich bei der COPD um eine lebensbedrohliche, unheilbare Erkrankung. Ein bedeutender Anteil der Patienten erleidet trotz einer intensiven Behandlung mit LABA, LAMA und ICS, sofern angebracht, weiterhin Exazerbationen. Mit Dupilumab als Add-on-Therapie werden die belastende und lebensbedrohliche Symptomatik gemindert und der therapeutische Bedarf von COPD-Patienten mit erhöhten Eosinophilenwerten adressiert. Unserer Auffassung nach zeigt die Diskussion der vergangenen Stunden, dass die vorgelegte Evidenz nicht nur für die Nutzenbewertung geeignet ist, sondern auch die Ableitung eines Zusatznutzens von

beträchtlichem Ausmaß in der betreffenden Population ermöglichen. Vielen Dank für die Diskussion und Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team, an alle klinischen Sachverständigen und Vertreter der AkdÄ. Wir werden das zu diskutieren haben. Wir bekommen von Ihnen bitte die Dinge, die Sie uns bis Freitag noch liefern können. Das ist in Ihrem eigenen Interesse. Frau Preukschat hat angesprochen, dass es möglicherweise für ein Addendum relevant ist, wenn noch was nachgelegt würde. Damit beenden wir diese Anhörung. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 13:27 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-319 Dupilumab

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Dupilumab zur Behandlung der COPD

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie, Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von neuen Arzneimitteln nach § 35a SGB V

- Fluticasonfuroat/Vilanterol (Beschluss vom 20.03.2014)
- Indacaterol/Glycopyrronium (Beschluss vom 08.05.2014)
- Olodaterol (Beschluss vom 17.07.2014)
- Tiotropium/ Olodaterol (Beschluss vom 04.02.2016)
- Umeclidinium/Vilanterol (Beschluss vom 08.01.2015)
- Aclidiniumbromid/Formoterol (Beschluss vom 16.07.2015)
- Aclidiniumbromid (erneute Nutzenbewertung, Beschluss vom 07.04.2016)
- Umeclidinium (Beschluss vom 21.07.2016)
- Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (Beschluss vom 16.08.2018; neues Anwendungsgebiet Beschluss 02.05.2019)

IQWiG Abschlussbericht

- Tiotropiumbromid (IQWiG Bericht A05-18 vom 26.06.2012)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen

Siehe systematische Literaturrecherche

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

**Dupilumab
zur Behandlung der COPD**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dupilumab	<u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> Dupilumab ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung mit Typ-2-Inflammation, die trotz Dreifach- oder Zweifach-Therapie, sofern inhalative Kortikosteroide kontraindiziert sind, nicht ausreichend kontrolliert ist.
SAMA: Anticholinergika, kurzwirksam	
Ipratropiumbromid R03BB01 generisch	Ipratropiumbromid wird zur Therapie von reversiblen Bronchospasmen in Zusammenhang mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) eingesetzt. Stand FI Ipratropium Teva: 09/2014
LAMA: Anticholinergika, langwirksame	
Tiotropiumbromid R03BB04 Spiriva Respimat	Tiotropium ist indiziert als dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator zur Befreiung von Symptomen bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). Stand FI: 10/2018
Aclidiniumbromid R03BB05 Bretaris/Eklira Genuair	Bretaris Genuair bzw. Eklira Genuair werden als bronchodilatatorische Dauertherapie zur Befreiung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet. Stand FI: 02/2018
Umeclidiniumbromid R03BB07 Incruse Ellipta	Incruse Ellipta ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt. Stand FI: 01/2019
Glycopyrroniumbromid R03BB06 Seebri Breezhaler	Seebri Breezhaler ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt. Stand FI: 07/2018
SABA: Selektive Beta2-Adrenozeptor-Agonisten, kurzwirksame	

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Beispielhaft Salbutamol R03AC02 generisch	Symptomatische Behandlung von Erkrankungen mit reversibler Atemwegsobstruktion, wie z. B. Asthma bronchiale oder chronisch obstruktive bronchiale Erkrankung (COPD) mit reversibler Komponente. <i>Hinweis: Eine längerfristige Behandlung soll symptomorientiert und nur in Verbindung mit einer entzündungshemmenden Dauertherapie erfolgen.</i> <i>Stand FI (Sultanol Inhalationslösung): 10/2014</i>
--	--

LABA: Selektive Beta2-Adrenozeptor Agonisten, langwirksame

Salmeterol R03AC12 generisch	Zur Langzeitbehandlung von Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen), wie z. B. Asthma bronchiale (anfallsweise auftretende Atemnot durch Atemwegsverkrampfung, insbesondere nächtliches Asthma), chronische Bronchitis und Blählunge (Lungenemphysem). <i>Stand FI (Serevent): 05/2018</i>
Formoterol R03AC13 generisch	Prophylaxe und Behandlung der Bronchokonstriktion bei Patienten mit reversibler oder irreversibler COPD einschließlich chronischer Bronchitis und Emphysem. <i>Stand FI (Foradil P): 07/2017</i>
Indacaterol R03AC18 Onbrez	Onbrez Breezhaler ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie der Atemwegsobstruktion bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt. <i>Stand FI: 08/2018</i>
Olodaterol R03AC19 Striverdi Respimat	Striverdi Respimat ist indiziert als Bronchodilatator zur Dauerbehandlung bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). <i>Stand FI: 10/2018</i>

Xanthine

Beispielhaft Theophyllin R03DA04 generisch	Bronchospasmolytikum/Antiasthmatikum. Behandlung und Verhütung von Atemnotzuständen aufgrund von Verengung der Atemwege (Bronchokonstriktion) bei Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale oder mittel- bis schwergradiger obstruktiver Atemwegserkrankung (z. B. chronische Bronchitis und Lungenemphysem). <i>Stand FI (Solosin): 08/2018</i> <i>Hinweis: Es wird empfohlen die Dauertherapie dieser Erkrankungen mit Theophyllin in Kombination mit anderen, die Bronchien erweiternden und entzündungshemmenden Arzneimitteln, wie z. B. lang wirksamen β-Sympathomimetika und Glukocortikoiden durchzuführen. Arzneimittel mit verzögerter Theophyllin-Freisetzung, wie Theophyllin retard ratiopharm, sind nicht zur Akutbehandlung des Status asthmaticus oder der akuten Bronchospastik bestimmt.</i>
---	---

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Phosphodiesterase-4-Inhibitoren

Roflumilast, oral R03DX07 Daxas	Daxas ist indiziert zur Dauertherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerer COPD (chronisch-obstruktive pulmonale Erkrankung, FEV ₁ nach Anwendung eines Bronchodilatators weniger als 50% vom Soll) und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit, begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie. <i>Stand FI: 04/2018</i>
---------------------------------------	--

Glucokortikosteroide

Glucokortikosteroide, inhalativ

Beispielhaft Beclometason R03BA01 generisch	Zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist, wie z. B. bei Asthma bronchiale oder chronisch obstruktive Bronchitis. <i>Stand FI (Beclometason-ratiopharm): 03/2017</i> <i>Hinweis: nicht zur Behandlung von plötzlich auftretenden Atemnotanfällen (akuter Asthmaanfall oder Status asthmaticus) geeignet.</i>
--	--

Glucokortikosteroide, oral

Beispielhaft Prednisolon H02AB06 generisch	Pneumologie: akute Exazerbation einer COPD, empfohlene Therapiedauer bis zu 10 Tagen. <i>Stand FI (Decortin H): 09/2017</i>
---	--

Kombinationen: Selektiver Beta2-Adrenozeptor-Agonist + Anticholinergikum

Salbutamol + Ipratropiumbromid R03AK04 generisch	Zur Behandlung von Bronchospasmen bei Patienten, die an chronisch obstruktiver Lungenkrankheit (COPD) leiden und eine regelmäßige Behandlung mit Ipratropiumbromid und Salbutamol benötigen. <i>Stand FI (Ipramol Teva Steri-Neb): 11/2017</i>
Fenoterol + Ipratropiumbromid R03AK03 generisch	indiziert zur Vorbeugung und Behandlung von Bronchospasmen bei Asthma und chronischer obstruktiver Atemwegserkrankung (COPD). Eine begleitende entzündungshemmende Behandlung sollte stets in Betracht gezogen werden. <i>Stand FI (Berodual Respimat): 06/2016</i>
Indacaterol + Glycopyrroniumbromid	Ultibro Breezhaler ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

R03AL04 Ultibro Breezhaler	<i>Stand FI: 05/2019</i>
Vilanterol + Umeclidiniumbromid R03AL03 ANORO	ANORO ist für die bronchialerweiternde Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angezeigt. <i>Stand FI: 01/2019</i>
Formoterol + Aclidiniumbromid R03AL05 Brimica Genuar	Brimica Genuar ist indiziert als bronchodilatatorische Erhaltungstherapie zur Linderung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). <i>Stand FI: 08/2019</i>
Tiotropium/ Olodaterol R03AL06 Spiolto Respimat	Spiolto Respimat ist indiziert als Bronchodilatator zur Dauerbehandlung, um bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) die Symptome zu lindern. <i>Stand FI: 12/2018</i>
Kombinationen: Selektiver Beta2-Adrenozeptor-Agonist + Glucokortikosteroid	
Salmeterol + Fluticason R03AK06 generisch	ist angezeigt für die symptomatische Behandlung von Patienten mit COPD mit einem FEV1 < 60 % des Normwertes (vor Anwendung eines Bronchodilatators) und wiederholt aufgetretenen Exazerbationen in der Vorgeschichte, die trotz regelmäßiger bronchienerweiternder Therapie signifikante Symptome aufweisen. <i>Stand FI (Aerivio Spiromax): 05/2017</i>
Formoterol + Budesonid R03AK07 Symbicort	Symbicort Turbohaler ist angezeigt zur symptomatischen Behandlung von COPD, die ein forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen (FEV1) < 70 % des Normwertes (nach Bronchodilatation) und Exazerbationen in der Vorgeschichte aufweisen, trotz einer regelmäßigen Behandlung mit Bronchodilatoren. <i>Stand FI: 09/2018</i>
Vilanterol + Fluticasonfuroat R03AK10 Relvar Ellipta	Relvar Ellipta ist angezeigt für die symptomatische Behandlung von Erwachsenen mit COPD mit einem FEV ₁ <70% des Normwertes (nach Anwendung eines Bronchodilatators), die trotz regelmäßiger bronchodilatatorischer Therapie Exazerbationen in der Vorgeschichte aufweisen. <i>Stand FI: 12/2018</i>

Kombinationen: Selektiver Beta2-Adrenozeptor-Agonist + Glucokortikosteroid + Anticholinergikum

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Beclometason / Formoterol / Glycopyrronium R03AL09 Trimbow	Trimbow ist angezeigt zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamem Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind. <i>Stand FI: 01/2019</i> <i>Anwendungsbeschränkungen: Das Arzneimittel ist nicht angezeigt zur Behandlung akuter Episoden von Bronchospasmen oder akuter Exazerbationen bei COPD (d. h. als Notfallmedikation).</i>
Umeclidinium/ Vilanterol/ Fluticason R03AL08 Trelegy Ellipta	Trelegy Ellipta ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind. <i>Stand FI: 10/2018</i>

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-319 (Dupilumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 20. Dezember 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews.....	12
3.3 Leitlinien.....	27
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	72
Referenzen.....	74

Abkürzungsverzeichnis

AECOPD	Acute exacerbation of COPD
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BDP	Bedometasone dipropionate
BUD	Budesonid
CAT	COPD Assessment Test
CHF	Congestive Heart Failure
CVD	Cardiovascular Disease
CNS	Zentrales Nervensystem
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
ECRI	ECRI Guidelines Trust
FDC	Fixed dose combination
FEV1/FEVD	Forced expiratory volume in one second
FF	Fluticasone furoate
FOR	Formoterol
FP	Fluticasone propionate
FVC	Forced Vital Capacity
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDG	Guideline development group
GIN	Guidelines International Network
GLY/GB	Glycopyrronium
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health-related Quality of Life
ICS	Inhaled Corticosteroide
IND	Indacaterol
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LABA	Long-acting beta-agonist
LAMA	Long-acting muscarinic antagonists
LoE	Level of Evidence
LTOT	Long term oxygen therapy
MACE	Major adverse cardiovascular events

MCID	Minimal clinically important difference
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Meta-analysis
NNT	Number needed to treat
OLO	Olodaterol
OR	Odds Ratio
PDE4	Phosphodiesterase-4 (inhibitor)
PEF	Peak expiratory flow
QoL	Quality of Life
RCT	Randomised controlled trial
RR	Relatives Risiko
SABA	Short-acting beta 2 agonist
SAE	Serious adverse events
SAL	Salmeterol
SAMA	Short-acting muscarinic antagonists
SGRQ	St George's Respiratory Questionnaire
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SR	Systematic Review
SUCRA	Surface under the cumulative ranking curve
TDI	Transitional Dyspnoea Index
TIO	Tiotropium
TRIP	Turn Research into Practice Database
UMEC	Umeclidinium
VA/DoD	Veterans Affairs/Department of Defense
VI	Vilanterol
VIL	Vilanterol trifenate
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Unkontrollierte chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Hinweis zur Synopse: Vorliegend wird auch Evidenz zu Patientinnen und Patienten mit kontrollierter COPD dargestellt.

Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation chronisch obstruktive Lungenerkrankung durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 18.05.2022 durchgeführt, die folgende am 23.11.2023. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse dargestellt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 2584 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf wurden insgesamt 19 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Janjua S et al., 2020 [8].

Phosphodiesterase-4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease (Review)

Fragestellung

To evaluate the efficacy and safety of oral PDE₄ inhibitors for management of stable COPD.

Methodik

Population:

- Adults (over 18 years of age) with COPD

Intervention /Komparator:

- orally administered PDE₄ inhibitor (roflumilast, cilomilast, tetomilast) vs placebo.
- concomitant therapy: inhaled or oral corticosteroids, inhaled long-acting beta₂-agonists, or anticholinergics, or both

Endpunkte:

- Primary outcomes
 - Changes in lung function from baseline including forced expiratory volume in one second (FEV₁), forced vital capacity (FVC), or peak expiratory flow (PEF)
 - Quality of life (e.g. total score on St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ))
- Secondary outcomes
 - Incidence of COPD exacerbations
 - Symptoms (breathlessness on Borg and other scales and Shortness of Breath Questionnaire; composite measures (summary symptom score))
 - Exercise tolerance (six-minute walk test)
 - Adverse events (number of participants experiencing one or more adverse event, e.g. gastrointestinal, central nervous system (CNS), and cardiovascular adverse events; change in weight; withdrawal rates)
 - Serious adverse events
 - Mortality

Recherche/Suchzeitraum:

The previously published version included searches up to October 2016. We updated the search for this version from 2016 to 9 March 2020.

Monthly searches of the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), in the Cochrane Library, through the Cochrane Register of Studies Online, PsycINFO Ovid, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) EBSCO, Allied and Complementary Medicine Database (AMED) EBSCO

Weekly searches of MEDLINE Ovid, Embase Ovid

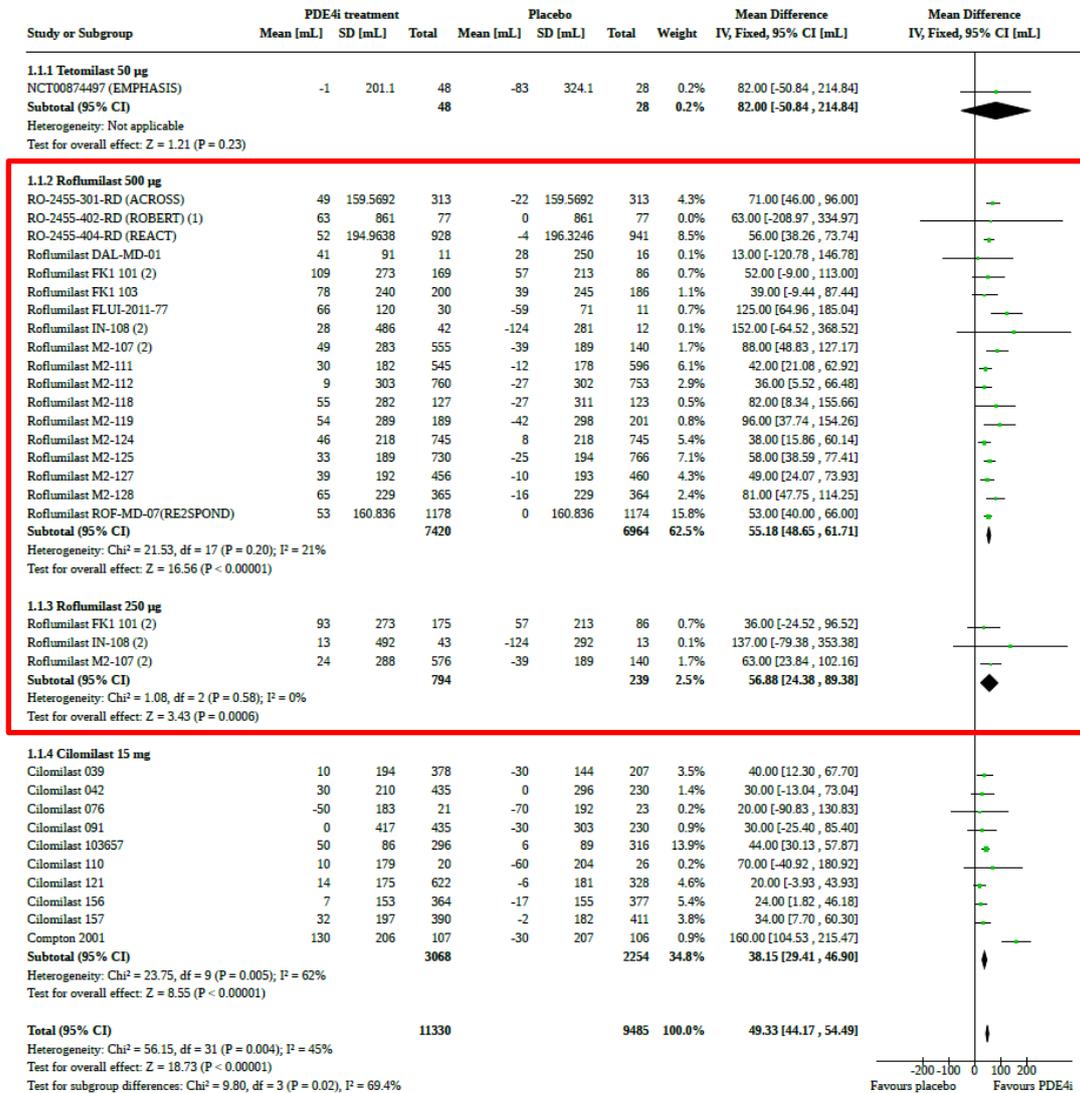
Qualitätsbewertung der Studien:

Two review authors (SJ, RF) independently assessed risk of bias for each study using the criteria outlined in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

Ergebnisse

We included 32 studies in the main analysis (participants = 20,815). Eighteen studies compared roflumilast 500 Gg with placebo, three studies compared roflumilast 250 Gg with placebo [...].

Figure 3. Forest plot of comparison: 1 PDE₄ inhibitor versus placebo (2020 update), outcome: 1.1 FEV₁ (by drug) [mL].

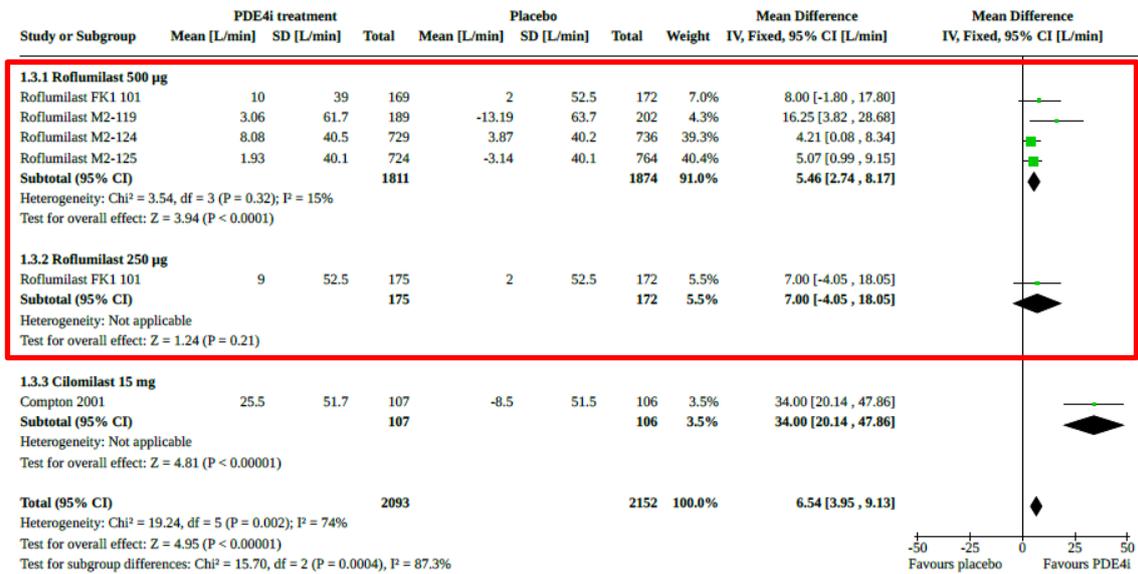


Footnotes

- (1) Units converted from L to mL, standard deviations obtained by imputing participant number in each group in the calculator from GIV analysis. Mean differences for each treatment group were not available
- (2) The participant number in the placebo group was halved to avoid double counting

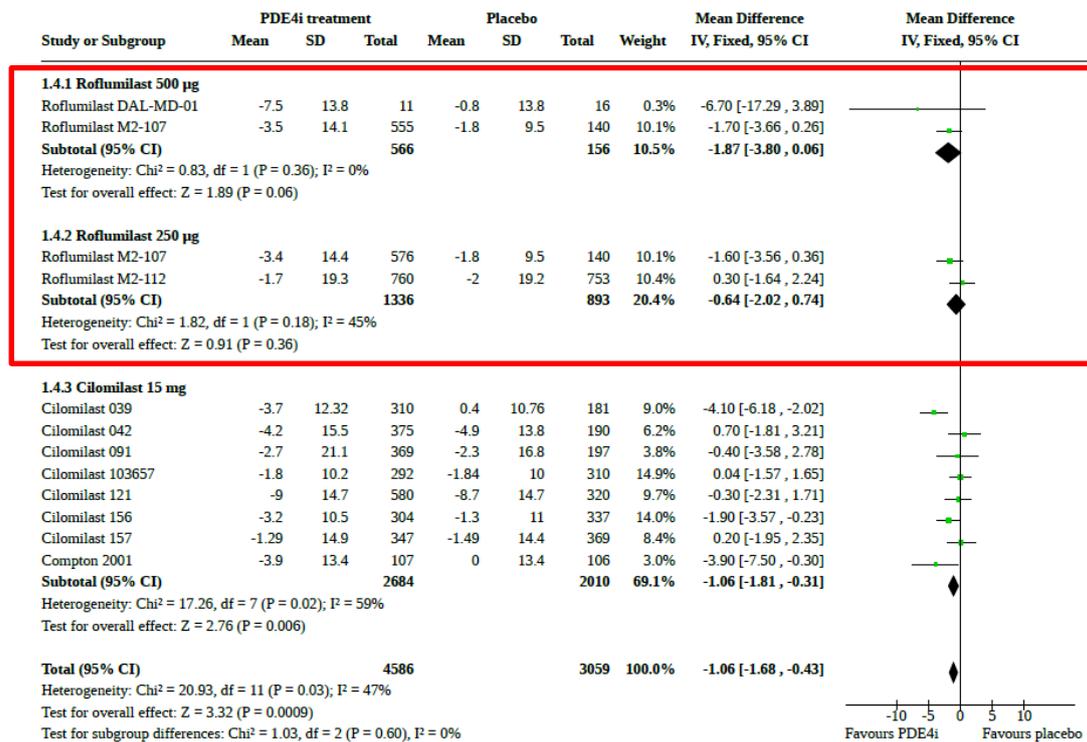
Change in PEF from baseline

Analysis 1.3. Comparison 1: PDE₄ inhibitor versus placebo (2020 update), Outcome 3: PEF



Change in quality of life (SGRQ)

Figure 5. Forest plot of comparison: 1 PDE₄ inhibitor versus placebo (2020 update), outcome: 1.4 SGRQ total score.

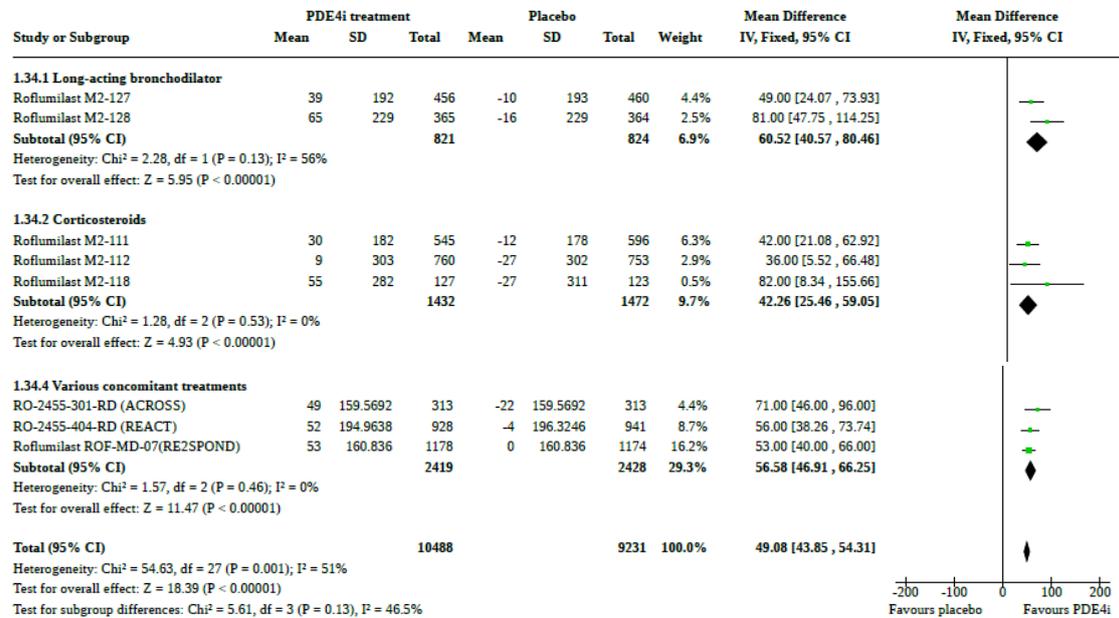


Subgroup analysis: concomitant therapies – FEV₁

With respect to PDE₄ inhibitor use with concomitant therapies (Analysis 1.34), the largest increases in FEV₁ were seen in two trials where participants were taking regular, long-acting bronchodilators: in one trial, salmeterol (Roflumilast M2-127), and in the other, tiotropium (Roflumilast M2-128) (MD 60.52 mL, 95% CI 40.57 to 80.46). The next largest improvements were seen in trials for which all concomitant medications (including long-acting bronchodilators if previously received) were continued (RO-2455-301-RD (ACROSS); RO-2455-404-RD (REACT); Roflumilast ROF-MD-07(RE2SPOND) (MD 56.58 mL, 95% CI 46.91 to 66.25) (Analysis 1.34). A similar improvement in FEV₁ was seen when participants were

taking corticosteroids (MD 42.26 mL, 95% CI 25.46 to 59.05) (Analysis 1.34). Improvements in FEV₁ were also noted in trials where only a PDE₄ inhibitor was taken (apart from shortacting beta₂ agonists) (MD 44.80 mL, 95% CI 37.69 to 51.91) (test for subgroup differences: Chi = 5.61, df = 3 (P = 0.13))

**Analysis 1.34. Comparison 1: PDE₄ inhibitor versus placebo
(2020 update), Outcome 34: FEV₁ (additional medication)**



Anmerkung/Fazit der Autoren

Lung function: Based on data from 32 trials (low-certainty evidence), we found that both roflumilast and cilomilast led to greater improvements in lung function from baseline, as measured by forced expiratory volume in one second (FEV₁), forced vital capacity (FVC), or peak expiratory flow rate (PEF), compared with placebo. Furthermore, improvement in lung function was seen regardless of the severity of the disease. This improvement in FEV₁ lung function occurred whether or not PDE₄ inhibitor treatment was given in addition to other COPD treatments, such as long-acting beta₂-agonists (LABAs) or anticholinergics or inhaled corticosteroids (ICSs).

Quality of life: Data show only a small improvement in quality of life as assessed by St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) total score. Quality of life had been chosen as a primary outcome because of concerns as to whether or not the adverse effects of PDE₄ inhibitors might outweigh any beneficial COPD-related events. The average change in SGRQ total score was 1.06 units (over a duration between 6 and 12 months).

Implications for practice: Phosphodiesterase-4 (PDE₄) inhibitors are oral medicines that may be taken in combination with other standard chronic obstructive pulmonary disease (COPD) treatments. Most evidence has been gathered for roflumilast at a dose of 500 µg daily and cilomilast at 15 mg twice daily. PDE₄ inhibitors join an increasing list of treatments for COPD that improve short-term lung function and reduce exacerbations, but they have not been shown to increase life expectancy. Most trials to date have been one year in duration (with the exception of one study of nearly two years' duration). In contrast to longacting bronchodilators, PDE₄ inhibitors have minimal benefit for symptoms on a day-to-day basis, or for quality of life, and are often associated with adverse effects, especially gastrointestinal effects and headaches. Roflumilast is associated with greater weight loss and increased psychiatric symptoms compared with placebo. Findings of this review provide cautious support for the use of PDE₄ inhibitors in COPD. In accordance with GOLD

2020 guidelines, PDE4 inhibitors may have a place as add-on therapy for a subgroup of people with persistent symptoms or exacerbations despite optimal COPD management (e.g. people who are not controlled on fixeddose long-acting beta2-agonist (LABA) and inhaled corticosteroid (ICS) combinations).

Kommentare zum Review

- Da zur Zeit der Erstellung der Evidenzsynopse lediglich Roflumilast zugelassen ist, beschränkt sich die Extraktion der Ergebnisse auf diesem Wirkstoff.
- Most of the roflumilast trials were funded by pharmaceutical companies including AstraZeneca and GlaxoSmithKline.

3.2 Systematische Reviews

Lai CC et al., 2022 [10]

The impact of 52-week single inhaler device triple therapy versus dual therapy on the mortality of COPD patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

The present study conducted a systematic review and meta-analysis of the previous literature to determine the effect of 52 weeks single inhaler device triple therapy compared with dual therapy (LABA/LAMA or ICS/LABA) on all-cause mortality in patients with COPD.

Methodik

Population:

- patients with COPD

Intervention:

- single inhaler device triple therapy comprised of ICS, LABA, and LAMA

Komparator:

- dual therapies comprised of either LABA/LAMA or ICS/LABA

Endpunkte:

- Primary outcome: all-cause mortality.
- Secondary outcomes: the annual rate of moderate/severe COPD exacerbations, changes in the trough FEV1 in lung function from baseline, the change in the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) from baseline, the risk of pneumonia, respiratory tract infection, adverse events, and cardiovascular events

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched for articles in the PubMed, Cochrane library, Web of Science, and Embase databases from their inception to 6 July 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs included 10,274 patients who received triple therapy and 12,395 patients who received LABA/LAMA or ICS/LABA dual therapy

Charakteristika der Population:

Table 1. Characteristics of enrolled studies.

Study	Study Site	No of Participants	Study Period	Inclusion Criteria				Inhalation Therapy		Primary Outcome	
				FEV1	Exacerbation history in previous year	Symptom scores	Excluded asthma	Others	Fixed triple		Comparator
Lipson et al., 2018 (IMPACT) [20]	37 countries	10,355	2014–2017	FEV ₁ of 50–80%	≥1 moderate/severe exacerbation if FEV ₁ < 50% or ≥2 moderate exacerbations or one severe exacerbation if FEV ₁ of 50–80%	CAT score ≥ 10	No	≥40 years; MCID: 2 point; use LABA, a LABA, or an ICS alone or in combination	FF/UME/VIL	FF/VIL or UME/VIL	Annual rate of moderate or severe COPD exacerbations
Papi et al., 2018 (TRIBUTE) [21]	187 sites in 17 countries	1532	2015–2017	FEV ₁ < 50%	≥1 moderate or severe exacerbation	CAT score ≥ 10	Yes	≥40 years; current or ex-smoker; used ICS/LABA, ICS/LAMA or LABA/LAMA for ≥2 months	BDP/FOR/GB	IND/GB	Moderate to severe COPD exacerbation rate for 52 weeks
Singh et al., 2016 (TRIOLOGY) [22]	159 sites in 14 countries	1368	2014–2016	FEV ₁ < 50%	≥1 moderate/severe exacerbation	CAT score ≥ 10	Yes	≥40 years; current or ex-smoker; used ICS/LABA, ICS/LAMA or LABA/LAMA for ≥2 months	BDP/FOR/GB	BDP/FOR	Moderate to severe COPD exacerbation rate for 52 weeks
Rabe et al., 2020 (ETHOS) [24]	740 sites in 26 countries	8509	2015–2019	FEV ₁ of 25–65%	≥1 moderate/severe exacerbation if FEV ₁ < 50% or ≥2 moderate exacerbations or one severe exacerbation if FEV ₁ ≥ 50%	CAT score ≥ 10	Yes	40 to 80 years; MCID: 2 point; receiving at least two inhaled maintenance therapies at the time of screening; a smoking history of at least 10 pack-years	BUD/FOR/GB	GB/FOR or BUD/FOR	Annual rate of moderate or severe COPD exacerbations
Lipson et al., 2017 (FULFIL)—extension population [33]	160 sites in 15 countries	430	2015–2016	FEV ₁ < 50% or 30%–80%	≥2 moderate exacerbations or ≥1 severe exacerbation if FEV ₁ ≥ 50%	CAT score ≥ 10	Yes	≥40 years; receiving daily maintenance therapy for COPD for at least 3 months	FF/UME/VIL	BUD/FOR	Lung function and health-related quality of life
NCT02536508 [34]	64 sites in US	627	2015–2017	NA	NA	NA	No	40 to 80 years, moderate to very severe COPD	BUD/FOR/GB	GB/FOR or BUD/FOR	Percent change from baseline in BMD of the lumbar spine

BDP, beclomethasone dipropionate; BMD, bone mineral density; FOR, formoterol fumarate; GB, glycopyrronium; IND, indacaterol; TIO, tiotropium; UME, umecclidinium; VIL, vilanterol; BUD, budesonide; FF, fluticasone furoate; MCID, minimum clinically important difference; COPD Assessment Test, CAT; inhaled corticosteroid, ICS; long-acting β₂-agonist, LABA; long-acting muscarinic antagonist, LAMA.

Qualität der Studien:

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	ITT analyses
Rabe, 2020	+	?	+	?	+	+	+
Lipson, 2018	+	?	+	+	+	+	+
Papi, 2018	+	?	+	+	+	+	+
Lipson, 2017	+	?	+	+	+	+	+
Singh, 2016	+	?	+	?	+	+	+
NCT02536508	+	+	+	?	+	+	?

Studienergebnisse:

Primary outcome: Mortality

- Risk of death was significantly lower in the ICS/LABA/LAMA FDC group compared to the LABA/LAMA group (RR = 0.69, 95% CI = 0.53–0.90, p = 0.007). By contrast, no significant difference in mortality was found between the ICS/LABA/LAMA FDC group and the ICS/LABA group (RR = 0.94, 95% CI = 0.72–1.24, p = 0.66)

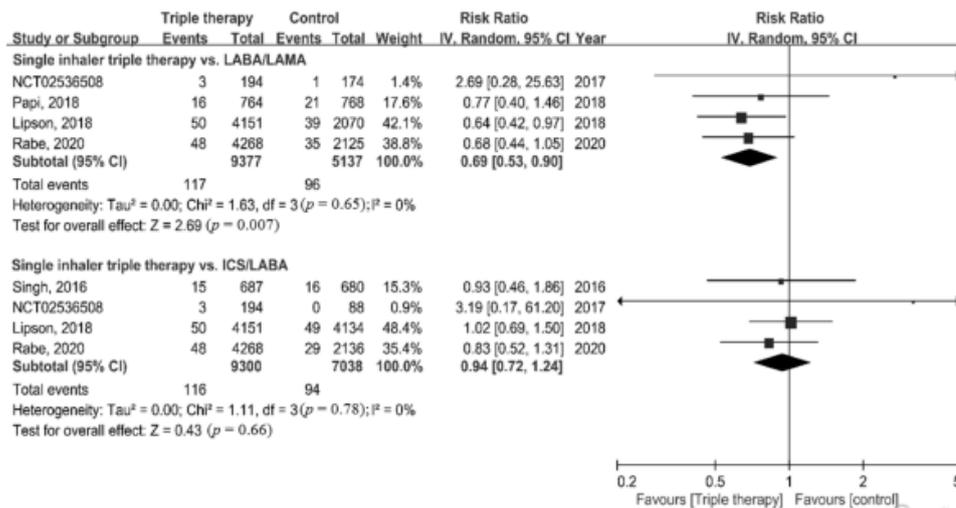


Figure 2. Forest plots for association of triple therapy with all-cause mortality.

Secondary Outcomes:

- For secondary outcomes, patients receiving ICS/LABA/LAMA FDC therapy had a significantly lower rate of moderate or severe exacerbations compared with LABA/LAMA or ICS/LABA dual therapy (RR = 0.76, 95% CI = 0.73–0.80, p < 0.001 for LABA/LAMA; RR = 0.84, 95% CI = 0.78–0.90, p < 0.001 for ICS/LABA) (Figure 3A). A significant improvement in SGRQ was observed in the single inhaler device triple therapy group compared with the dual therapy group (MD = -1.70, 95% CI = -1.72–-1.68, p < 0.001 for LABA/LAMA; MD = -1.37, 95% CI = -1.59–-1.14, p < 0.001 for ICS/LABA) (Figure 3B). ICS/LABA/LAMA FDC was associated with a significantly improved FEV1 compared with the two dual therapy groups (MD = 0.04, 95% CI = 0.01–0.07, p = 0.006 for LABA/LAMA; MD = 0.11, 95% CI = 0.06–0.15, p < 0.001 for ICS/LABA) (Figure 3C). However, high significant heterogeneity was observed in assessment of annual rate of moderate or severe exacerbations (p = 0.03, I² = 78.6%), the change in the SGRQ score (p = 0.004, I² = 88.2%), and the change in FEV1 (p = 0.02, I² = 80.9%). Regarding the risk of adverse events, the risk of pneumonia in the ICS/LABA/LAMA FDC group was higher than in the LABA/LAMA group (RR = 1.43, 95% CI = 1.21–1.68, p < 0.001). There was no difference in the risk of adverse events, serious adverse events, cardiovascular events, and respiratory tract infections between the ICS/LABA/LAMA FDC group and the dual therapy groups

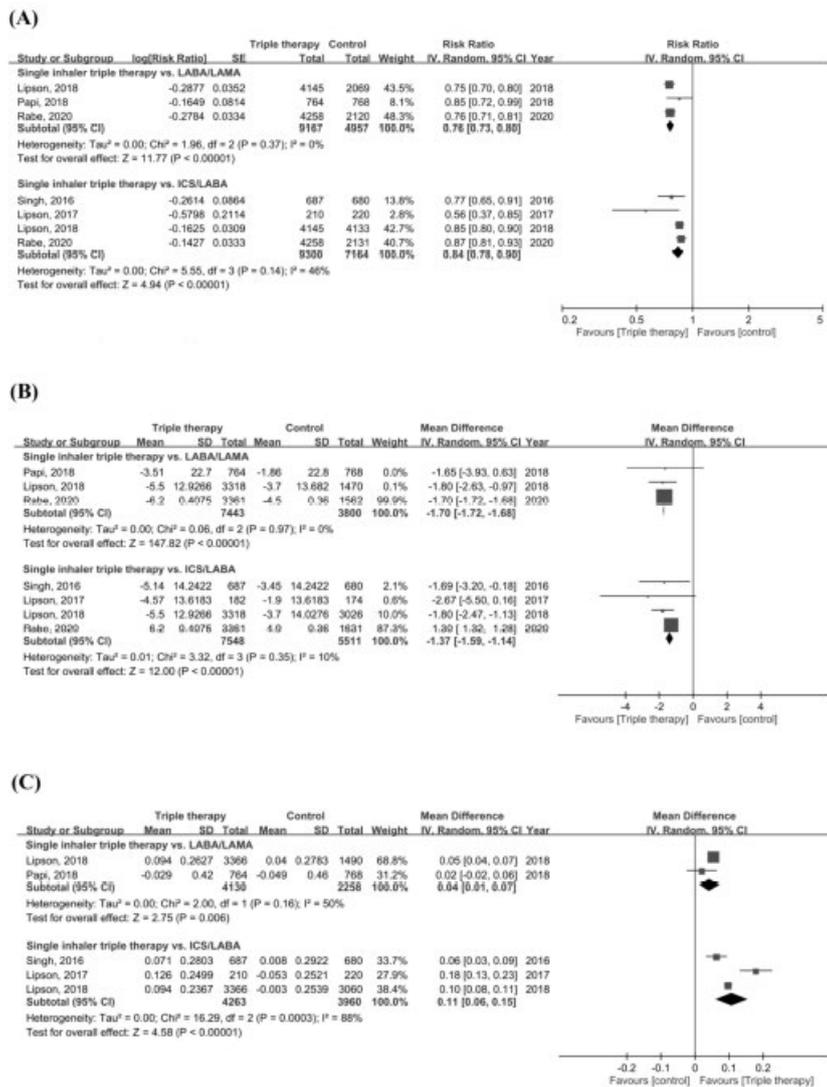


Figure 3. Forest plots for secondary outcomes. (A) Annual rate of moderate or severe COPD exacerbation, (B) change of SGRQ, and (C) change of FEV1.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This meta-analysis indicated that COPD patients with ICS/LABA/LAMA FDC single inhaler device triple therapy could reduce 31% mortality rate compared to those with LABA/LAMA dual therapy. In addition, ICS/LABA/LAMA FDC therapy can also result in 24% and 16% lower rate of moderate or severe COPD exacerbations than LABA/LAMA and ICS/LABA, respectively. Moreover, ICS/LABA/LAMA FDC therapy is also associated with better lung function and quality of life compared with LABA/LAMA or ICS/LABA dual therapy. However, more pneumonia was found in triple therapy as compared with LABA/LAMA dual therapy. Therefore, more attention should be paid to the risk pneumonia while using ICS/LABA/LAMA FDC therapy in order to obtain a better outcome in COPD moderate or severe exacerbations and mortality.

Kommentare zum Review

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor

- Koarai A et al., 2021 [9]

In the patients with symptomatic moderate and severe COPD and a history of exacerbations, triple therapy causes a higher incidence of pneumonia than LAMA/LABA, but is still a more preferable treatment due to the lower incidence of exacerbations, higher trough FEV1 and better QOL score. In these patients, triple therapy was also superior to LAMA/LABA due to the lower mortality and better dyspnea score.

- Long H et al., 2021 [12]

Our meta-analysis suggests a beneficial effect of single inhaler triple therapy in terms of mortality, frequency of moderate or severe COPD exacerbation episodes, and lung function in symptomatic COPD patients. However, ICS/LAMA/LABA FDC is associated with an increased risk of pneumonia compared to LABA/LAMA FDC.

Chen H et al., 2021 [6]

Dual bronchodilator versus inhaled corticosteroid/long-acting $\beta(2)$ -agonist in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

Therefore, we undertook this meta-analysis to systematically evaluate the efficacy and safety of dual bronchodilator and ICS/LABA in patients with COPD

Methodik

Population:

- patients aged ≥ 40 years with stable, moderate to very severe COPD according to GOLD 2019

Intervention:

- dual bronchodilator (LAMA/LABA) maintenance therapy [...]. All kinds of dual bronchodilator at their approved doses were included.

Komparator:

- any ICS/ LABA combination

Endpunkte:

- The efficacy and safety endpoints included the improvement of lung function, COPD exacerbations, symptoms, and quality of life (St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ] score). And the safety endpoints included the risk of pneumonia, adverse cardiovascular events, serious adverse events (SAEs), all-cause mortality, and withdrawals due to adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- searched Cochrane Library, PubMed, Embase, and Clinical Trials.gov (from inception until September 2020) for published randomized controlled trials (RCTs)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 14 eligible RCTs enrolled a total of 21,496 participants, of whom 9,871 received dual bronchodilator as intervention treatment and 11,625 received ICS/LABA as a control treatment

Charakteristika der Population:

Characteristics of the included RCTs.

Authors	Age (years)		No. of patients		Interventions		Duration (months)	Endpoints ¹
	DB	ICS/LABA	DB	ICS/LABA	DB (ug)	ICS/LABA (ug)		
Rabe et al. 2008 [25]	62 ± 9	62 ± 9	304	301	Tio 18 qd, F 12 bid	SFC 50/500 bid	1.5	ⓂⓃⓄⓅ
Vogelmeier et al. 2013 [8]	63.2 ± 8.2	63.4 ± 7.7	467	466	Inda/Glyco 110/50 qd	SFC 50/500 bid	6	ⓂⓃⓄⓅⓆⓇⓈⓉ
Hoshino et al. 2015 [26]	72 ± 7	69 ± 6	22	21	Tio/Inda 18/150 qd	SFC 50/250 bid	4	Ⓜ
Zhong et al. 2015 [27]	64.8 ± 7.8	65.3 ± 7.9	372	369	Inda/Glyco 110/50 qd	SFC 50/500 bid	6	ⓂⓃⓄⓅⓆⓇⓈⓉ
Donohue et al. 2015 [9]	62.5 ± 9.1	63 ± 8.9	353	353	UMEC/VI 62.5/25 qd	SFC 50/250 bid	3	ⓂⓃⓄⓅⓆⓇⓈⓉ
Donohue et al. 2015 [9]	63.2 ± 8.6	64 ± 8.5	349	348	UMEC/VI 62.5/25 qd	SFC 50/250 bid	3	ⓂⓃⓄⓅⓆⓇⓈⓉ
Singh et al. 2015 [13]	61.8 ± 8.1	61.4 ± 8.1	358	358	UMEC/VI 62.5/25 qd	SFC 50/500 bid	3	ⓂⓃⓄⓅⓆⓇⓈⓉ
Beeh et al. 2016 [14]	63.6 ± 7.6	63.6 ± 7.6	433	429	Tio/Olo 5/5 or 2.5/5 qd	SFC 50/500 or 50/250 bid	1.5	ⓂⓃⓄⓅⓆⓇⓈⓉ
Vogelmeier et al. 2016 [28]	63.5 ± 8.1	63.3 ± 7.5	467	466	Acl/Form 400/12 bid	SFC 50/500 bid	6	ⓂⓃⓄⓅⓆⓇⓈⓉ
Wedzicha et al. 2016 [10]	64.6 ± 7.9	64.5 ± 7.7	1678	1680	Inda/Glyco 110/50 qd	SFC 50/500 bid	12	ⓂⓃⓄⓅⓆⓇⓈⓉ
Frith et al. 2018 [11]	65 ± 9.1	65.1 ± 8.4	248	250	Inda/Glyco 110/50 qd	SFC 50/500 bid	3	ⓂⓃⓄⓅⓆⓇⓈⓉ
Ferguson et al. 2018 [15]	65.1 ± 7.7	65.2 ± 7.2	625	314	GFF 18/9.6 bid	BFF 320/9.6 bid	6	ⓂⓃⓄⓅⓆⓇⓈⓉ
Lipson et al. 2018 [12]	65.2 ± 8.3	65.3 ± 8.3	2070	4134	UMEC/VI 62.5/25 qd	FF/VI 100/25 qd	12	ⓂⓃⓄⓅⓆⓇⓈⓉ
Rabe et al. 2020 [16]	64.8 ± 7.6	64.6 ± 7.6	2125	2136	GFF 18/9.6 bid	BFF 320/9.6 bid	12	ⓂⓃⓄⓅⓆⓇⓈⓉ

RCT, randomized controlled trial; DB, dual bronchodilator; ICS/LABA, inhaled corticosteroid/long-acting beta2-agonist; Tio, tiotropium; F, formoterol; SFC, salmeterol/ fluticasone propionate; Inda/Glyco, indacaterol/glycopyrronium; Tio/Inda, tiotropium/indacaterol; UMEC/VI, umeclidinium/vilanterol; Tio/Olo, tiotropium/olodaterol; Acl/Form, Acclidinium/Formoterol; GFF, glycopyrrolate/formoterol; BFF, budesonide/formoterol fumarate; FF/VI, fluticasone furoate/vilanterol.

¹ Endpoints Ⓜ trough forced expiratory volume in the first second (trough FEV₁); Ⓝ forced vital capacity (FVC); Ⓞ COPD exacerbation; Ⓟ Transitional Dyspnea Index (TDI) score; Ⓠ COPD assessment test (CAT) score; Ⓡ St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) score; Ⓢ risk of pneumonia; Ⓣ adverse cardiovascular events; Ⓤ serious adverse events (SAE); Ⓥ all-cause mortality; Ⓦ withdrawals due to adverse events.

Qualität der Studien:

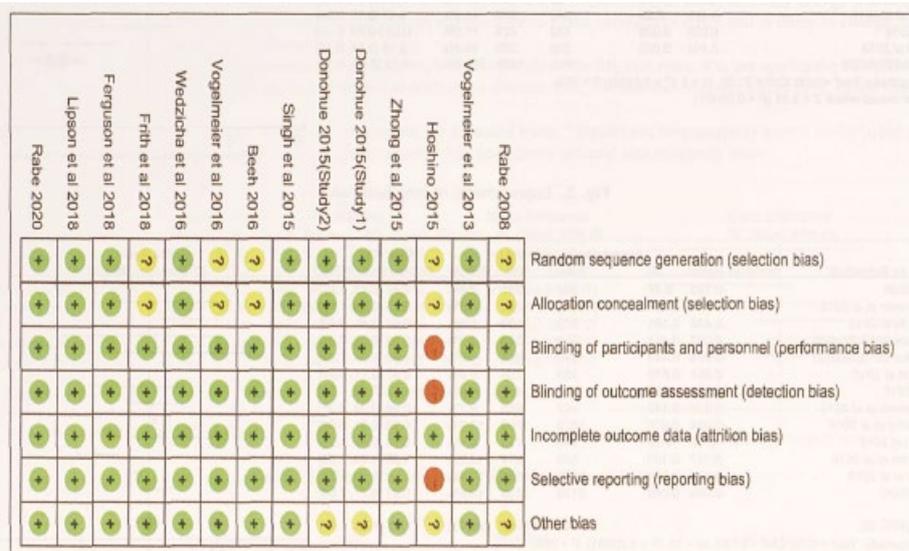


Fig. 2. Risk of bias of the included studies.

Studienergebnisse:

Improvement of lung function

- Thirteen trials reported trough FEV₁ of patients after treatment, and 6 trials reported FVC. Subgroup analyses were conducted based on different parameters of lung function. **Dual bronchodilator showed a greater improvement** in both trough FEV₁ (MD = 0.06 L, 95% CI International Immunopharmacology 93 (2021) 107447 30.04–0.07, P < 0.001) and FVC (FVC: MD = 0.12 L, 95% CI: 0.07–0.16, P < 0.001) in patients with COPD. Due to the substantial heterogeneity (I² ≥ 50%) among the included trials, a random-effect model was used to analyze the pooled results. The evidence provided by the above results were graded as high quality.

Improvement of COPD exacerbations

- COPD exacerbations were included in 13 trials. There was **no significant difference** in the incidence of exacerbations between dual bronchodilator and ICS/LABA. Because of the obvious heterogeneity across the included trials ($I^2 = 79\%$), a random effect model was selected to analyze data. The evidence provided by the pooled result was graded as low quality

Improvement of symptoms

- Symptoms were evaluated by the TDI score in 5 trials and by CAT score in 4 trials respectively. Subgroup analyses were conducted according to different COPD assessment questionnaires. There were **no significant differences** in the symptoms improvement between these two treatments, whether according to TDI score or CAT score. The evidence provided by the above results were graded as moderate quality and low quality.

Improvement of quality of life

- Quality of life was evaluated by the SGRQ score in 7 trials. **No significant difference** was found for the improvement of quality of life when comparing these two treatments. The evidence provided by the pooled result was graded as high quality.

Risk of pneumonia

- Twelve trials provided data on pneumonia. **Dual bronchodilator significantly reduced** the risk of pneumonia versus ICS/LABA (RR = 0.62, 95% CI: 0.53–0.72, $P < 0.001$), and the pooled result was graded as high-quality evidence.

Adverse cardiovascular events

- Ten trials provided data on adverse cardiovascular events. There was **no significant difference** in the incidence of adverse cardiovascular events between these two treatments. The evidence provided by the pooled result was graded as high quality.

Serious adverse events

- Twelve trials provided data on serious adverse events. There was **no significant difference** in the incidence of various serious adverse events when comparing these two treatments. The evidence provided by the pooled result was graded as high quality.

All-cause mortality

- Eleven trials provided data on all-cause mortality. **No significant difference** was found for all-cause mortality between these two treatments. The evidence provided by the pooled result was graded as moderate quality.

Withdrawals due to adverse events

- Information on withdrawals due to various adverse events was provided in 13 trials. **No significant difference** was found for withdrawals due to adverse events between these two treatments. The evidence provided by the pooled result was graded as high quality.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Dual bronchodilator is superior to ICS/LABA in improving lung function and is associated with a lower risk of pneumonia in patients with COPD. There are no significant differences in other essential efficacy and safety profiles between these two maintenance treatments. Dual bronchodilator may be more beneficial for COPD patients than ICS/LABA.

Chen CY et al., 2020 [5]

LABA/LAMA fixed-dose combinations versus LAMA monotherapy in the prevention of COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

The aim of this study was to systematically review the literature to investigate whether LABA/LAMA FDCs are more effective than LAMA monotherapy in preventing exacerbations.

Methodik

Population:

- patients with stable COPD

Intervention:

- LABA/LAMA

Komparator:

- LAMAs alone

Endpunkte:

- The outcomes of interest were the frequency of acute exacerbations (time to first exacerbation, rates of moderate to severe, severe and all exacerbations). Frequencies of exacerbations were also analyzed according to the treatment duration, high-risk versus low-risk populations, and tiotropium versus non-tiotropium groups.

Recherche/Suchzeitraum:

- We performed a systematic literature search to identify randomized controlled trials (RCTs) evaluating the efficacy and safety of long-acting bronchodilators for COPD using PubMed, EMBASE, Cochrane Library, and Trip databases for relevant studies published up to August 1, 2019.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- We included 10 trials in 9 articles from 2013 to 2018 with a total of 19,369 patients for analysis in this study

Charakteristika der Population:

Table 1. Study characteristics of the included studies.

Study	Study duration (weeks)	Number of patients	Treatment comparison/dose (µg)	Mean age (years)	Male (%)	Baseline FEV ₁ % predicted	COPD severity by lung function
Bateman <i>et al.</i> ¹³	26	474	Indacaterol 110/ glycopyrronium 50	64.0	76.4	55.7	Moderate (63.8%) Severe (36.1%)
		473	Glycopyrronium 50	64.3	77.2	55.1	
		480	Tiotropium 18	63.5	75.0	55.1	
Wedzicha <i>et al.</i> ¹⁴	64	729	Indacaterol 110/ glycopyrronium 50	63.1	76.0	37.0	Severe (79.2%) Very severe (20.8%)
		740	Glycopyrronium 50	63.1	73.0	37.3	
		737	Tiotropium 18	63.6	75.0	37.4	
Decramer <i>et al.</i> ¹⁵ study 1	24	212	Umeclidinium 62.5/ vilanterol 25	63.0	70.0	48.0	Moderate (48.0%) Severe (41.2%) Very severe (10.8%)
		208	Tiotropium 18	62.6	67.0	47.8	
Decramer <i>et al.</i> ¹⁵ study 2	24	217	Umeclidinium 62.5/ vilanterol 25	65.0	65.0	47.7	Moderate (43.9%) Severe (43.2%) Very severe (12.8%)
		222	Umeclidinium 125	64.5	67.0	46.2	
		215	Tiotropium 18	65.2	71.0	47.4	
Maleki-Yazdi <i>et al.</i> ¹⁶	24	454	Umeclidinium 62.5/ vilanterol 25	61.9	68.0	46.2	Moderate (41.4%) Severe (45.6%) Very severe (12.9%)
		451	Tiotropium 18	62.7	67.0	46.5	
Singh <i>et al.</i> ¹⁷	24	385	Acclidinium 400/ formoterol 12	62.7	67.8	54.6	Moderate (59.2%) Severe (40.8%)
		385	Acclidinium 400	63.1	66.5	53.6	
Buhl <i>et al.</i> ¹²	52	1029	Tiotropium 5/ olodaterol 5	63.8	71.2	49.3	Moderate (49.4%) Severe (38.6%) Very severe (12.0%)
		1033	Tiotropium 5	63.9	73.1	49.7	
		1035	Glycopyrrolate 18/ formoterol 9.6	62.7	54.3	43.4	
Hanania <i>et al.</i> ¹⁸	52	888	Glycopyrrolate 18	62.8	55.9	42.6	Very severe (10.2%)
		450	Tiotropium 18	62.9	59.6	42.7	
		335	Acclidinium 400/ formoterol 12	64.2	50.1	53.2	
D'Urzo <i>et al.</i> ¹⁹	52	337	Acclidinium 400	64.4	55.8	53.0	Moderate (56.3%) Severe (43.7%)
		3939	Tiotropium 5/olodaterol 5	66.5	71.0	44.6	
Calverley <i>et al.</i> ⁸	52	3941	Tiotropium 5	66.3	72.0	44.5	N/A

AE, acute exacerbations; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; FEV₁, forced expiratory volume in the first second.

Qualität der Studien:

Study	Bateman <i>et al.</i> , 2013	Buhl <i>et al.</i> , 2015	Calverley <i>et al.</i> , 2018	D'Urzo <i>et al.</i> , 2017	Decramer <i>et al.</i> , 2014, study1	Decramer <i>et al.</i> , 2014, study2	Hanania <i>et al.</i> , 2017	Maleki-Yazdi <i>et al.</i> , 2014	Singh <i>et al.</i> , 2014	Wedzicha <i>et al.</i> , 2013
Random sequence generation (selection bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Allocation concealment (selection bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Blinding of participants and personnel (performance bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+
Blinding of outcome assessment (detection bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+
Incomplete outcome data (attrition bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Selective reporting (reporting bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Studienergebnisse:

- Time to first exacerbation.
 - Four publications (including five RCTs, n = 5293) reported the time to first exacerbation as the endpoint (Figure 3). There was no statistical difference between the patients receiving LABA/LABA FDCs compared with individual LAMAs (tiotropium, umeclidinium, and glycopyrronium). The HR for an exacerbation was 0.96 (95% CI 0.79–1.18; p = 0.71, I² = 46%). Subgroup analyses according to different LAMAs (tiotropium and non-tiotropium), treatment duration (24 weeks and 52–64 weeks), and risk of exacerbations (by exacerbation history) were all not statistically significant (Supplemental Figures S1, S2, and S3).
- Moderate-to-severe exacerbations.
 - Moderate-to-severe exacerbation data were available in four articles (n = 10,791). Overall, 30.0% (1620/5389) of the patients receiving LABA/LAMA FDCs experienced moderate-to-severe exacerbations, compared with 31.7% (1714/5402) of the patients receiving LAMAs alone (Figure 4). The RR was 0.96 (95% CI 0.90–1.03; p = 0.28, I² = 16%), and no statistical difference was found. We then analyzed LABA/LAMA FDCs compared with different LAMAs (tiotropium and non-tiotropium), treatment duration (24 weeks and 52–64 weeks), and risk of exacerbations (by exacerbation history), but no statistically significant differences were found (Supplemental Figures S4, S5, and S6).
- Severe exacerbations.
 - Only two publications (n = 9349) reported severe exacerbations as one of the endpoints. There was no statistical difference between the LABA/LAMA FDCs and LAMA groups in terms of severe exacerbations [9.9% (460/4669) versus 10.8% (504/4680), respectively], with an RR of 0.92 (95% CI 0.81–1.03, p = 0.15, I² = 0%) (Figure 5).
- All exacerbations.
 - The incidence of all exacerbations from six articles (including 9 RCTs, n = 7941) was lower in those treated with LABA/LAMA FDCs than in those treated with LAMAs [24.0% (996/4148) versus 26.1% (991/3799), respectively], with an RR of 0.92 (95% CI 0.86–1.00; p = 0.04, I² = 0%) (Figure 6). Subgroup analyses showed similar efficacy in those treated with LABA/LAMA FDCs compared with those treated with different LAMAs, but slight superiority was demonstrated in those with a longer treatment duration (52–64 weeks) (RR, 0.92; 95% CI 0.85–1.00; p = 0.04) (Supplemental Figures S7 and S8). Other analyses according to the risk of exacerbations (high-risk versus low-risk, stratified by exacerbation history or lung function), demonstrated a lower rate of all exacerbations only in the high-risk population stratified by exacerbation history (RR, 0.85; 95% CI 0.74–0.98; p = 0.03) (Supplemental Figures S9 and S10).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our meta-analysis suggests that LABA/LABA FDCs produce a small benefit in the prevention of all exacerbations compared to LAMA monotherapy, but similar efficacy in terms of time to first exacerbation, the rate of moderate-to-severe, and severe exacerbations. In addition to greater improvements in lung function, symptom scores, and health status, our findings provide evidence that LABA/LAMA FDCs are also better than LAMA monotherapy in terms of all exacerbation prevention and could be considered as the first-line treatment for COPD patients, especially in those with a history of previous exacerbations.

Kommentare zum Review

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor

- Lipari M et al., 2020 [11]

Patients receiving dual bronchodilator therapy showed a greater improvement in lung function without increasing adverse events. Although combination therapy did not significantly improve symptom scores compared with monotherapy, any further improvement in FEV1 resulting from combined LABA + LAMA may benefit patients with COPD in the long-term.

- Mammen MJ et al., 2020 [13]

The reduction in acute exacerbation of COPD frequency and hospital admissions as well as the observed benefits in dyspnea and quality of life favor the use of dual therapy over monotherapy for individuals with symptomatic COPD. The evidence suggests that in patients with COPD who complain of dyspnea and/or exercise intolerance, the balance of benefits of dual LABA/LAMA therapy outweighs the risks when compared with LABA or LAMA monotherapy.

Shuai T et al., 2021 [18]

Low-dose theophylline in addition to ICS therapy in COPD patients: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

we conducted this meta-analysis to explore the efficacy and safety of adding theophylline to ICS therapy in COPD to provide reliable evidence for clinicians.

Methodik

Population:

- COPD patients

Intervention/ Komparator:

- compared the efficacy between ICS plus theophylline therapy and without theophylline therapy

Endpunkte:

- hazard ratio (HR) for exacerbation frequency, HR for hospitalization rate, HR for mortality, improvement of FEV1, and changes in inflammatory or anti-inflammatory biomarkers

Recherche/Suchzeitraum:

- We conducted searches in electronic database such as PubMed, Web Of Science, Cochrane Library, and Embase from inception to October 31th, 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- We assessed the methodology quality of randomized controlled trials based on Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions
- We used the Newcastle–Ottawa Scale (NOS) to assess the quality of the cohort studies

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 studies included; 4/7 RCT, 3/7 Cohort
- A total of 47,556 participants were included from 7 studies and the sample size for a single study ranged between 24 and 10,816.

Charakteristika der Population:

Table 1. Characteristic of included studies (n = 7).

Study	Year	Design	N	Age	Male%	Smoker %	Duration	Intervention	Dosage(T)	NOS	outcome
Cyr, M.C.	2007	Cohort	21760/ 10697	72.5±7.9/71.2 ±7.9	66.7/ 65.1	NA	172±269/ 185±237 days	T+ICS/LABA+ICS	346±204 mg	7	①②
Cosio, B.G.	2009	RCT	16/19	67.6±1.3/66.7 ±1.7	100/0	NA	3 months	T/ST	100mg bid	NA	④
Lee, T.A.	2009	Cohort	1850/ 10816	71.4/69.0	94.0/ 91.5	NA	2002.10- 2003.3	a.T+ICS/ICS; b.T+ICS+LABA/ ICS+LABA; c.T+ICS+SABA/ICS +LABA; d.T+ICS+LABA+SABA/ ICS+LABA+SABA	10-20 µg/ml	5	①②③④
Subramanian	2015	RCT	24/26	57.96 ± 7.47/ 54.46 ± 10.49	87.5/ 96.2	50/57.7	60 days	T+ICS+LABA/ICS+LABA	> 50 kg: 400 mg; 40-50 kg: 300 mg; < 40 kg: 200 mg qd	NA	⑤
Cosio, B.G.	2016	RCT	34/36	68.09 ± 8.37/ 67.82 ± 9.34	83.3/ 79.4	32.4/ 36.1	52 weeks	T+ICS+LABA/ICS+LABA	100mg bid	NA	①④
Devereux, G.	2018	RCT	788/779	68.3 ± 8.2/68.5 ± 8.6	53.9/ 53.7	31.4/ 32.0	52 weeks	T+ICS/ICS	200mg qd or bid	NA	①②③
Wilairat, P.	2019	Cohort	474/237	70.02 ± 10.68/ 70.29 ± 11.41	73.84/ 75.53	2.95/ 6.33	2011.1 2015.12	T+ICS+LABA/ICS+LABA	< 200mg qd or > 200mg qd	6	①②

Outcome: ①exacerbation rate; ②hospitalization rate; ③mortality; ④FEV1; ⑤HDAC or inflammatory biomarkers. Abbreviations: T: theophylline; ICS: Inhaled corticosteroids; LABA: long-acting beta-2 agonists; ST: standard therapy; IPR: ipratropium; PBO: placebo; NA: not applicable; NOS: Newcastle-Ottawa Scale.

Qualität der Studien:

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Subramanian 2015	?	+	+	+	+	+	?
Cosio, B.G. 2009	+	+	+	+	+	+	+
Cosio, B.G. 2016	+	+	+	+	+	+	+
Devereux, G. 2018	+	+	+	+	+	+	+

Studienergebnisse:

Exacerbation rate of COPD

- we conducted a subgroup analysis based on study design. RCTs and cohort studies both indicated that adding theophylline to ICS did not reduce COPD exacerbation (fig 3)

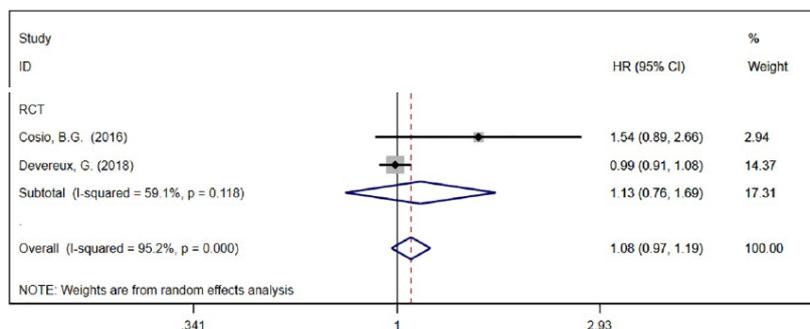


Fig 3. Forest plot of acute exacerbation rate (Subgroup analysis based on study design).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In this systematic review and meta-analysis, low-dose theophylline as an add-on therapy to ICS did not reduce the exacerbation rate of COPD. Instead, the hospitalization rate and mortality increased. There was a controversy concerning the anti-inflammatory effect of low-dose theophylline. Furthermore, theophylline as an add-on therapy to ICS improved lung function compared with non-theophylline group. Thus, we do not recommend adding low-dose theophylline to ICS therapy in COPD patients based on current evidence.

Yang M et al., 2019 [19]

Inhaled corticosteroids and risk of pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

Inhaled corticosteroids (ICS) are generally used to treat patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who suffer from repeated exacerbations. Recently, it was reported that ICS treatment increased the risk of pneumonia in COPD patients. But it is controversial. The objective of this paper is to clarify the associations between ICS treatment and the risk of pneumonia in COPD patients

Methodik

Population:

- COPD of any severity

Intervention und Komparator:

- compared ICS with non-ICS treatment on the risk of pneumonia in COPD patients

Endpunkte:

- Pneumonia

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Cochrane Library, Clinical Trials.gov, and Embase were searched from February 2019 to June 2019.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Twenty-five trials (N=49,982 subjects) were included

Charakteristika der Population:

Characteristics of RCTs of ICS use included in the meta-analysis.

Authors	No. of S (P/cases)		Years		Doses	Duration, months	Interventions
	ICS	controls	ICS	controls			
Gary et al. (2008)	29/394	15/388	64.9 ± 9	65.0 ± 9.1	250/50 bid	13	FSC versus S
Sharafkhaneh et al. (2012)	45/815	11/403	≥ 40	≥ 40	320/9 or 160/9 bid	12	BUD/F versus F
Aaron et al. (2007)	1/145	1/304	67.8 ± 8.9	67.9 ± 8.6	250/25 bid	13	FSC versus S
Mark et al. (2013)	177/2437	28/818	63.6 ± 9.3	63.6 ± 9.2	200or100or50/25qd	13	FF/VI versus VI
Calverley et al. (2011)	50/658	24/665	≥ 60	≥ 60	500/50 bid	24	SFC versus Tio
Antonio et al. (2009)	26/394	10/403	65.4 ± 9.1	65.3 ± 8.8	250/50 bid	13	FSC versus S
Calverley et al. (2003)	13/511	9/511	≥ 40	≥ 40	320/9;400 bid	12	BUD/F or BUD vs. F or P
Calverley et al. (2010)	5/232;7/238	1/233	63.5 ± 9.0	63.7 ± 8.8	200/24;400/24 bid	12	BDP/F vs.F; BUD/F vs. F
Dennis et al. (2012)	16/717	6/479	60.3 ± 8.7	59.2 ± 9.1	400or200/10;400 bid	13	MF/F vs. F; MF vs. P
Kardos et al. (2007)	23/507	7/487	63.8 ± 8.3	64 ± 8.2	500/50 bid	11	SFC vs S
Martinez et al. (2013)	10/816	2/408	61.7 ± 8.6	61.7 ± 8.3	200/25;100/25 qd	6	FF/VI vs. FF; FP vs.P
Rennard et al. (2009)	30/988	40/976	63.4 ± 9	62.9 ± 9.1	320/9;160/9 bid	12	BUD/FM vs. FM or P
Tashkin et al. (2012)	19/1351	9/900	60.2 ± 8.8	59.3 ± 8.8	400/10;400 bid	13	MF/F vs. F;MF vs.P
Tashkin et al. (2008)	8/1120	2/584	63.3 ± 9.0	63.4 ± 9.5	320or160/9 bid	6	BUD/F vs. FM;BUD vs.P
Vestbo et al. (1999)	16/145	24/145	59 ± 8.3	59.1 ± 9.7	400 bid	36	BUD vs.P
Pauwels et al. (1999)	33/634	16/643	52.5 ± 7.5	52.4 ± 7.7	400 bid	36	BUD vs.P
Szafrenski et al. (2003)	20/406	15/406	64	64	160/9;200/4.5 bid	12	BUD/F vs.F or P
Vogelmeier et al. (2013)	4/264	0/259	63.2 ± 8.2	63.4 ± 7.7	500/50 bid	6.5	SFC vs. F
Kerwin et al. (2013)	12/618	8/412	62.6 ± 9.1	62.8 ± 9.1	100/25; 50/25 bid	6	FF/VI vs. VI or P
Ferguson et al. (2017)	3/605	6/613	63.1 ± 8.7	63.9 ± 8.7	320/9 bid	6	BUD/F vs. F
Fukuchi et al. (2013)	8/636	7/657	64.5	65.6	160/4.5 bid	3	BUD/F vs. F
Huang et al. (2019)	1/293	0/289	63.8 ± 8.8	64.4 ± 8.8	160/4.5 bid	3	BUD/F plus I + T vs. I + T
Wedzicha et al. (2008)	50/658	24/665	64	65	500/50 bid	24	SFC vs. Tio
Calverley et al. (2007)	217/3098	124/3086	65.0 ± 8.4	65.1 ± 8.2	500/50 bid	36	FP vs.P; SFC vs. F
Vestbo et al. (2016)	465/8297	377/8271	65.0 ± 8.0	65.1 ± 8.0	100/25 bid	22	FF vs. VI or P

FSC, fluticasone propionate/salmeterol; ICS, inhaled corticosteroids; P, pneumonia. BUD, budesonide; F, formoterol; S, salmeterol; VI, vilanterol; FF, fluticasone furoate; Tio, tiotropium bromide; SFC, SAL plus FP combination; BDP, beclomethasone dipropionate; S, subjects; MF, mometasone furoate.

Qualität der Studien:

Author	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Aaron et al (2007)	+	+	+	+	+	+	+
Antonio et al (2009)	+	+	+	+	+	+	+
Calverley et al (2003)	+	+	+	+	+	+	+
Calverley et al (2007)	+	+	+	+	+	+	+
Calverley et al (2010)	+	+	+	+	+	+	+
Calverley et al (2011)	+	+	+	+	+	+	+
Calverley et al (2012)	+	+	+	+	+	+	+
Calverley et al (2013)	+	+	+	+	+	+	+
Dennis et al (2012)	+	+	+	+	+	+	+
Ferguson et al (2017)	+	+	+	+	+	+	+
Fukuchi et al (2013)	+	+	+	+	+	+	+
Gary et al (2008)	+	+	+	+	+	+	+
Huang et al (2019)	+	+	+	+	+	+	+
Kardos et al (2007)	+	+	+	+	+	+	+
Kerwin et al (2013)	+	+	+	+	+	+	+
Mark et al (2013)	+	+	+	+	+	+	+
Martinez et al (2013)	+	+	+	+	+	+	+
Pauwels et al (1999)	+	+	+	+	+	+	+
Rennard et al (2009)	+	+	+	+	+	+	+
Sharafkhaneh et al (2012)	+	+	+	+	+	+	+
Szafrenski et al (2003)	+	+	+	+	+	+	+
Tashkin et al (2008)	+	+	+	+	+	+	+
Tashkin et al (2012)	+	+	+	+	+	+	+
Vestbo et al (1999)	+	+	+	+	+	+	+
Vestbo et al (2016)	+	+	+	+	+	+	+
Vogelmeier et al (2013)	+	+	+	+	+	+	+
Wedzicha et al (2008)	+	+	+	+	+	+	+

Studienergebnisse:

- Use of ICS and risk of pneumonia
 - Meta results revealed that high- (Peto OR, 1.98, 95% CI, 1.70–2.31; I2=0%), medium- (OR, 1.48, 95% CI, 1.02–2.16; I2=52%), and low-doses (Peto OR, 1.44, 95% CI, 1.12–1.85; I2=13%) of ICSs were all associated with an increased risk of pneumonia vs control group (Figs. 4, 5, 6). These comparisons were rated as high quality evidence by GRADE (Table 2).
- Risk of pneumonia associated with fluticasone treatment
 - Of the eligible trials, twelve assessed the use of fluticasone. The pooled results revealed that fluticasone therapy was associated with an increased risk of pneumonia vs control group (RR, 1.84, 95% CI, 1.47–2.30; I2=58%)
 - Results of the Peto approach demonstrated that high- (Peto OR, 2.01 95% CI, 1.71–2.36; I2=0%), medium- (Peto OR, 2.21 95% CI, 1.42–3.44; I2=0%), and low-doses (Peto OR, 1.73 95% CI, 1.24–2.40; I2=0%) of fluticasone treatment were all associated with an increased risk of pneumonia vs non-ICS treatment
- Risk of pneumonia associated with budesonide treatment

- Of the eligible trials, eleven assessed the use of budesonide. Results of the Peto approach revealed that budesonide treatment was not associated with an increased risk of pneumonia vs control group (Peto OR, 1.24, 95% CI, 0.98–1.56; I²=48%)
- Results of Mantel-Haenszel approach revealed that medium-dose budesonide treatment was also not associated with the risk of pneumonia vs control group (OR, 1.31 95% CI, 0.85–2.02; I²=56%)
- Use of ICS and risk of severe pneumonia
 - Only five studies provided information on severe pneumonia. The pooled results revealed that ICS treatment increased the risk of severe pneumonia in COPD patients (RR, 2.17, 95% CI, 1.47–3.22; I²=29%) (Fig. 14). These comparisons were rated as moderate quality evidence by GRADE

Anmerkung/Fazit der Autoren

In this meta-analysis of 25 trials (including 49,982 subjects), ICS treatment was associated with a significantly increased risk of pneumonia in patients with COPD. Similarly, ICS also increased the risk of severe pneumonia. Considering that the above pooled results might not avoid heterogeneity due to the included different types and doses of ICS, subgroup analysis was performed next. The results of subgroup analysis based on doses of ICS further verify the above views. However, subgroup analyses based on types of ICS revealed that fluticasone treatment was associated with an increased risk of pneumonia but not budesonide. In addition, it was revealed that high-, medium-, and low- doses of budesonide did not increase the risk of pneumonia.

3.3 Leitlinien

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2023 [7].

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)

Zielsetzung/Fragestellung

goal was to produce recommendations for management of COPD based on the best scientific information available.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- The GOLD 2023 Report is a major revision of the GOLD 2022 report
- Following systematic literature searches and double-blind review by the GOLD Science Committee, the GOLD report has been updated to include key peer-reviewed research publications from January 2021 to July 2022. In total, 387 new references have been added to the GOLD 2023 report.

LoE

Description of Levels of Evidence		
Table A		
Evidence Category	Sources of Evidence	Definition
A	Randomized controlled trials (RCTs)	Evidence is from endpoints of well-designed RCTs that provide consistent findings in the population for which the recommendation is made without any important limitations.
	Rich body of high quality evidence without any significant limitation or bias	Requires high quality evidence from ≥ 2 clinical trials involving a substantial number of subjects, or a single high quality RCT involving substantial numbers of patient without any bias.
B	Randomized controlled trials (RCTs) with important limitations	Evidence is from RCTs that include only a limited number of patients, post hoc or subgroup analyses of RCTs or meta-analyses of RCTs.
	Limited body of evidence	Also pertains when few RCTs exist, or important limitations are evident (methodologic flaws, small numbers, short duration, undertaken in a population that differs from the target population of the recommendation, or the results are somewhat inconsistent).
C	Non-randomized trials Observational studies	Evidence is from outcomes of uncontrolled or non-randomized trials or from observational studies.
D	Panel consensus judgment	Provision of guidance is deemed valuable but clinical literature addressing the subject is insufficient. Panel consensus is based on clinical experience or knowledge that does not meet the above stated criteria.

GoR

- Grade of Recommendation nicht klar differenziert vom Level of Evidence

Sonstige methodische Hinweise

Levels of evidence have been assigned to evidence-based recommendations where appropriate. Evidence levels are indicated in boldface type enclosed in parentheses after the relevant statement e.g., (Evidence A). The methodological issues concerning the use of evidence from meta-analyses were carefully considered when i) treatment effect (or effect size) was consistent from one study to the next, and we needed to identify the common effect; ii) the effect varied from one study to the next, and there was a need to identify the reason for the variation.

Follow-up Pharmacological Treatment (Exacerbations)

Empfehlung 1

For patients with persistent exacerbations on bronchodilator monotherapy, escalation to LABA+LAMA is recommended

Empfehlung 2

In patients who develop further exacerbations on LABA+LAMA therapy we suggest escalation to LABA+LAMA+ICS. A beneficial response after the addition of ICS may be observed at blood eosinophil counts ≥ 100 cells/ μL , with a greater magnitude of response more likely with higher eosinophil counts.

Empfehlung 3

If patients treated with LABA+LAMA+ICS (or those with eos < 100 cells/ μL) still have exacerbations the following options may be considered: ▪

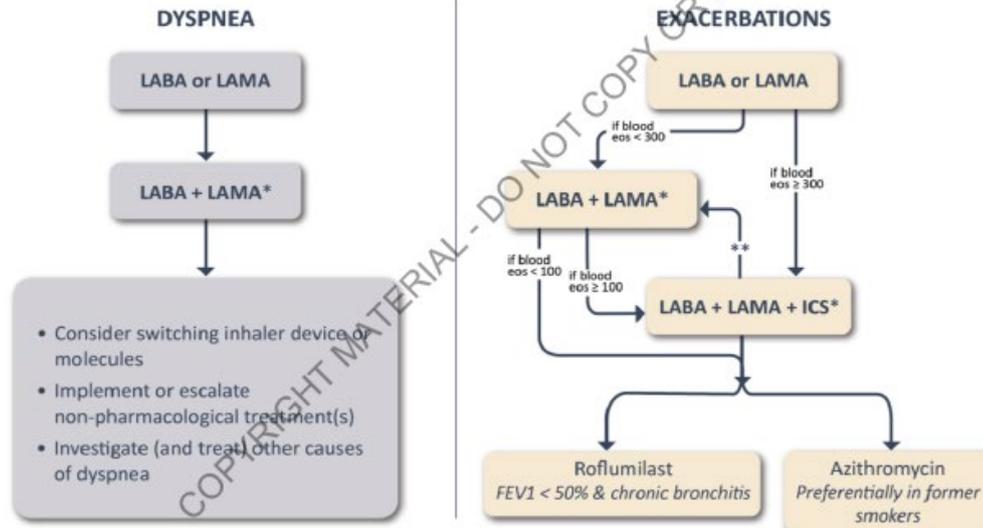
- **Add roflumilast.** This may be considered in patients with an FEV1 $< 50\%$ predicted and chronic bronchitis,(568) particularly if they have experienced at least one hospitalization for an exacerbation in the previous year.(569,570)
- **Add a macrolide.** The best available evidence exists for the use of azithromycin, especially in those who are not current smokers.(571,572) Consideration to the development of resistant organisms should be factored into decision-making.
- **Withdrawing ICS** can be considered if pneumonia or other considerable side-effects develop. If blood eosinophils are ≥ 300 cells/ μL de-escalation is more likely to be associated with the development of exacerbations.(573,574) effects that are more frequent at higher doses.

Patients under treatment with LABA + ICS

If a patient with COPD and no features of asthma has been treated – for whatever reason – with LABA+ICS and is well controlled in terms of symptoms and exacerbations, continuation with LABA+ICS is an option. However, if the patient has:

- Further exacerbations: treatment should be escalated to LABA+LAMA+ICS if the blood eosinophil count is ≥ 100 cells/ μL or switched to LABA+LAMA if it is < 100 cells/ μL .
- Major symptoms:
switching to LABA+LAMA should be considered.

- 1 IF RESPONSE TO INITIAL TREATMENT IS APPROPRIATE, MAINTAIN IT.
- 2 IF NOT:
 - Check adherence, inhaler technique and possible interfering comorbidities
 - Consider the predominant treatable trait to target (dyspnea or exacerbations)
 - Use exacerbation pathway if both exacerbations and dyspnea need to be targeted
 - Place patient in box corresponding to current treatment & follow indications
 - Assess response, adjust and review
 - These recommendations do not depend on the ABE assessment at diagnosis



*Single inhaler therapy may be more convenient and effective than multiple inhalers; single inhalers improve adherence to treatment

**Consider de-escalation of ICS if pneumonia or other considerable side-effects. In case of blood eos ≥ 300 cells/μl de-escalation is more likely to be associated with the development of exacerbations

Exacerbations refers to the number of exacerbations per year

Therapeutic interventions that reduce COPD mortality

Previous studies such as the TORCH clinical trial(697) and the SUMMIT trial(698) failed to provide evidence for the efficacy of a LABA+ICS combination compared to placebo in reducing mortality (primary outcome) in COPD patients. These trials had no requirement for a history of previous exacerbations. In the largest LAMA treatment trial UPLIFT, the intention to treat analysis, i.e., 30 days after completion of the study period, did not demonstrate a reduction in mortality (secondary outcome) compared to placebo. The majority of patients included in this study utilized an ICS. Recently, evidence has emerged from two large randomized clinical trials, IMPACT (448) and ETHOS,(566) that fixed-dose inhaled triple combinations (LABA+LAMA+ICS), reduce all-cause mortality compared to dual inhaled long-acting bronchodilation therapy. These trials were enriched for symptomatic patients (CAT ≥ 10) with a history of frequent (≥ 2 moderate exacerbations) and/or severe exacerbations (≥ 1 exacerbation requiring a hospital admission)



Bronchodilators in Stable COPD

- Inhaled bronchodilators in COPD are central to symptom management and commonly given on a regular basis to prevent or reduce symptoms (**Evidence A**)
- Inhaled bronchodilators are recommended over oral bronchodilators (**Evidence A**)
- Regular and as-needed use of SABA or SAMA improves FEV1 and symptoms (**Evidence A**)
- Combinations of SABA and SAMA are superior compared to either medication alone in improving FEV1 and symptoms (**Evidence A**)
- LABAs and LAMAs are preferred over short-acting agents except for patients with only occasional dyspnea (**Evidence A**), and for immediate relief of symptoms in patients already on long-acting bronchodilators for maintenance therapy
- LABAs and LAMAs significantly improve lung function, dyspnea, health status, and reduce exacerbation rates (**Evidence A**)
- LAMAs have a greater effect on exacerbation reduction compared with LABAs (**Evidence A**) and decrease hospitalizations (**Evidence B**)
- When initiating treatment with long acting bronchodilators the preferred choice is a combination of a LABA and a LAMA. In patients with persistent dyspnea on a single long-acting bronchodilator treatment should be escalated to two (**Evidence A**).
- Combination treatment with a LABA and a LAMA increases FEV1 and reduces symptoms compared to monotherapy (**Evidence A**)
- Combination treatment with a LABA+LAMA reduces exacerbations compared to monotherapy (**Evidence B**)
- Combinations can be given as single inhaler or multiple inhaler treatment. Single inhaler therapy may be more convenient and effective than multiple inhalers
- Theophylline exerts a small bronchodilator effect in stable COPD (**Evidence A**) and that is associated with modest symptomatic benefits (**Evidence B**)

Anti-Inflammatory Therapy in Stable COPD

<p>Inhaled Corticosteroids</p>	<ul style="list-style-type: none"> Regular treatment with ICS increases the risk of pneumonia especially in those with severe disease (Evidence A) An ICS combined with a LABA is more effective than the individual components in improving lung function and health status and reducing exacerbations in patients with exacerbations and moderate to very severe COPD (Evidence A) We do not encourage the use of a LABA+ICS combination in COPD. If there is an indication for an ICS the combination LABA+LAMA+ICS has been shown to be superior to LABA+ICS and is therefore the preferred choice Triple inhaled therapy of LABA+LAMA+ICS improves lung function, symptoms and health status, and reduces exacerbations, compared to LABA+ICS, LABA+LAMA or LAMA monotherapy (Evidence A). Recent data suggest a beneficial effect of triple inhaled therapy versus fixed-dose LABA+LAMA combinations on mortality in symptomatic COPD patients with a history of frequent and/or severe exacerbations If patients with COPD have features of asthma, treatment should always contain an ICS Independent of ICS use, there is evidence that a blood eosinophil count < 2% increases the risk of pneumonia (Evidence C) Combinations can be given as single or multiple inhaler therapy. Single inhaler therapy may be more convenient and effective than multiple inhalers
<p>Oral Glucocorticoids</p>	<ul style="list-style-type: none"> Long-term use of oral glucocorticoids has numerous side effects (Evidence A) with no evidence of benefits (Evidence C)
<p>PDE4 Inhibitors</p>	<ul style="list-style-type: none"> In patients with chronic bronchitis, severe to very severe COPD and a history of exacerbations: <ul style="list-style-type: none"> Roflumilast improves lung function and reduces moderate and severe exacerbations (Evidence A)
<p>Antibiotics</p>	<ul style="list-style-type: none"> Long-term azithromycin and erythromycin therapy reduces exacerbations over one year (Evidence A) Preferentially, but not only in former smokers with exacerbations despite appropriate therapy, azithromycin can be considered (Evidence B) Treatment with azithromycin is associated with an increased incidence of bacterial resistance (Evidence A) and hearing test impairments (Evidence B)
<p>Mucoregulators and Antioxidant Agents</p>	<ul style="list-style-type: none"> Regular treatment with mucolytics such as erdosteine, carbocysteine and NAC reduces the risk of exacerbations in select populations (Evidence B) Antioxidant mucolytics are recommended only in selected patients (Evidence A)
<p>Other Anti-Inflammatory Agents</p>	<ul style="list-style-type: none"> Statin therapy is not recommended for prevention of exacerbations (Evidence A) Simvastatin does not prevent exacerbations in COPD patients at increased risk of exacerbations and without indications for statin therapy (Evidence A). However, observational studies suggest that statins may have positive effects on some outcomes in patients with COPD who receive them for cardiovascular and metabolic indications (Evidence C) Leukotriene modifiers have not been tested adequately in COPD patients

Referenzen aus Leitlinien

Beta2-agonists

The principal action of beta2-agonists is to relax airway smooth muscle by stimulating beta2-adrenergic receptors, which increases cyclic AMP and produces functional antagonism to bronchoconstriction. There are short-acting (SABA) and long-acting (LABA) beta2-agonists. The effect of SABAs usually wears off within 4 to 6 hours.(748,749) needed use of SABAs improve FEV1 and symptoms.(755) preclude additional benefit from as-needed SABA therapy.(756) Regular and asLABAs show duration of action of 12 or more hours and

do not Formoterol and salmeterol are twice-daily LABAs that significantly improve FEV1 and lung volumes, dyspnea, health status, exacerbation rate and number of hospitalizations,(757) function. Indacaterol is a once daily LABA that improves breathlessness,(758,759) rate.(759) and exacerbation Some patients experience cough following the inhalation of indacaterol. Oladaterol and vilanterol are additional once daily LABAs that improve lung function and symptoms.(760,761) but have no effect on mortality or rate of decline of lung health status(759).

Antimuscarinic drugs

Antimuscarinic drugs block the bronchoconstrictor effects of acetylcholine on M3 muscarinic receptors expressed in airway smooth muscle.(767) inhibitory neuronal receptor M2, which potentially can cause vagally induced bronchoconstriction.(768) Short-acting antimuscarinics (SAMAs), namely ipratropium and oxitropium, also block the Long-acting muscarinic antagonists (LAMAs), such as tiotropium, aclidinium, glycopyrronium bromide (also known as glycopyrrolate), umeclidinium and revefenacin have prolonged binding to M3 muscarinic receptors, with faster dissociation from M2 muscarinic receptors, thus prolonging the duration of bronchodilator effect.(767) A systematic review of RCTs concluded that ipratropium, a short acting muscarinic antagonist, alone provided small benefits over short-acting beta2-agonist in terms of lung function, health status and requirement for oral steroids.(769) Among LAMAs, some are administered once a day (tiotropium, umeclidinium, revefenacin), others twice a day (aclidinium), and some are approved for once daily dosing in some countries and twice daily dosing in others (glycopyrrolate).(767,770) They also improve the effectiveness of pulmonary rehabilitation(773,774) hospitalizations.(771) versus LABA treatment.

Methylxanthines

Controversy remains about the exact effects of xanthine derivatives. They may act as non-selective phosphodiesterase inhibitors, but have also been reported to have a range of non-bronchodilator actions, the significance of which is disputed.(787-789).

Data on duration of action for conventional, or even slow-release, xanthine preparations are lacking in COPD.

Theophylline, the most commonly used methylxanthine, is metabolized by cytochrome P450 mixed function oxidases. Clearance of the drug declines with age. Many other physiological variables and drugs modify theophylline metabolism. Enhanced inspiratory muscle function has been reported in patients treated with methylxanthines,(787) but whether this reflects a reduction in gas trapping or a primary effect on the respiratory skeletal muscles is not clear. All studies that have shown efficacy of theophylline in COPD were performed with sustained-release preparations.

There is evidence for a modest bronchodilator effect compared with placebo in stable COPD.(790) Addition of theophylline to salmeterol produces a greater improvement in FEV1 and breathlessness than salmeterol alone.(791,792) Earlier studies reported contradictory evidence regarding the effect of low-dose theophylline on exacerbation rates.(793,794)

A study that investigated the effectiveness of adding low-dose theophylline to ICS in COPD patients at increased risk of exacerbation showed no difference compared with placebo in the number of COPD exacerbations over a one-year period.(795)

A large placebo-controlled trial showed no effect of oral theophylline alone or in combination with prednisolone 5 mg daily on exacerbations of severe COPD.(796)

LABA+LAMA treatment had the greatest improvement in quality of life compared to placebo or its individual bronchodilator components in patients with a greater baseline symptom burden.(807)

In studies where patient reported outcomes (PROs) are the primary endpoint or in pooled analyses, combination bronchodilators have a greater impact on PROs compared to monotherapies.(803-806)

A clinical trial showed that LABA+LAMA improved lung function and symptoms versus long-acting bronchodilator monotherapy in symptomatic patients with low exacerbation risk and not receiving inhaled corticosteroids.(562) demonstrated favorable improvements compared with the monotherapies for the majority of outcomes irrespective of baseline HRQoL.(808) The LABA+LAMA combination These clinical trials deal with group mean data, but symptom responses to LABA+LAMA combinations are best evaluated on an individual patient basis. A lower dose, twice daily regimen for a LABA+LAMA has also been shown to improve symptoms and health status in COPD patients(809) been shown in people across different ethnic groups (Asian as well as European).(810) (Figure 3.19). These findings have Most studies with LABA+LAMA combinations have been performed in patients with a low rate of exacerbations. One study in patients with a history of exacerbations indicated that a combination of long-acting bronchodilators is more effective than long-acting bronchodilator monotherapy for preventing exacerbations.(811) Another large study found that combining a LABA with a LAMA did not reduce exacerbation rate as much as expected compared with a LAMA alone.(812) Another study in patients with a history of exacerbations showed that a combination LABA+LAMA decreased exacerbations to a greater extent than an LABA+ICS combination.(813) However, another study in a population with high exacerbation risk (≥ 2 exacerbations and/or 1 hospitalization in the previous year) reported that LABA+ICS decreased exacerbations to a greater

extent than a LABA+LAMA combination at higher blood eosinophil concentrations. A large observational pharmaco-epidemiological study found similar effectiveness of LABA + LAMA and LABA + ICS but a significantly higher risk of pneumonia in those treated with LABA+ICS.

Inhaled Corticosteroids (ICS)

General considerations

In vitro evidence suggests that COPD-associated inflammation has limited responsiveness to corticosteroids. Moreover, some drugs including beta2-agonists, theophylline or macrolides may partially facilitate corticosteroid sensitivity in COPD.(815,816)

The clinical relevance of this effect has not yet been fully established.

In vivo data suggest that the dose-response relationships and long-term (> 3 years) safety of ICS in people with COPD are unclear and require further investigation.(813)

Because the effects of ICS in COPD can be modulated by the concomitant use of long-acting bronchodilators, these two therapeutic options are discussed separately.

Both current and ex-smokers with COPD benefit from ICS use in terms of lung function and exacerbation rates, although the magnitude of the effect is lower in heavy or current smokers compared to light or ex-smokers. (448,817) Efficacy of ICS (alone) Most studies have found that regular treatment with ICS alone does not modify the long-term decline of FEV1 nor mortality in people with COPD.(818)

on mortality in people with COPD have not provided conclusive evidence of benefit.(818)

Studies and meta-analyses assessing the effect of regular treatment with ICS alone In the TORCH trial, a trend toward higher mortality was observed for patients treated with fluticasone propionate alone compared to those receiving placebo or salmeterol plus fluticasone propionate combination.(697)

However, an increase in mortality was not observed in COPD patients treated with fluticasone furoate in the Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Heightened Cardiovascular Risk (SUMMIT) trial.(819)

A number of studies have investigated whether there is a relationship between ICS treatment and risk of lung cancer with conflicting results.(821)

ICS in combination with long-acting bronchodilator therapy In patients with moderate to very severe COPD and exacerbations, an ICS combined with a LABA is more effective than either component alone in improving lung function, health status and reducing exacerbations.(822,823)

powered on all-cause mortality as the primary outcome failed to demonstrate a statistically significant effect of combination therapy on survival.(697,819)

Most studies that found a beneficial effect of a LABA+ICS fixed dose combination (FDC) over a LABA alone on exacerbation rate, recruited patients with a history of at least one exacerbation in the previous year.(822)

RCT conducted in a primary healthcare setting in the United Kingdom compared a LABA+ICS combination with usual care. Findings showed an 8.4% reduction in moderate-to-severe exacerbations (primary outcome) and a significant improvement in CAT™ score, with no difference in the rate of healthcare contacts or pneumonias. However, basing recommendations on these results is difficult because of the heterogeneity of treatments reported in the usual care group, the higher rate of treatment changes in the group receiving the LABA+ICS combination of interest, and the medical practice patterns unique to the UK region where the study was conducted.(824) A pragmatic In moderate COPD, fluticasone furoate alone or in combination with vilanterol was associated with slower decline in FEV1 compared with placebo or vilanterol alone by on average 9 mL/year.(820)

Triple therapy (LABA+LAMA+ICS)

The step up in inhaled treatment to LABA plus LAMA plus ICS (triple therapy) can occur by various approaches(851) and

has been shown to improve lung function, patient reported outcomes and reduce exacerbations when compared to LAMA alone, LABA+LAMA and LABA+ICS.(445,447,448,852-859)

A post-hoc analysis of one of the RCTs that evaluated the effects of LABA+LAMA+ICS showed that triple therapy improved clinical outcomes versus dual therapy regardless of smoking status.(860)

A post-hoc pooled analysis of three triple therapy clinical trials in COPD patients with severe airflow obstruction and a history of exacerbations showed a non-significant trend for lower mortality (assessed as a safety outcome) with triple inhaled therapy compared to non-ICS based treatments.(861)

IMPACT and ETHOS) were reviewed earlier in Chapter 3 (see 'Therapeutic interventions that reduce COPD mortality') and provide new evidence on mortality reduction with fixed-dose inhaled triple combinations compared to dual bronchodilation.(566,862)

Phosphodiesterase-4 (PDE4) inhibitor

The principal action of PDE4 inhibitors is to reduce inflammation by inhibiting the breakdown of intracellular cyclic AMP.(867) Roflumilast is a once daily oral medication with no direct bronchodilator activity. Roflumilast reduces moderate and severe exacerbations treated with systemic corticosteroids in patients with chronic bronchitis, severe to very severe COPD: The effects on lung function are also seen

when roflumilast is added to long-acting bronchodilators, and in patients who are not controlled on fixed-dose LABA + ICS combinations. The beneficial effects of roflumilast have been reported to be greater in patients with a prior history of hospitalization for an acute exacerbation. There has been no study directly comparing roflumilast with an inhaled corticosteroid.

Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021 [3,4]

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Nationale VersorgungsLeitlinie COPD; Langfassung, 2. Auflage, Version 1

Zielsetzung/Fragestellung

Nationale VersorgungsLeitlinien sollen die Versorgung von Patient*innen in Deutschland verbessern durch aktuelle wissenschaftlich begründete Empfehlungen zu Diagnostik, Behandlung und Rehabilitation sowie zu einem strukturierten und optimierten Management der Erkrankung. Dazu gehört insbesondere auch eine verbesserte Kommunikation zwischen den Behandelnden über alle Sektoren- und Fächergrenzen hinaus sowie der Einbezug der Patient*innen in alle Behandlungsentscheidungen.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft teilweise zu (Evidenz über Hintergrundtext identifizierbar);
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft zu (am 25. Juni 2021 verabschiedet, 5-jährige Überarbeitung angestrebt).

Recherche/Suchzeitraum:

- Die strukturierte Leitlinienrecherche wurde vom 22.02.2017 bis 22.03.2017 durchgeführt.
- Systematische Recherchen wurden in Medline via Pubmed und der Cochrane-Datenbank durchgeführt. Recherche bis 01/2019.

LoE

- Evidenzbewertung mit dem AMSTAR-Tool, AMSTAR-2-Tool, in Anlehnung an das Cochrane Risk of Bias Tool, entsprechend den Empfehlungen zur „Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung“ und mit dem QUADAS-2-Tool.
- Evidenzqualität: Für den Fall, dass eine Bewertung nach GRADE bereits durch die Autor*innen der systematischen Übersichtsarbeit erfolgt war, wurde diese übernommen. Wenn eine Bewertung nach GRADE nicht zur Verfügung stand, oder Primärstudien aus systematisch durchgeführten Recherchen für die Formulierung von Empfehlungen herangezogen wurden, wurde die Präzision, Direktheit und Konsistenz der Evidenz, sowie endpunktbezogene Studienqualität betrachtet und narrativ beschrieben. Daraus ergab sich eine Bewertung der Evidenzqualität in Anlehnung an

GRADE von hoch bis sehr gering. Eigene GRADE-Bewertungen wurden nicht vorgenommen, da auch keine eigenen Metaanalysen durchgeführt wurden.

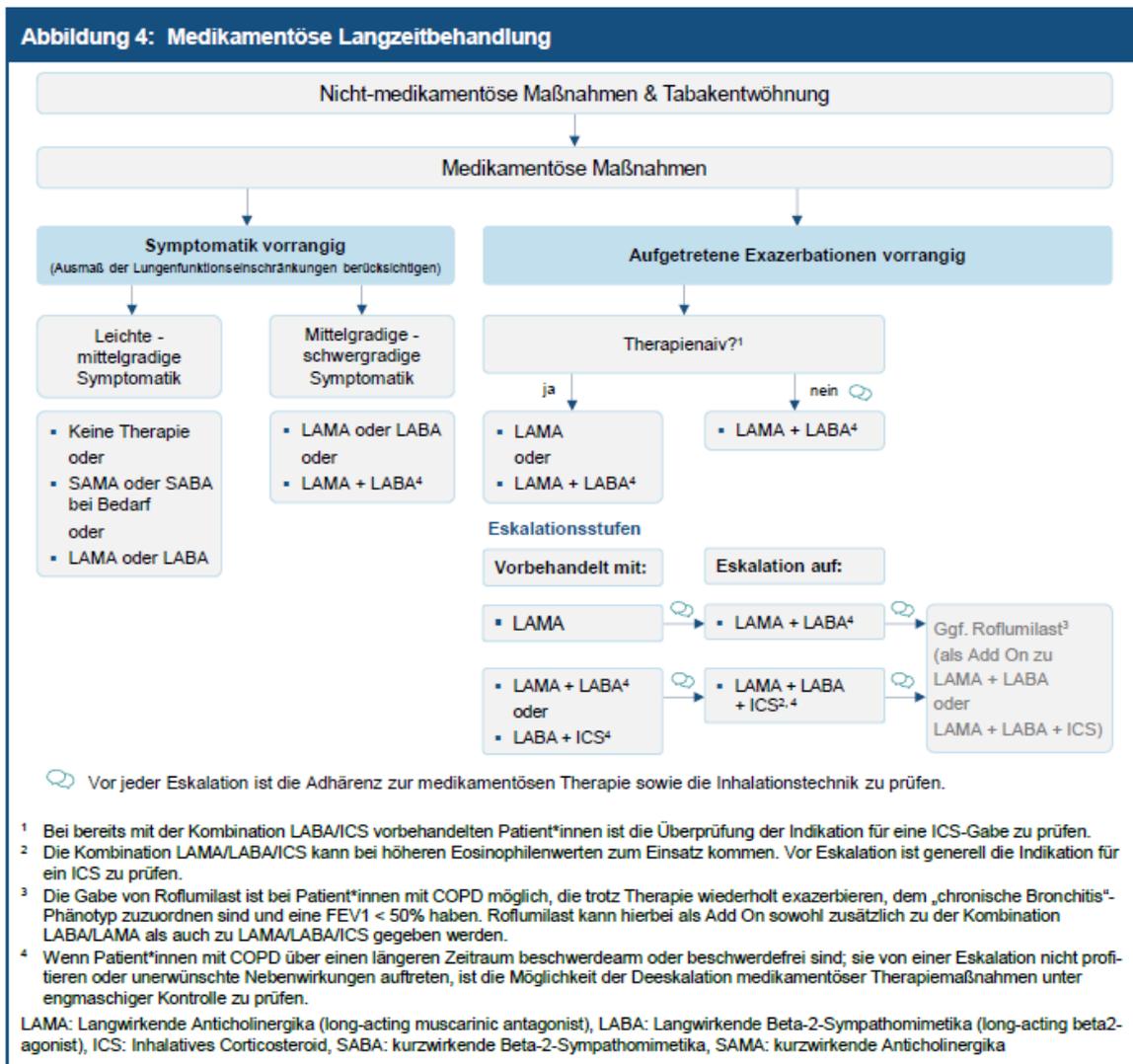
GoR

Tabelle 3: Schema zur Graduierung von NVL-Empfehlungen, modifiziert nach [7,9]

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	Starke Positiv-Empfehlung	Soll	↑↑↑
B	Abgeschwächte Positiv-Empfehlung	Sollte	↑↑
O	Offene Empfehlung	Kann	↔
B	Abgeschwächte Negativ-Empfehlung	Sollte nicht	↓↓
A	Starke Negativ-Empfehlung	Soll nicht	↓↓↓

Medikamentöse Therapie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
5-1 Patient*innen mit COPD sollen gemäß dem Algorithmus Medikamentöse Langzeitbehandlung (Abbildung 4) behandelt werden.	↑↑



- Evidenzbasis: Der Algorithmus zur medikamentösen Langzeitbehandlung beruht auf einer strukturierten Recherche nach aggregierter Evidenz. Für die Interpretation der einzelnen Evidenzen geht die Leitliniengruppe von Gruppeneffekten aus. Zur Frage des Stellenwertes der Triple-Therapie sowie Roflumilast wurden zusätzlich systematische Recherchen nach RCTs durchgeführt; ebenso zu möglichen kardialen Nebenwirkungen unter LAMA oder LABA-Therapie. Die Evidenz für die einzelnen Therapiestufen wird jeweils im zugehörigen Abschnitt beschrieben
- Erläuterung zur Darstellung des Algorithmus: Der Algorithmus wird in 2 Behandlungspfade unterteilt. Der linke Pfad empfiehlt mögliche medikamentöse Therapieoptionen für Patient*innen, bei denen die Schwere der Hauptsymptome im Vordergrund steht (siehe Kapitel 2.7 Strukturierte Symptomerfassung). Die rechte Seite stellt mögliche Therapien bei Patient*innen da, welche vermehrt Exazerbationen in der

Anamnese oder im Krankheitsverlauf erlebt haben (siehe Kapitel 2.7.1 Erfassung von Exazerbationen). In den unterschiedlichen Therapiestufen sind teils mehrere Alternativen pro Kasten (z. B. Mono- oder Kombitherapie) aufgeführt. Welche davon im individuellen Fall in Frage kommen, müssen Ärzt*innen und Patient*innen vor dem Hintergrund der persönlichen Umstände sowie der zu erwartenden Wirkungen und Nebenwirkungen entscheiden. Mit der Reihenfolge in den Kästen ist explizit keine Gewichtung verbunden.

Inhalative Therapie

*Initiale Behandlung therapienaiver Patient*innen*

Keine medikamentöse Therapie

- Zum Stellenwert des Verzichts auf medikamentöse Maßnahmen bei gering symptomatischen Patient*innen ohne Exazerbationen konnte keine Evidenz identifiziert werden. Basierend auf der klinischen Erfahrung der Leitlinien-gruppe sieht der Algorithmus bei einer vorrangig leichten bis mittelschweren Symptomatik (siehe Kapitel 2.7 Strukturierte Symptomerfassung) nach individueller Einschätzung des Gesundheitszustandes der Patient*innen auch den Verzicht auf medikamentöse Therapie und die Ausschöpfung nicht-medikamentöser Therapiemaßnahmen als Option vor (siehe Kapitel 4 Nicht-medikamentöse Therapie). Ziel ist, die COPD-Symptomatik mit dem geringstmöglichen Risiko an unerwünschten Wirkungen zu verbessern. Bei Patient*innen, die wenig unter ihrer Symptomatik leiden, ist es daher nach Einschätzung der Leitliniengruppe möglich zu prüfen, in wie weit nicht-medikamentöse Maßnahmen die Beschwerden wirksam lindern können. Dies wird durch andere Leitlinien ebenfalls gestützt [9]. Da eine schwere Exazerbation eine gefährliche Notfallsituation darstellt und die medikamentöse Behandlung das Auftreten von Exazerbationen reduzieren kann, wird der Verzicht auf eine medikamentöse Behandlung nicht empfohlen, wenn in der Vorgeschichte bereits schwere Exazerbationen aufgetreten sind.

Bedarfsmedikation

- Evidenzbasis: In der strukturierten Recherche konnte 1 Cochrane-Review [154] identifiziert werden.
- Rationale: Nach den Daten aus einer strukturierten Recherche und basierend auf der klinischen Erfahrung sowie anderen Leitlinien sieht die Leitliniengruppe eine ausschließlich bedarfsorientierte Therapie mit einem SAMA oder SABA als Behandlungsoption bei mild bis mittelgradiger COPD-Symptomatik. Sie zeichnen sich aus durch einen schnellen Wirkungsbeginn und eine Wirkdauer von 4-6 Stunden und sind daher in der Bedarfs- und Notfalleinwendung einsetzbar. Da keine Überlegenheit einer Wirkstoffgruppe gezeigt werden konnte, ist es gerechtfertigt, die Bedarfsmedikation entsprechend des individuell besseren Ansprechens der Patient*innen auf die jeweilige Medikation zu wählen. Bei der ausschließlich bedarfsorientierten Therapie besteht erfahrungsgemäß die Gefahr der Verschleierung einer Progression durch zu häufigen Gebrauch. Das kann dazu führen, dass nicht rechtzeitig eine Langzeittherapie initiiert wird. Die Leitliniengruppe weist darauf hin, dass eine Langzeittherapie mit kurzwirksamen Bronchodilatoren aufgrund des Nebenwirkungsprofils nicht indiziert ist. Steht die Vermeidung von weiteren Exazerbationen im Fokus der Therapie, sieht die Leitliniengruppe keine Indikation für bedarfsweisen Einsatz von SABA oder SAMA.

Langwirksame Bronchodilatoren

- Evidenzbasis: In der strukturierten Recherche konnten zwei Cochrane-Reviews [155,156] identifiziert werden, welche die Wirkungen von langwirksamen Muskarinantagonisten und langwirksamen Beta-2-Agonisten untersuchten.

- Rationale: Die Evidenzqualität wird als moderat eingeschätzt. LAMA sind im Vergleich zu Placebo prinzipiell wirksam, zudem sind LAMA und LABA hinsichtlich Mortalität und Verbesserung der Symptomatik vergleichbar. Hinsichtlich der Vermeidung von Exazerbationen scheinen LAMA überlegen. Daraus leitet die Leitliniengruppe die Indikation für ein LAMA oder ein LABA bei therapie-naiven Patient*innen mit COPD ohne stattgehabte Exazerbationen ab. Ebenso begründen die Daten die Indikation eines LAMA bei Patient*innen mit höherer Exazerbationsfrequenz.
- Sicherheit: Zur Klärung, welche langwirksame Bronchodilatatorgruppe (LAMA oder LABA) als inhalative Dauertherapie weniger kardiale Nebenwirkungen verursacht, wurde eine zusätzliche systematische Recherche durchgeführt. Es wurden hauptsächlich Registerstudien identifiziert [157–162], jedoch keine prospektiven Studien mit adjustierten Endpunkten. Auf Basis dieser Ergebnisse – zusammen mit der Schwierigkeit, Kausalzusammenhänge aus Registern abzuleiten – kann nach Einschätzung der Leitliniengruppe keine Überlegenheit von einem LABA oder einem LAMA als initiale Dauertherapie hinsichtlich möglicher kardialer Nebenwirkungen abgeleitet werden. Die Vermutung, dass insbesondere Tiotropium eine sichere Dauertherapie diesbezüglich ist, konnte durch die Recherche nicht bestätigt werden.

*Therapieeskalation bei vorbehandelten Patient*innen*

LAMA/LABA

- Evidenzbasis: Zum Stellenwert der Kombinationstherapie aus LAMA und LABA konnten in der strukturierten Recherche zwei Cochrane-Reviews [163,164] identifiziert werden.
- Rationale: Die Evidenzqualität wird als überwiegend moderat bis hoch eingeschätzt. Die vorliegende Evidenz stützt die Kombination von LAMA und LABA als nächste Eskalationsstufe. Erhalten Patient*innen initial bereits ein LAMA, können schwere Exazerbationen durch die zusätzliche Gabe eines LABA wahrscheinlich nicht verhindert werden, jedoch könnten diese nach Einschätzung der Leitliniengruppe zu einer zusätzlichen Symptomverbesserung führen.
- Mit ICS vorbehandelte Patient*innen: Die Leitliniengruppe weist auf Basis ihrer klinischen Erfahrung – und gestützt durch die Daten der DACCORD-Studien [33] – darauf hin, dass ein großer Anteil der Patient*innen mit COPD im vertragsärztlichen Bereich bereits mit der Kombination ICS/LABA vorbehandelt ist und empfiehlt (siehe Abbildung 4 und Empfehlung 5-2) die Indikation für eine ICS-Gabe regelmäßig zu überprüfen und dies abzusetzen, wenn die Indikation nicht (mehr) besteht

LAMA/LABA/ICS (Triple-Therapie)

- Evidenzbasis: In der strukturierten Recherche wurde ein Cochrane-Review identifiziert, der den Stellenwert einer Triple-Therapie aus LAMA, LABA und ICS untersuchte [165]. Dieser konnte jedoch innerhalb des Suchzeitraumes (09/2016) keine RCTs einschließen. Eine zusätzlich durchgeführte systematische Recherche zum Thema ergab acht neuere RCTs [166–173]. Von diesen thematisierten 5 RCTs [166–169,172] die Eskalation von einer LABA/ICS- oder LAMA/LABA-Kombination auf die Triple-Therapie.
- Rationale: Die Evidenzqualität wird für Patient*innen mit stattgehabten Exazerbationen als moderat eingeschätzt; bei Patient*innen ohne stattgehabte Exazerbationen als sehr gering. Auf Basis der identifizierten Evidenz und klinischer Überlegungen sieht die Leitliniengruppe in der Triple-Therapie eine Möglichkeit der Therapieeskalation für Patient*innen mit COPD, bei welchen – trotz Therapie mit einer LAMA/LABA-Kombination – weiterhin Exazerbationen vorrangig sind. Die Daten der hier eingeschlossenen 5 RCTs zeigen unter Einsatz der Triple-Therapie eine Verbesserung des Endpunktes Exazerbationen; die Konfidenzintervalle sind zumeist eng, was für eine ausreichende Präzision dieses Endpunktes spricht (Ausnahme Ferguson [167]: Vergleich Triple-

Therapie vs. LABA/ICS). Die Übertragbarkeit dieses Effektes (Direktheit) ist zumeist begrenzt auf Patient*innen mit COPD und stattgehabten Exazerbationen im letzten Jahr – 4/5 der identifizierten RCTs hatten dies als Einschlusskriterium definiert. Bei Patient*innen ohne Exazerbationen hat die Triple-Therapie dagegen keinen großen Stellenwert, da der Effekt auf die Symptomatik kaum untersucht wurde und nicht plausibel erscheint. In 3/5 der identifizierten Studien ergaben sich zudem Hinweise darauf, dass bei einer höheren Eosinophilenzahl im Differentialblutbild die Triple-Therapie eine stärkere Reduktion künftiger Exazerbationen erzielen kann. Hier sieht die Leitliniengruppe eine mögliche Indikation für die zusätzliche Gabe eines ICS (siehe den folgenden Abschnitt). Anhaltspunkte für ein eventuell erhöhtes Ansprechen auf die inhalative Steroidgabe können – neben der erhöhten Eosinophilenzahl – ein diagnostisch gesichertes Asthma oder eine Atopie, erhebliche Variationen der FEV1 über einen längeren Zeitraum (mindestens 400 ml), oder eine über den Tag erhebliche Variation des maximal expiratorischen Flusses (mindestens 20%) sein [9].

Roflumilast

- **Evidenzbasis:** In der strukturierten Recherche konnte ein Cochrane-Review [182] zum Thema identifiziert werden.
- **Rationale:** Die Evidenzqualität wird als gering eingeschätzt. Auch wurden in die identifizierte systematische Übersichtsarbeit keine Studien eingeschlossen, die die Wirksamkeit von Roflumilast als Add-on speziell zu einer Triple-Therapie untersuchen. Dennoch einigt sich die Gruppe auf Basis der vorhandenen Evidenz darauf, Roflumilast als letzte Eskalationsstufe zu einer Triple-Therapie (LAMA/LABA/ICS) zu empfehlen, wenn wegen erhöhter Exazerbationsgefahr weiterhin Handlungsbedarf besteht. In einigen Fällen ist Roflumilast auch statt ICS eine Option als Add-on zu einer LAMA/LABA-Kombination, nämlich, wenn ICS-Kontraindikationen bestehen, da von einem ähnlichen, entzündungsmildernden Wirkungsansatz ausgegangen werden kann. Die Gabe von Roflumilast ist demnach bei Patient*innen mit COPD möglich, die trotz Therapie wiederholt exazerbieren, dem „chronische Bronchitis“-Phänotyp zuzuordnen sind (siehe Kapitel 1.2 Epidemiologie) und eine FEV1 < 50% haben. Dies entspricht den Formulierungen der EMA-Dokumente [183]. Um das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen zu reduzieren, ist ein stufenweises Aufdosieren der Medikation möglich.

Orale Steroidtherapie

Die Leitlinie adressiert an dieser Stelle diejenigen Patient*innen, welche ohne eine dauerhafte orale Steroidtherapie als Therapieoption nicht zurechtkommen. Nach der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe gibt es eine geringe Anzahl von Patient*innen, die zeitweise nicht ohne diese Option zu führen sind.

- **Evidenzbasis:** Ein in der strukturierten Recherche identifizierter Cochrane-Review [188] untersuchte die Effekte oral applizierter Steroide gegenüber einer Placebo-Gabe bei Patient*innen mit COPD.
- **Rationale:** Auf Basis ihrer klinischen Erfahrungen sieht die Leitliniengruppe keine belastbare Evidenz für die dauerhafte Gabe von OCS (Orale Corticosteroide), insbesondere aufgrund der potenziellen Schäden. In den seltenen Fällen, in denen sich eine orale Steroidgabe vorübergehend dennoch nicht vermeiden lässt, ist es wichtig, diese dann mit einer möglichst niedrigen wirksamen Dosierung durchzuführen. Grundsätzlich sind die kontinuierliche Überprüfung der Indikation und entsprechende Absatzversuche geboten.

Prophylaktische Therapie mit Antibiotika

- Evidenzbasis: In der strukturierten Recherche wurde ein Cochrane-Review zum Stellenwert der prophylaktischen Therapie mit Antibiotika identifiziert [189].
- Rationale: Die Leitliniengruppe schließt aus den Daten der strukturierten Recherche mit moderater Evidenzqualität, dass die prophylaktische Gabe von Antibiotika im Einzelfall zwar eine mögliche Option für die Reduktion von Exazerbationen zu sein scheint. Diese kommt jedoch nicht als Standardbehandlung in Betracht, vor allem vor dem Hintergrund der steigenden Anzahl von Antibiotikaresistenzen sowie spezifischer Nebenwirkungen einzelner Substanzen. Im Sinn des „Antibiotic Stewardship“ muss der dauerhafte Einsatz von Antibiotika zur Prophylaxe sehr kritisch geprüft und gegen die gesamtgesellschaftlichen Schäden abgewogen werden.

Mukolytika

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>5-8</p> <p>Bei symptomatischen Patient*innen mit überwiegend bronchitischen Beschwerden können ausgewählte Mukolytika (z. B. N-Acetylcystein) als Dauertherapie und in angemessener Dosierung zur Vermeidung von Exazerbationen eingesetzt werden.</p>	↔

- Evidenzbasis: Die Empfehlung 5-8 basiert auf einer systematischen Recherche nach aggregierter Evidenz sowie der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe. Es werden vier Meta-analysen herangezogen: [190-193]
- Rationale: Die Evidenzqualität wird als überwiegend moderat eingeschätzt. Mukolytika nehmen nach Einschätzung der Leitliniengruppe einen hohen Stellenwert in der Selbstmedikation bei Patient*innen mit COPD ein. Der Vorteil einer oralen Einnahme kann möglicherweise eine wichtige Therapieoption insbesondere für ältere Menschen darstellen. Auf Basis der vorhandenen Evidenz wurde aufgrund der überwiegend moderaten Evidenzqualität bei gleichzeitigen generell erhöhten Risiken für Adhärenzbeeinträchtigung und Wechselwirkungen durch Polypharmazie für Mukolytika eine offene Empfehlung formuliert, wenn die Vermeidung von Exazerbationen im Vordergrund steht. Besonders hinzuweisen ist darauf, dass Wirksamkeit für Mukolytika nur in entsprechend hoher Dosierung und als Dauertherapie gezeigt wurde.

Antitussiva

- Die S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit Husten [126] sieht die Indikation für eine antitussive Therapie insbesondere bei unproduktivem Reizhusten bzw. bei Husten mit geringen Sekretmengen (bei akuten Atemwegsinfektionen). Falls es keine (Erkältungsinfekt, akute virale Bronchitis) oder keine schnell und effektiv wirkende kausale Therapie gibt, ist die vorübergehende Verordnung von Hustenstillern eine Option.
- Wenn jedoch eine Sekretretention zu Husten führt, ist die Förderung der Expektoration das zentrale Prinzip in der physikalischen und medikamentösen Therapie. Antitussiva sind hierbei nur in Ausnahmefällen indiziert, zum Beispiel nachts für Hustendämpfung in Kombination mit Expektorantien tagsüber. [126]

Betablocker

- Evidenzbasis: Zum Umgang mit Betablockern bei Patient*innen mit COPD konnte in der strukturierten Recherche ein Cochrane-Review identifiziert werden [195].
- Stellenwert: Die identifizierten Daten lassen wenige Rückschlüsse auf Patient*innen mit COPD und kardiovaskulären Indikationen für eine Beta-Blocker-Therapie zu. Es ergeben

sich jedoch Hinweise, dass die Indikation für Patient*innen mit schwergradiger COPD und einem hohen Risiko für schwere Exazerbationen strenger gestellt werden muss.

Referenzen aus Leitlinien

7. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328(7454):1490–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205295>.
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. 2018 (NICE Clinical Guideline; 155) [cited: 2020-01-30]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng115/re-sources/chronic-obstructive-pulmonary-disease-in-over-16s-diagnosis-and-management-pdf-66141600098245>.
33. Worth H, Buhl R, Criée C-P, et al. The 'real-life' COPD patient in Germany: The DACCOR study. *Respir Med* 2016; 111:64–71. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.12.010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26775251>.
92. Zainuldin R, Mackey MG, Alison JA. Optimal intensity and type of leg exercise training for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(11):CD008008. DOI: 10.1002/14651858.CD008008.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22071841>.
93. McKeough ZJ, Velloso M, Lima VP, et al. Upper limb exercise training for COPD. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11:CD011434. DOI: 10.1002/14651858.CD011434.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27846347>.
103. McCarthy B, Casey D, Devane D, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(2):CD003793. DOI: 10.1002/14651858.CD003793.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25705944>.
104. Ashworth NL, Chad KE, Harrison EL, et al. Home versus center based physical activity programs in older adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(1):CD004017. DOI: 10.1002/14651858.CD004017.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15674925>.
109. Cross JL, Elender F, Barton G, et al. Evaluation of the effectiveness of manual chest physiotherapy techniques on quality of life at six months post exacerbation of COPD (MATREX): A randomised controlled equivalence trial. *BMC Pulm Med* 2012; 12:33. DOI: 10.1186/1471-2466-12-33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22748085>.
110. Engel RM, Gonski P, Beath K, et al. Medium term effects of including manual therapy in a pulmonary rehabilitation pro-gram for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A randomized controlled pilot trial. *J Man Manip Ther* 2016; 24(2):80–9. DOI: 10.1179/2042618614Y.0000000074. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27559277>.
111. Rocha T, Souza H, Brandao DC, et al. The Manual Diaphragm Release Technique improves diaphragmatic mobility, in-spiratory capacity and exercise capacity in people with chronic obstructive pulmonary disease: A randomised trial. *J Phys-iother* 2015; 61(4):182–9. DOI: 10.1016/j.jphys.2015.08.009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26386894>.
112. Liu F, Cai H, Tang Q, et al. Effects of an animated diagram and video-based online breathing program for dyspnea in pa-tients with stable COPD. *Patient Prefer Adherence* 2013; 7:905–13. DOI: 10.2147/PPA.S43305. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24049441>.
113. Borge CR, Mengshoel AM, Omenaas E, et al. Effects of guided deep breathing on breathlessness and the breathing pat-tern in chronic obstructive pulmonary disease: A double-blind randomized control study. *Patient Educ Couns* 2015; 98(2):182–90. DOI: 10.1016/j.pec.2014.10.017. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25468399>.
114. Torres-Sanchez I, Valenza MC, Cebria I Iranzo MD, et al. Effects of different physical therapy programs on perceived health status in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease patients: A randomized clinical trial. *Disabil Rehabil* 2018; 40(17):2025–31. DOI: 10.1080/09638288.2017.1323236. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28478693>.
115. Yamaguti WP, Claudino RC, Neto AP, et al. Diaphragmatic breathing training program improves abdominal motion during natural breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2012; 93(4):571–7. DOI: 10.1016/j.apmr.2011.11.026. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22464088>.
116. van Gestel AJ, Kohler M, Steier J, et al. The effects of controlled breathing during pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Respiration* 2012; 83(2):115–24. DOI: 10.1159/000324449. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21474911>.
117. Valenza MC, Valenza-Pena G, Torres-Sanchez I, et al. Effectiveness of controlled breathing techniques on anxiety and depression in hospitalized patients with COPD: A randomized clinical Trial. *Respir Care* 2014; 59(2):209–15. DOI: 10.4187/respcare.02565. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23882107>.
126. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Deutsche Atemwegsliga, Deutsche Patientenliga Atemwegserkrankungen, et al. S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Di-agnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit Husten:



- Registernummer 020-003, Version 2019-12. 2019 [cited: 2020-01-31].
<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-003.html>.
127. Holland AE, Hill CJ, Jones AY, et al. Breathing exercises for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10:CD008250. DOI: 10.1002/14651858.CD008250.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23076942>.
134. Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (BAR). Rahmenempfehlungen zur ambulanten pneumologischen Rehabilitation. 2008 [cited: 2020-06-22]. https://www.bar-frankfurt.de/fileadmin/dateiliste/_publikationen/reha_vereinbarungen/pdfs/Rahmenempfehlung_pneumologische_Reha.pdf.
135. Deutscher Verband der Ergotherapeuten (DVE). Ergotherapie. Definition. 2007 [cited: 2020-06-22]. <https://dve.info/ergo-therapie/definition>.
136. World Health Organization (WHO), Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, DIMDI WHO-Ko-operationszentrum für das System Internationaler Klassifikationen. Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF). Geneva: WHO; 2005.
137. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Heilmittel-Richtlinie/Heilm-RL). 2011 [cited: 2020-06-22]. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2167/Heilm-RL_2020-03-20_iK-2020-06-06.pdf.
138. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP). S2k-Leitlinie Nichtinvasive und invasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz - Revision 2017: Registernummer 020-008, Version 2017-10-verlaengert. 2017 [cited: 2020-07-27]. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-008.html>.
139. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP). S2k-Leitlinie zur Langzeit-Sauerstofftherapie: Registernummer 020-002, Version 2020-08. 2020 [cited: 2021-03-11]. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-002.html>.
140. Nonoyama ML, Brooks D, Lacasse Y, et al. Oxygen therapy during exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(2):CD005372. DOI: 10.1002/14651858.CD005372.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17443585>.
141. Ekstrom M, Ahmadi Z, Bornefalk-Hermansson A, et al. Oxygen for breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease who do not qualify for home oxygen therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11:CD006429. DOI: 10.1002/14651858.CD006429.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27886372>.
142. Bradley JM, O'Neill B. Short-term ambulatory oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(4):CD004356. DOI: 10.1002/14651858.CD004356.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16235359>.
143. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, et al. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(4):CD001744. DOI: 10.1002/14651858.CD001744.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16235285>.
144. Ameer F, Carson KV, Usmani ZA, et al. Ambulatory oxygen for people with chronic obstructive pulmonary disease who are not hypoxaemic at rest. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(6):CD000238. DOI: 10.1002/14651858.CD000238.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24957353>.
145. Berthold J, Behr J, Buhr-Schinner H. Klug entscheiden: ... in der Pneumologie. *Dtsch Arztebl* 2016; 113(19):A-930-33.
146. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein R, et al. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(6):CD002878. DOI: 10.1002/14651858.CD002878.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23766138>.
147. Menadue C, Piper AJ, van 't Hul AJ, et al. Non-invasive ventilation during exercise training for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(5):CD007714. DOI: 10.1002/14651858.CD007714.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24823712>.
154. Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus short acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2):CD001387. DOI: 10.1002/14651858.CD001387.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16625543>.
155. Chong J, Karner C, Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012(9):CD009157. DOI: 10.1002/14651858.CD009157.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22972134>.
156. Ni H, Soe Z, Moe S. Acclidinium bromide for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(9):CD010509. DOI: 10.1002/14651858.CD010509.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25234126>.
157. Dong Y-H, Chang C-H, Gagne JJ, et al. Comparative Cardiovascular and Cerebrovascular Safety of Inhaled Long-Acting Bronchodilators in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Population-Based Cohort Study. *Pharmaco-therapy* 2016; 36(1):26-37. DOI: 10.1002/phar.1684. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26799347>.

158. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-Acting Bronchodilator Initiation in COPD and the Risk of Adverse Cardiopulmonary Events: A Population-Based Comparative Safety Study. *Chest* 2017; 151(1):60–7. DOI: 10.1016/j.chest.2016.08.001. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27554300>.
159. Wang M-T, Liou J-T, Lin CW, et al. Association of Cardiovascular Risk With Inhaled Long-Acting Bronchodilators in Pa-tients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Nested Case-Control Study. *JAMA Intern Med* 2018; 178(2):229–38. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.7720. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29297057>.
160. Jara M, Wentworth C, Lanes S. A new user cohort study comparing the safety of long-acting inhaled bronchodilators in COPD. *BMJ Open* 2012; 2(3). DOI: 10.1136/bmjopen-2012-000841. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22619266>.
161. Vogelmeier C, Fabbri LM, Rabe KF, et al. Effect of tiotropium vs. salmeterol on exacerbations: GOLD II and maintenance therapy naïve patients. *Respir Med* 2013; 107(1):75–83. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.09.015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23102611>.
162. Gershon A, Croxford R, Calzavara A, et al. Cardiovascular safety of inhaled long-acting bronchodilators in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med* 2013; 173(13):1175–85. DOI: 10.1001/jamaintern-med.2013.1016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23689820>.
163. Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-ago-nist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(10):CD008989. DOI: 10.1002/14651858.CD008989.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26490945>.
164. Ni H, Moe S, Soe Z, et al. Combined acclidinium bromide and long-acting beta2-agonist for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2018(12):179. DOI: 10.1002/14651858.CD011594. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30536566>.
165. Tan DJ, White CJ, Walters JA, et al. Inhaled corticosteroids with combination inhaled long-acting beta2-agonists and long-acting muscarinic antagonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11:CD011600. DOI: 10.1002/14651858.CD011600.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27830584>.
166. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378(18):1671–80. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29668352>.
167. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): A double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6(10):747–58. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30327-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30232048>.
168. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): A double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388(10048):963–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31354-X. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/27598678>.
169. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pul-monary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(4):438–46. DOI: 10.1164/rccm.201703-0449OC. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28375647>.
170. Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): A double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389(10082):1919–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30188-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28385353>.
171. Lee S-D, Xie C-M, Yunus F, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium compared with tiotropium alone in patients with severe or very severe COPD: A randomized, multicentre study in East Asia. *Respirology* 2016; 21(1):119–27. DOI: 10.1111/resp.12646. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26394882>.
172. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): A double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391(10125):1076–84. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30206-X. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29429593>.
173. Chapman KR, Hurst JR, Frent S-M, et al. Long-Term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in Pa-tients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SUNSET): A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198(3):329–39. DOI: 10.1164/rccm.201803-0405OC. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/29779416>.
182. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Data-base Syst Rev* 2017; 9(9):CD002309. DOI: 10.1002/14651858.CD002309.pub5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/28922692>.

183. European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Daxas. International non-proprietary name: roflumilast.: Proce-dure No. EMEA/H/C/001179/X/0035. 2018 [cited: 2020-02-04]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-re-port/daxas-h-c-1179-x-0035-epar-assessment-report-extension_en.pdf.
188. Walters JA, Walters EH, Wood-Baker R. Oral corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3):CD005374. DOI: 10.1002/14651858.CD005374. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/16034972>.
189. Herath SC, Normansell R, Maisey S, et al. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 10(10):CD009764. DOI: 10.1002/14651858.CD009764.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30376188>.
190. Poole P, Sathananthan K, Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pul-monary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 5:CD001287. DOI: 10.1002/14651858.CD001287.pub6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31107966>.
191. Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, et al. Impact of Mucolytic Agents on COPD Exacerbations: A Pair-wise and Network Meta-analysis. *COPD* 2017; 14(5):552–63. DOI: 10.1080/15412555.2017.1347918. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/28753070>.
192. Cazzola M, Calzetta L, Page C, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: A meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2015; 24(137):451–61. DOI: 10.1183/16000617.00002215. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26324807>.
193. Fowdar K, Chen H, He Z, et al. The effect of N-acetylcysteine on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis and systematic review. *Heart Lung* 2017; 46(2):120–8. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2016.12.004. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28109565>.
195. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(4):CD003566. DOI: 10.1002/14651858.CD003566.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/16235327>.

Bourbeau J et al., 2023 [2]

Canadian Thoracic Society Clinical

Canadian Thoracic Society Clinical Practice Guideline on pharmacotherapy in patients with COPD – 2019 update of evidence

Zielsetzung/Fragestellung

The overall objective of this CTS guideline is to help clinicians match pharmacological treatment to the clinical status of individuals with stable COPD. This is an important step toward personalizing therapy based on individual characterization. The specific objective is to provide clinical guidance with evidence-based recommendations from a systematic review with a meta-analysis and expertinformed clinical remarks to optimize maintenance pharmacological therapy aimed at alleviating dyspnea and improving health status, preventing exacerbations and reducing mortality for individuals with stable COPD.

Methodik

- Repräsentatives Gremium – trifft teilweise zu (Patient*innenbeteiligung unklar);
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft zu (The guideline will be formally reviewed every three years or sooner to determine the need for and nature of any updates).

Recherche/Suchzeitraum

- In addition to the studies included in our previous guidelines, a comprehensive search of literature was performed from MEDLINE, EMBASE, and COCHRANE libraries from the end date of the 2019 guideline search (October 18, 2018, to June 9, 2022) for PICO 1 and 2, and from 1974 to June 9, 2022, for PICO 3.

LoE

- GRADE

GoR

- Following open and extensive discussions, the entire panel proposed wording and/or updates to prior recommendations, and where applicable, any required change to the strength of the recommendation. They based the strength of each recommendation on the GRADE quality of evidence²⁰ and synthesis of clinical judgment.
- Recommendations were then voted upon using a six-point voting scale, whereby it was defined a priori that a recommendation would only be accepted if each panel member voted for option 1, 2, or 3 (“wholeheartedly agree,” “agree,” or “can support”). For a recommendation to be accepted, it had to be voted on by 75% of the eligible panel members and achieve ratings 1, 2, or 3 by 80% of the voting panelists. In the event of a failure to reach 80% of votes with ratings 1, 2, or 3, another period of discussion ensued, whereby dissenting opinions were heard and considered.
- The recommendation was revised as necessary and followed by a second round of voting using a three-point scale, for which acceptance of a recommendation required a majority (80%) of panelists to choose option 1 or 2. Throughout this process all recommendations achieved acceptance. We also included practical clinical advice within “Clinical Remarks” attached to recommendations. This advice represents the consensus opinion of panel members based on their expertise.

Empfehlungen

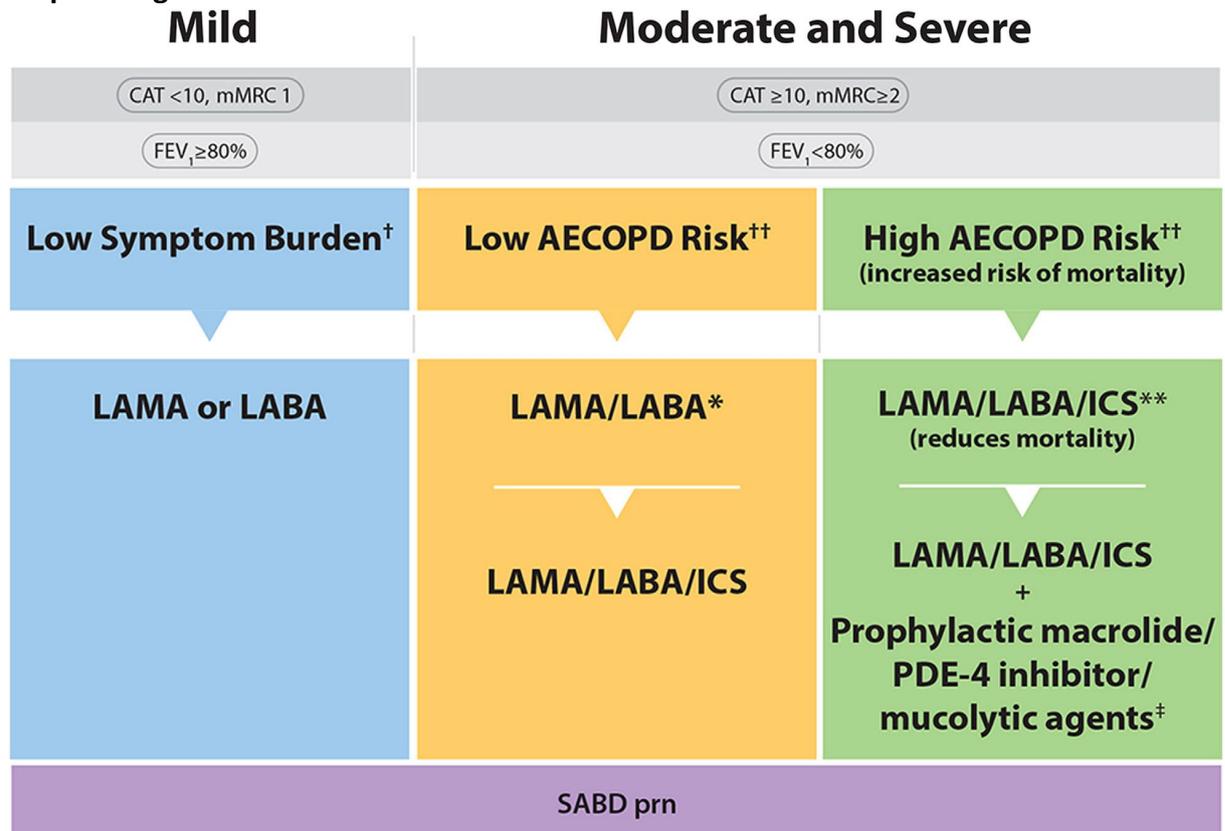


Figure 3 – COPD pharmacotherapy. This figure promotes an evidence-informed approach that aligns proven effective treatments with spirometry, symptom burden, risk of future exacerbations, and mortality risk. Because of the clinical heterogeneity in COPD, spirometry should not be used in isolation to assess disease severity and this is why it is also important to perform a thorough clinical evaluation of the patient, including symptom burden and risk of exacerbations that permits the implementation of treatments that are specific for subpopulations. SABD prn (as needed) should accompany all recommended therapies across the spectrum of COPD. †Symptom burden encompasses shortness of breath, activity limitation, and impaired health status. ††Individuals are considered at “Low Risk of AECOPD” if # 1 moderate AECOPD in the last year (moderate AECOPD is an event with prescribed antibiotic and/or oral corticosteroids) and did not require hospital admission/ED visit. Individuals are considered at “High Risk of AECOPD” if \$ 2 moderate AECOPD or \$ 1 severe exacerbation in the last year (severe AECOPD is an event requiring hospitalization or ED visit). * LAMA/LABA single inhaled dual therapy is preferred over ICS/LABA inhaled combination therapy considering the additional improvements in lung function and the lower rates of adverse events such as pneumonia. ICS/LABA combination therapy should be used in individuals with concomitant asthma. There is no universally accepted definition of concomitant asthma. The 2017 CTS Position Statement on COPD Pharmacotherapy provides guidance on the assessment of patients who may have concomitant asthma. **Triple inhaled ICS/LAMA/LABA combination therapy should preferably be administered in a single inhaler triple therapy (SITT), and not in multiple inhalers (see text), although we acknowledge that some patients continue to prefer separate inhalers. ‡Oral pharmacotherapies in this group include prophylactic macrolide, and PDE-4 inhibitor and mucolytic agents for patients with chronic bronchitis. AECOPD, acute exacerbation of COPD; CAT, COPD assessment test; ICS, inhaled corticosteroid; LABA, longacting β_2 -agonist; LAMA, long-acting muscarinic antagonist; mMRC, Modified Medical Research Council; SABD prn, short-acting bronchodilator as needed.

PICO 1
TABLE 1] 2023 Recommendations for PICO 1. How Does a Clinician Choose Appropriate Maintenance Pharmacotherapies in Individuals With Stable COPD to Reduce Symptom Burden, for Example, Dyspnea and Exercise Intolerance, and Improve Health Status?

2023 Recommendations to Reduce Symptom Burden and Improve Health Status	Strength of Recommendation	Certainty of Evidence	Evidence From Meta-Analysis	
			Online Supplement Table 1	Online Supplement 2
<p>P.1.A. In individuals with stable COPD, at low risk of exacerbations^S, with low symptom burden and health status impairment (CAT < 10, mMRC 1), and only mildly impaired lung function (FEV₁ ≥ 80% predicted), we recommend starting initial monotherapy with either LAMA or LABA.</p> <p>Clinical remark: All studies have characterized individuals with spirometry-based COPD although not all have classified disease severity by FEV₁, mMRC, and/or CAT exactly as we have in order to compare either LAMA or LABA monotherapy to placebo; however, the panel valued the importance of providing a precise consensus working definition of COPD with mild symptom burden for recommending regular long-acting bronchodilator therapy.</p>	Strong	<p>Moderate to high certainty of greater improvements in dyspnea, exercise tolerance, and health status with LAMA or LABA compared to placebo.</p>	1.1 a, b	Tables 16, 17; Pages 127, 128.
		<p>Low certainty of greater improvements in dyspnea, exercise tolerance, and health status with LAMA monotherapy compared to LABA monotherapy.</p>	1.1 c	Table 1; Figures: 1-13; Pages 5-23.
		<p>Low certainty of greater improvement in physical activity with LAMA or LABA compared to placebo.</p>	1.1 d	n/a
<p>P.1.B. In individuals with stable COPD, at low risk of exacerbations^S, with a moderate to high symptom burden/health status impairment (CAT ≥ 10, mMRC ≥ 2) and impaired lung function (FEV₁ < 80% predicted), we recommend starting LAMA/LABA dual therapy as initial maintenance therapy.</p> <p>Clinical remarks: This recommendation reflects the strength and quality of evidence and high importance to patients and clinicians of alleviating dyspnea and improving health status as key treatment goals of COPD, particularly in individuals with moderate to high symptom burden/health status impairment.</p> <p>Note that improvement in exercise capacity may not lead to improvement in physical activity without adding a behavioral intervention.</p> <p>LAMA/LABA dual therapy is preferred to ICS/LABA combination therapy due to significant improvement in lung function and lower rates of pneumonia. However,</p>	Strong	<p>Moderate to high certainty of greater improvements in dyspnea, exercise intolerance, and health status with LAMA/LABA compared to LAMA monotherapy.</p>	1.2 a	Table 2; Figures: 14-23; Pages 24-40.
		<p>Moderate certainty of greater improvements in dyspnea, exercise intolerance, and health status with LAMA/LABA compared to LABA monotherapy.</p>	1.2 b	Table 3; Figures: 24-34; Pages 41-50.
		<p>Low certainty of greater improvement in physical activity with LAMA/LABA compared to placebo.</p>	1.3	Table 18; Page 129.
		<p>Low certainty of greater improvements in dyspnea, exercise intolerance, and health status</p>	1.5	Table 4; Figures: 35-46; Pages 51-62.

2023 Recommendations to Reduce Symptom Burden and Improve Health Status	Strength of Recommendation	Certainty of Evidence	Evidence From Meta-Analysis	
			Online Supplement Table 1	Online Supplement 2
<p>ICS/LABA combination therapy is preferred to LAMA/LABA dual therapy in individuals who have COPD with concomitant asthma.</p>		<p>with LAMA/LABA compared to ICS/LABA combination therapy.</p>		
<p>P.1.C. In individuals with stable COPD, at low risk of exacerbations^S, with a moderate to high symptom burden and/or health status impairment (CAT ≥ 10, mMRC ≥ 2) and impaired lung function (FEV₁ < 80% predicted) despite LAMA/LABA dual therapy or ICS/LABA combination therapy, we recommend step-up to a LAMA/LABA/ICS triple combination therapy.</p> <p>Clinical remark: The best option to alleviate dyspnea and other symptoms as well as to improve health status is to combine optimal pharmacotherapy with pulmonary rehabilitation.</p>	Strong	<p>Moderate certainty of greater improvements in dyspnea and health status with LAMA/LABA/ICS compared to LAMA/LABA dual therapy or ICS/LABA combination therapy.</p>	1.6 a, b	Tables 7, 8; Figures: 71-92; Pages 90-107.
<p>P.1.D. In individuals with stable COPD, at low risk of exacerbations^S, with a moderate to high symptom burden and/or health status impairment (CAT ≥ 10, mMRC ≥ 2) and impaired lung function (FEV₁ < 80% predicted) despite LAMA/LABA/ICS triple combination therapy, we suggest not stepping down to LAMA/LABA dual therapy.</p> <p>For patients taking LAMA/LABA dual therapy, we suggest not stepping down to LAMA or LABA monotherapy.</p> <p>Clinical Remark: This recommendation reflects the high importance that both patients and clinicians ascribe to alleviating dyspnea and improving health status, particularly in individuals with moderate to high symptom burden/health status impairment. Withdrawing ICS may result in worsening of health status and lung function in some patients. Therefore, we prioritized these outcomes over the risk of adverse events including pneumonia with use of LAMA/LABA/ICS triple combination therapy. However, stepping down may be considered in patients in whom the step</p>	Weak	<p>Low to moderate certainty of lack of harm from step down from LAMA/LABA/ICS to LAMA/LABA dual therapy.</p>	1.7	Table 10; Figures: 101-103; Pages 115-117.
	Weak	<p>Insufficient evidence.</p>		

2023 Recommendations to Reduce Symptom Burden and Improve Health Status	Strength of Recommendation	Certainty of Evidence	Evidence From Meta-Analysis	
			Online Supplement Table 1	Online Supplement 2
<p>up did not result in improved symptoms or health status or because of adverse effects that are of significant importance. No studies of step-down have assessed the impact on dyspnea.</p> <p>P.1.E. In individuals with stable COPD, at low risk of exacerbations[§], currently on LAMA monotherapy, LABA monotherapy, or LAMA/LABA dual therapy, we do not suggest adding any of the following oral medications:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Phosphodiesterase-4-inhibitors - Mucolytics - Statins - Anabolic steroids - Oral Chinese herbal medicines - Theophylline <p>Clinical remark: There are limited studies assessing theophylline, which showed equivocal changes in health status. Although there is evidence of a modest improvement in FEV₁ with theophylline, the panel placed greater weight on the risk of adverse events and drug interactions.</p>	Weak	Low certainty of no improvements in dyspnea, exercise tolerance, physical activity levels, and/or health status with oral therapies compared to placebo.	1.8	Tables 12-20; Pages 118-131.
<p>P.1.F. In all individuals with stable COPD and at a low risk of exacerbations[§], we recommend against treatment with ICS monotherapy.</p> <p>Clinical Remark: When indicated in patients with COPD, ICS should only be administered as part of combination therapy (see above). The panel placed greater weight on the increased risk of adverse events (eg, pneumonia).</p>	Strong	Low certainty of no improvements in dyspnea, exercise tolerance, physical activity levels, and/or health status with ICS monotherapy compared to placebo.		Table 19; Page 130.

AECOPD, acute exacerbation of COPD; CAT, COPD assessment test; ICS, inhaled corticosteroid; LABA, long-acting β_2 -agonist; LAMA, long-acting muscarinic antagonist; mMRC, Modified Medical Research Council; P.1., Patients/population (P); Intervention(s) (I), Comparison/comparator (C), and Outcome (O), (PICO)1.
[§]Patients are considered at "Low Risk of AECOPD" if ≤ 1 moderate AECOPD in the last year (moderate AECOPD is an event with prescribed antibiotic and/or oral corticosteroids) and did not require hospital admission/ED visit.

PICO 2

TABLE 2] 2023 Recommendations for PICO 2. How Does a Clinician Choose Appropriate Maintenance Pharmacotherapies in Individuals With Stable COPD to Reduce the Risk of AECOPD?

2023 Recommendations to Reduce the Risk of Acute Exacerbations	Strength of Recommendation	Certainty of Evidence	Evidence From Meta-Analysis	
			Supplement Table 1	Supplement 2
<p>P.2.A. In individuals with stable COPD, at low risk of exacerbations[§], a moderate to high symptom burden and/or health status impairment (CAT ≥ 10, mMRC ≥ 2) and impaired lung function (FEV₁ < 80% predicted), we recommend starting LAMA/LABA dual therapy as initial maintenance therapy.</p> <p>Clinical Remark: LAMA/LABA dual therapy is preferred to ICS/LABA combination therapy due to significant improvement in lung function and lower rates of pneumonia. However, ICS/ LABA combination therapy is preferred to LAMA/LABA dual therapy in individuals who have COPD with concomitant asthma.</p>	Strong	Moderate certainty of greater reduction in rate of exacerbation with LAMA/LABA dual therapy compared to LAMA monotherapy.	2.4 a	Table 22; Figures: 118-122; Pages 137-14.
		Low to moderate certainty of greater reduction in rate of exacerbation with LAMA/LABA dual therapy compared to LABA monotherapy.	2.4 b	Table 23; Figures: 123-126; Pages 142-144.
		Low to moderate certainty of greater reduction in rate of exacerbation with LAMA/LABA dual therapy compared to ICS/LABA combination therapy.	2.6	Table 24; Figures: 127-129; Pages 145-148.
<p>P.2.B. In individuals with stable COPD, at high risk of exacerbations[§], with a moderate to high symptom burden and/or health status impairment (CAT ≥ 10, mMRC ≥ 2) and impaired lung function (FEV₁ < 80% predicted), we recommend the use of LAMA/LABA/ICS triple combination therapy.</p> <p>Clinical Remark: The panel placed high value on the reduction of exacerbations and mortality as demonstrated in several studies when LAMA/LABA/ICS triple combination therapy was used in this high-risk population compared to LAMA/LABA dual therapy or ICS/LABA combination therapy.</p>	Strong	Low to moderate certainty of greater reduction in rate of exacerbation with LAMA/LABA/ICS triple combination therapy compared to LAMA monotherapy.	2.7 a	Table 29; Figures: 147-151; Pages 164-167.
		Moderate certainty of greater reduction in rate of exacerbation with LAMA/LABA/ICS triple combination therapy compared to ICS/LABA combination therapy.	2.7 b	Table 28; Figures: 142-146; Pages 160-163.
		Moderate certainty of greater reduction in rate of exacerbation with LAMA/LABA/ICS triple combination therapy compared to LAMA/LABA dual therapy.	2.7 C	Table 27; Figures: 137-141; Pages 157-159.

2023 Recommendations to Reduce the Risk of Acute Exacerbations	Strength of Recommendation	Certainty of Evidence	Evidence From Meta-Analysis	
			Supplement Table 1	Supplement 2
<p>P.2.C. In individuals with stable COPD, at a high risk of exacerbations*, with a moderate to high symptom burden and/or health status impairment (CAT ≥ 10, mMRC ≥ 2) and impaired lung function (FEV₁ < 80% predicted), we do not suggest step down from LAMA/LABA/ICS triple combination therapy to LAMA/LABA dual therapy.</p> <p><i>Clinical Remark:</i> Withdrawing ICS may lower health status and lung function. Withdrawing ICS may also be associated with an increased risk of moderate-severe AECOPD, especially in patients with blood eosinophils counts ≥ 300 cells/μL.</p>	Weak	Low certainty of benefit of stepdown from LAMA/LABA/ICS to LAMA/LABA	2.8	Table 30; Figure: 152-154; Pages 168-170.
<p>P.2.D. In individuals with stable COPD, at a high risk of exacerbations*, with a moderate to high symptom burden and/or health status impairment (CAT ≥ 10, mMRC ≥ 2) and impaired lung function (FEV₁ < 80% predicted) who continue to exacerbate (either moderate or severe) despite being on LAMA/LABA/ICS triple combination therapy, we recommend the addition of macrolide maintenance therapy.</p> <p><i>Clinical Remark:</i> the benefits of macrolide maintenance therapy studied over 1 year should be weighed against the risks of microbial resistance, hearing impairment and cardiac arrhythmia related to QT prolongation/drug interactions.</p>	Strong	Moderate certainty of greater reduction in rate of exacerbation with addition of oral macrolide to LAMA/LABA/ICS	2.11	Table 35; Page 179.
<p>P.2.E. In individuals with stable COPD, with a Chronic Bronchitic Phenotype at a high risk of exacerbations*, with a moderate to high symptom burden and/or health status impairment (CAT ≥ 10, mMRC ≥ 2) and impaired lung function (FEV₁ < 80% predicted) who</p>	Weak	Low certainty of greater reduction in rate of exacerbation with the addition of roflumilast compared to placebo?	2.9	Table 40; Page 184.

2023 Recommendations to Reduce the Risk of Acute Exacerbations	Strength of Recommendation	Certainty of Evidence	Evidence From Meta-Analysis	
			Supplement Table 1	Supplement 2
<p>continue to exacerbate despite being on LAMA/LABA/ICS triple combination therapy, we suggest the addition of either Roflumilast or N-acetylcysteine.</p>		Moderate certainty of the addition of N-acetylcysteine.	2.10	Table 32; Figures: 157; Page 173.

AECOPD, acute exacerbation of COPD; CAT, COPD assessment test; ICS, inhaled corticosteroid; LABA, long-acting β₂-agonist; LAMA, long-acting muscarinic antagonist; mMRC, Modified Medical Research Council; P.2., Patients/population (P); Intervention(s) (I); Comparison/comparator (C); and Outcome (O), (PICO) 2.

*Patients are considered at "Low Risk of AECOPD" if ≤ 1 moderate AECOPD in the last year (moderate AECOPD is an event with prescribed antibiotic and/or oral corticosteroids) and did not require hospital admission/ Emergency Department visit.

*Patients are considered at "High Risk of AECOPD" if ≥ 2 moderate AECOPD or ≥ 1 severe AECOPD in the last year (severe AECOPD is an event requiring hospitalization or ED visit).

PICO 3

TABLE 3] 2023 Recommendations for PICO 3. How Does a Clinician Choose Appropriate Maintenance Pharmacotherapies in Individuals With Stable COPD to Reduce Mortality?

2023 Recommendations to Reduce Mortality	Strength of Recommendation	Certainty of Evidence	Evidence From Meta-Analysis	
			Supplement Table 1	Supplement 2
<p>P.3.A. In individuals with stable COPD, at a high risk of exacerbations*, with a moderate to high symptom burden and/or health status impairment (CAT ≥ 10, mMRC ≥ 2) and impaired lung function (FEV₁ < 80% predicted), we recommend the use of LAMA/LABA/ICS triple combination therapy over LABA/LAMA dual therapy.</p> <p><i>Clinical remark:</i> Triple combination therapy is preferred to LABA/LAMA dual therapy because of the greater benefit in reducing mortality (secondary or other outcome) and also the additional benefits of preventing moderate-severe AECOPD (primary outcomes in these RCTs) and improving dyspnea, health status, lung function (secondary outcomes), in this well-defined population of patients.</p>	Strong	Moderate certainty for greater reduction in mortality with LAMA/LABA/ICS triple combination compared to LABA/LAMA dual therapy.	3.2	Table 41; Figures 162-164; Pages 186-188.
<p>P.3.B. In individuals with stable COPD, at a high risk of exacerbations*, with a moderate to high symptom burden/health status impairment (CAT ≥ 10, mMRC ≥ 2) and impaired lung function (FEV₁ < 80% predicted) we recommend the use of LAMA/LABA/ICS triple combination therapy over ICS/LABA combination therapy.</p> <p><i>Clinical remark:</i> Although triple therapy has not shown superiority in reducing mortality (secondary or other outcome) compared to ICS/LABA, it has shown greater benefit on other important outcomes such as preventing moderate-severe AECOPD (primary outcomes in these RCTs) and improving dyspnea, health status, lung function (secondary outcomes), in this well-defined population of patients.</p>	Weak	Moderate certainty for greater reduction in mortality with LAMA/LABA/ICS triple combination therapy compared to ICS/LABA combination therapy.	3.3	Table 42; Figures: 165-167; Pages 189-192.

AECOPD, acute exacerbation of COPD; CAT, COPD assessment test; ICS, inhaled corticosteroid; LABA, long-acting β₂-agonist; LAMA, long-acting muscarinic antagonist; mMRC, Modified Medical Research Council; P.3., Patients/population (P); Intervention(s) (I); Comparison/comparator (C); and Outcome (O), (PICO) 3; RCTs, randomized controlled trials.

*Patients are considered at "High Risk of AECOPD" if ≥ 2 moderate AECOPD or ≥ 1 severe exacerbation in the last year (severe AECOPD is an event requiring hospitalization or ED visit).

Department of Veterans Affairs & Department of Defense, 2021 [14]

VA/DoD clinical practice guideline for the management of chronic obstructive pulmonary disease; Version 3.0

Zielsetzung/Fragestellung

This CPG provides an evidence-based framework for evaluating and managing care for patients with COPD toward improving clinical outcomes. Successful implementation of this CPG will:

- Assess the patient's condition and collaborate with the patient, family, and caregivers to determine optimal management of patient care
- Emphasize the use of patient-centered care using individual risk factors and event history
- Minimize preventable complications and morbidity
- Optimize individual health outcomes and quality of life (QoL)

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft zu.

Recherche/Suchzeitraum:

Table A-3. Bibliographic Database Information

Name	Date Limits	Platform/Provider
Embase	01/01/2014 – 02/21/2020	Embase.com
Medline	01/01/2014 – 02/21/2020	Embase.com
PubMed In Process & Non-Indexed Citations	01/01/2014 – 02/21/2020	pubmed.ncbi.nlm.nih.gov

LoE

- GRADE

GoR

Table 2. Strength and Direction of Recommendations and General Corresponding Text

Recommendation Strength and Direction	General Corresponding Text
Strong for	We recommend ...
Weak for	We suggest ...
Neither for nor against	There is insufficient evidence to recommend for or against ...
Weak against	We suggest against ...
Strong against	We recommend against ...

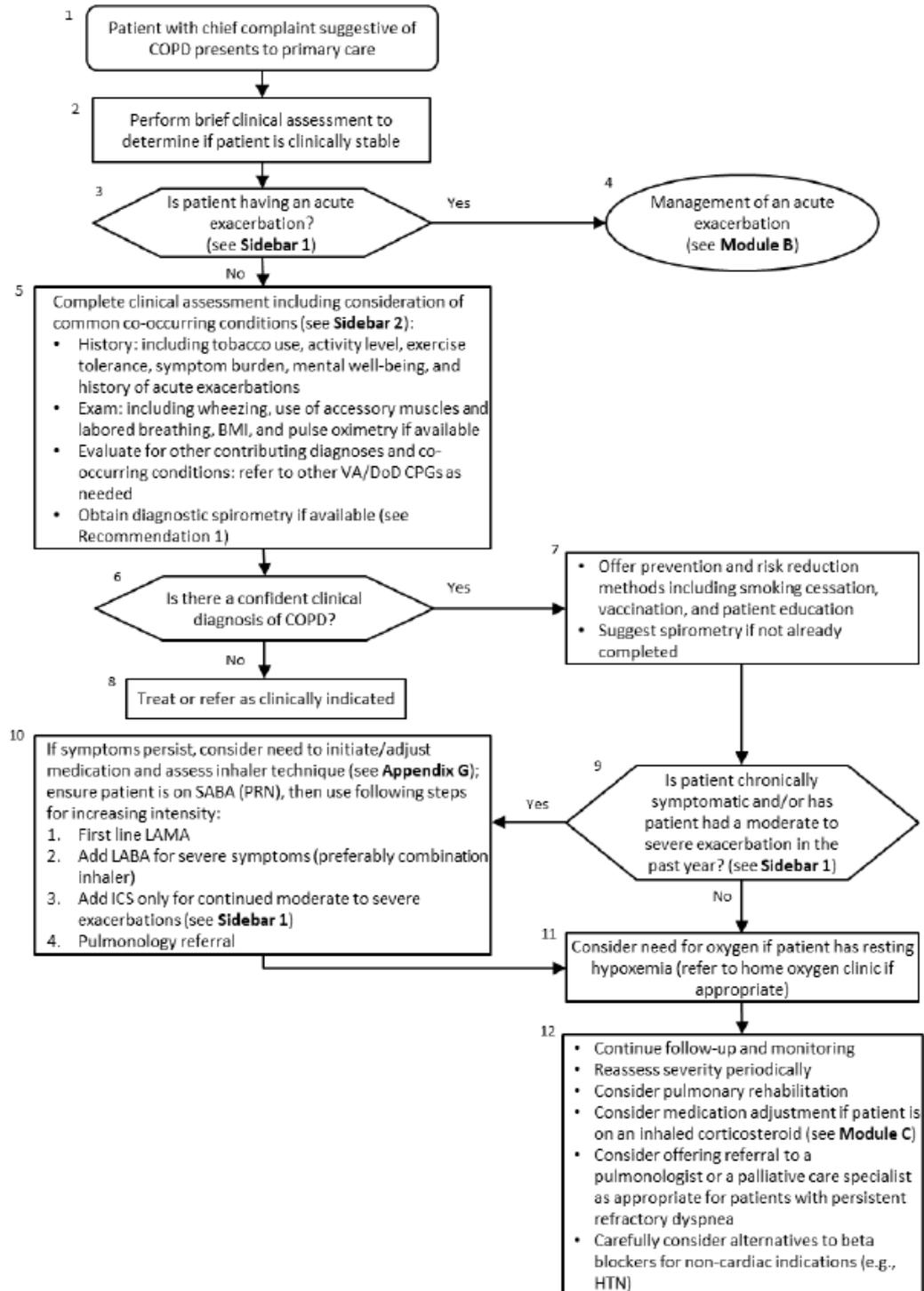
It is important to note that a recommendation's strength (i.e., *Strong* versus *Weak*) is distinct from its clinical importance (e.g., a *Weak* recommendation is evidence-based and still important to clinical care).

Sonstige methodische Hinweise

- The 2021 VA/DoD COPD CPG is the third update to this CPG.

Algorithm

A. Module A: Management of COPD in Primary Care



Abbreviations: BMI: body mass index; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CPG: clinical practice guideline; HTN: hypertension; ICS: inhaled corticosteroid; LABA: long-acting beta 2-agonist; LAMA: long-acting antimuscarinic agent; PRN: pro re nata (as needed); SABA: short-acting beta 2-agonist; VA/DoD: Department of Veterans Affairs/Department of Defense

Sidebar 1: Definition of Exacerbations

Increased dyspnea above day-to-day variability with or without change in sputum amount or color. Moderate to severe exacerbations are those that require antibiotics and/or systemic corticosteroids. Patients with exacerbation within the past six months would be considered to have "severe COPD."

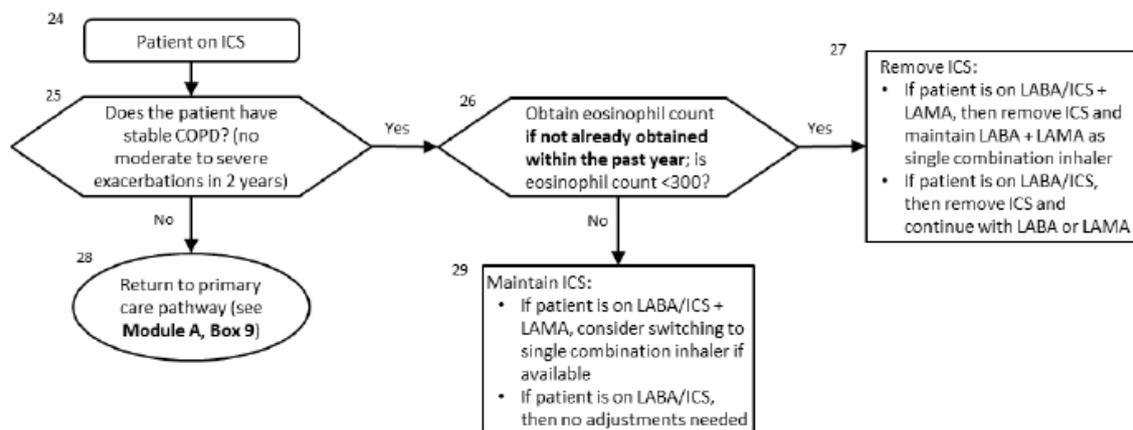
Abbreviations: COPD: chronic obstructive pulmonary disease

Sidebar 2: Common Co-occurring Conditions

- CVD
- CHF
- Pulmonary embolism
- Sleep disorders
- Poor nutritional status (both under and over nutrition)
- Gastroesophageal reflux
- Depression
- Anxiety

Abbreviations: CHF: congestive heart failure; CVD: cardiovascular disease

C. Module C: Inhaled Corticosteroids Usage



Abbreviations: COPD: chronic obstructive pulmonary disease; ICS: inhaled corticosteroid; LABA: long-acting beta 2-agonist; LAMA: long-acting antimuscarinic agent

Recommendations

Topic	#	Recommendation	Strength ^a	Category ^b
Diagnosis & Classification	1.	We suggest post-bronchodilator spirometry to confirm clinical diagnosis of COPD.	Weak for	Reviewed, New-replaced
	2.	There is insufficient evidence to recommend for or against any specific clinical criteria to inform decision-making regarding advancing pharmacologic therapy for COPD.	Neither for nor against	Reviewed, New-added
Risk Reduction	3.	We recommend smoking cessation for prevention and risk reduction of COPD.	Strong for	Reviewed, New-replaced
	4.	We suggest routine vaccination for influenza and pneumococcal pneumonia for prevention and risk reduction of COPD exacerbations.	Weak for	Reviewed, New-replaced
	5.	We recommend offering inhaled long-acting muscarinic antagonists as first-line therapy in patients with symptomatic COPD.	Strong for	Reviewed, New-replaced
	6.	We recommend against offering an inhaled long-acting beta agonist as first-line therapy in patients with symptomatic COPD, unless a long-acting muscarinic antagonist is not tolerated or is contraindicated.	Strong against	Reviewed, New-added
	7.	We recommend against offering an inhaled corticosteroid in patients with symptomatic COPD as a first-line therapy.	Strong against	Not reviewed, Amended
	8.	For patients with moderate to severe obstruction who continue to report significant dyspnea or decreased quality of life despite using a long-acting muscarinic antagonist, we suggest adding a long-acting beta agonist to long-acting antimuscarinic agent therapy.	Weak for	Reviewed, New-replaced
	9.	If choosing dual therapy, we recommend against offering long-acting beta agonists with inhaled corticosteroids for patients with COPD.	Strong against	Reviewed, New-added
	10.	In patients with COPD who are on combination therapy with a long-acting antimuscarinic agent/long-acting beta agonist and continue to have COPD exacerbations, we suggest adding an inhaled corticosteroid as a third medication.	Weak for	Reviewed, New-replaced
	11.	There is insufficient evidence to recommend for or against the use of eosinophilia or suspicion of asthma-COPD overlap syndrome to guide choice of additional therapy.	Neither for nor against	Reviewed, New-added
	12.	We suggest considering withdrawal of inhaled corticosteroids in patients with COPD without moderate to severe exacerbations in the last two years.	Weak for	Reviewed, New-added

Topic	#	Recommendation	Strength ^a	Category ^b
First-line Therapy	13.	There is insufficient evidence to recommend for or against the use of N-acetylcysteine preparations available in the United States for patients with stable COPD who continue to have respiratory symptoms (e.g., dyspnea, cough).	Neither for nor against	Reviewed, Amended
	14.	There is insufficient evidence to recommend for or against the use of antibiotics for outpatient COPD exacerbations (C-reactive protein guided or not).	Neither for nor against	Reviewed, New-replaced
	15.	We recommend providing long-term oxygen therapy to patients with chronic stable resting severe hypoxemia (PaO ₂ <55 mm Hg and/or SaO ₂ ≤88%) or chronic stable resting moderate hypoxemia (PaO ₂ 56 – 59 mm Hg or SaO ₂ >88% and ≤90%) with signs of tissue hypoxia (hematocrit >55%, pulmonary hypertension, or cor pulmonale).	Strong for	Not reviewed, Not changed
	16.	We suggest against routinely offering ambulatory long-term supplemental oxygen for patients with chronic stable isolated exercise hypoxemia, in the absence of another clinical indication for supplemental oxygen.	Weak against	Reviewed, Not changed
	17.	In patients with COPD, we suggest starting or continuing cardio-selective beta-blockers only in those who have a cardiovascular indication for beta-blockers (e.g., heart failure with reduced ejection fraction or recent myocardial infarction).	Weak for	Reviewed, Amended
	18.	We suggest offering a supported self-management program that includes a written action plan with exacerbation management, smoking cessation, and exercise.	Weak for	Reviewed, New-replaced
	19.	We suggest offering telehealth support that includes telemonitoring and/or mobile applications.	Weak for	Reviewed, New-replaced

^a For additional information, see [Grading Recommendations](#).

^b For additional information, see [Recommendation Categorization](#) and [Appendix D](#).

Nici L et al., 2020 [1,17]

American Thoracic Society

Pharmacologic management of chronic obstructive pulmonary disease.

Zielsetzung/Fragestellung

This document provides clinical recommendations for the pharmacologic treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). It represents a collaborative effort on the part of a panel of expert COPD clinicians and researchers along with a team of methodologists under the guidance of the American Thoracic Society.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium. Keine Patientenbeteiligung angegeben.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit und Umgang damit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Konsensusprozesse dargelegt. Kein externes Begutachtungsverfahren.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist im Hintergrundtext dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- The literature searches queried MEDLINE, Embase, and the Cochrane Library (the Cochrane Central Register of Controlled Trials and the Cochrane Database of Systematic Reviews) from 1990 to January 2019. Additional relevant publications that

were found in reference lists, were not retrieved in the original searching strategy, or were deemed eligible by the panel, and more recent studies published between January and July 4, 2019, were subsequently screened for eligibility by the methods team and included in the assessed body of evidence.

LoE und GoR

- The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)B approach to guideline development was used to rate the certainty/quality of evidence and to derive strength and direction of recommendation.

	Strong Recommendation ("We recommend . . .")	Conditional Recommendation ("We suggest . . .")
For patients	The overwhelming majority of individuals in this situation would want the recommended course of action, and only a small minority would not. <i>(It is the right course of action for >95% of patients.)</i>	The majority of individuals in this situation would want the suggested course of action, but a sizable minority would not. <i>(It is the right course of action for >50% of patients.)</i>
For clinicians	The overwhelming majority of individuals should receive the recommended course of action. Adherence to this recommendation according to the guideline could be used as a quality criterion or performance indicator. Formal decision aids are not likely to be needed to help individuals make decisions consistent with their values and preferences. <i>(It is reasonable to recommend it strongly to patients and caregivers.)</i>	Different choices will be appropriate for different patients, and the clinician must help each patient arrive at a management decision consistent with her or his values and preferences. Decision aids may be useful to help individuals make decisions consistent with their values and preferences. Clinicians should expect to spend more time with patients when working toward a decision. <i>(Slow down, think about it, discuss it with the patient.)</i>
For policy makers	The recommendation can be adopted as policy in most situations, including for use as a performance indicator. <i>(The recommended course of action may be an appropriate performance measure.)</i>	Policy making will require substantial debates and involvement of many stakeholders. Policies are also more likely to vary between regions. Performance indicators would have to focus on the fact that adequate deliberation about the management options has taken place. <i>(The recommended course of action is not appropriate for a performance measure.)</i>

Empfehlungen

PICO Question	Recommendation	Strength of Recommendation	Certainty of Evidence
1. In patients with COPD who complain of dyspnea or exercise intolerance, is LABA/LAMA combination therapy more effective than and as safe as LABA or LAMA monotherapy?	In patients with COPD who complain of dyspnea or exercise intolerance, we recommend LABA/LAMA combination therapy over LABA or LAMA monotherapy.	Strong	Moderate certainty
2. In patients with COPD who complain of dyspnea or exercise intolerance despite the use of dual therapy with LABA/LAMA, is triple therapy with ICS/LABA/LAMA more effective than and as safe as dual therapy with LABA/LAMA?	In patients with COPD who complain of dyspnea or exercise intolerance despite dual therapy with LABA/LAMA, we suggest the use of triple therapy with ICS/LABA/LAMA over dual therapy with LABA/LAMA in those patients with a history of one or more exacerbations in the past year requiring antibiotics or oral steroids or hospitalization.	Conditional	Moderate certainty
3. In patients with COPD who are receiving triple therapy (ICS/LABA/LAMA), should the ICS be withdrawn?	In patients with COPD who are receiving triple therapy (ICS/LABA/LAMA), we suggest that the ICS can be withdrawn if the patient has had no exacerbations in the past year.	Conditional	Moderate certainty
4. In patients with COPD and blood eosinophilia, should treatment include an ICS in addition to a long-acting bronchodilator?	We do not make a recommendation for or against ICS as an additive therapy to long-acting bronchodilators in patients with COPD and blood eosinophilia, except for those patients with a history of one or more exacerbations in the past year requiring antibiotics or oral steroids or hospitalization, for whom we suggest ICS as an additive therapy.	Conditional	Moderate certainty
5. In patients with COPD who have a history of severe and frequent exacerbations despite otherwise optimal therapy, is maintenance oral steroid therapy more effective than and as safe as no maintenance oral steroid therapy?	In patients with COPD and a history of severe and frequent exacerbations despite otherwise optimal therapy, we advise against the use of maintenance oral corticosteroid therapy.	Conditional	Low certainty
6. In patients with COPD who experience advanced refractory dyspnea despite otherwise optimal therapy, is opioid-based therapy more effective than and as safe as no additional therapy?	In individuals with COPD who experience advanced refractory dyspnea despite otherwise optimal therapy, we suggest that opioid-based therapy be considered for dyspnea management, within a personalized shared decision-making approach.	Conditional	Very low certainty

Definition of abbreviations: COPD = chronic obstructive pulmonary disease; ICS = inhaled corticosteroids; LABA = long-acting β_2 -agonist; LAMA = long-acting muscarinic antagonist; PICO = Population, Intervention, Comparator, and Outcomes.

exacerbations and hospital admissions among patients receiving dual therapy as opposed to monotherapy. The evidence also showed a statistically significant improvement in dyspnea and QOL with dual therapy, although these did not reach the MCID threshold. In addition, the available studies did not reveal any evidence of harm from dual therapy compared with monotherapy. Given the above evidence, we believe that patients would thus opt for dual therapy over monotherapy. The panel examined and discussed feasibility, acceptability, and health-equity issues, and concluded that dual therapy would be feasible to implement and would be acceptable to patients. The panel did note that dual long-acting bronchodilator therapy is more expensive than long-acting bronchodilator monotherapy, and that this could pose health-equity challenges to patients of limited means who might be unable to obtain the drug because of cost or lack of availability. However, a formal cost-effectiveness analysis was not performed, and the literature evidence was not fully examined in this regard. Because dual long-acting bronchodilators are available as single inhalers, the burden of use for patients was not deemed a factor that would preclude patients from choosing dual therapy over monotherapy. However, the panel noted that if a physician chooses to prescribe two separate long-acting bronchodilator inhalers rather than a single combination dual therapy inhaler, this could increase the complexity and burden of medication use for patients. After considering these issues, and armed with moderate certainty evidence, the panel concluded that in patients with COPD who complain of dyspnea or exercise intolerance, the balance of benefits of dual LABA/LAMA therapy outweighs the risks when compared with LABA or LAMA monotherapy.

Question 2:

Summary of the evidence.

The expert medical librarian initially identified 1,482 citations in MEDLINE (n = 668), Embase (n = 768), and the Cochrane Library (n = 46), with deduplication resulting in n = 1,102 warranting screening. An additional two studies were identified through other means. The majority (99.5%) were ineligible either because of a nonrigorous study methodology or lack of relevance to the PICO question, and this resulted in screeners identifying four studies for final review inclusion. The four identified studies were multicenter RCTs (19, 29–31). The total sample size for the four RCTs was 9,313 participants; 5,700 (61.2%) of these participants were in the treatment/intervention arms and 3,613 (38.8%) were in the control (comparator) arms. Three of the four studies enrolled patients with a history of one or more exacerbations per year (19, 29, 30). In one study, patients were not required to have had an exacerbation in the past year (31).

Pneumonia.

Three studies (n = 8,964) assessed incidence of pneumonia (29–31). The studies revealed a significantly increased risk of pneumonia with triple therapy as compared with dual therapy (rate ratio, 1.39; 95% CI, 1.02–1.90; P = 0.03). There was high certainty in estimates of effect based on GRADE (absolute risk effect was 15 more pneumonias per 1,000 patients; 95% CI, 1 more to 35 more). The x² interaction test for subgroup differences suggested similar effects in frequency of pneumonia for those with a history of one or more exacerbations in the past year and those with zero to less than one exacerbation in the past year (P = 0.74), suggesting that any differences could be explained by chance.

Hospital admissions.

One study (n = 293) evaluated the risk of all-cause hospital admissions (19). The study revealed no significant difference in risk of hospital admission with triple therapy as compared with dual therapy (rate ratio, 0.87; 95% CI, 0.62–1.24; P = 0.44). There was moderate certainty in estimates of effect based on GRADE (absolute risk effect was 42 fewer per 1,000 patients; 95% CI, 123 fewer to 78 more). There were no subgroups available to analyze.

Exacerbations.

Four studies (n = 9,257) evaluated the risk of COPD exacerbations (19, 29–31). The studies revealed a significantly decreased risk of exacerbations with triple therapy as compared with dual therapy with LABA/LAMA (rate ratio, 0.71; 95% CI, 0.59–0.86; P,0.001). There was moderate certainty in estimates of effect based on GRADE (absolute risk effect was 64 fewer exacerbations per 1,000 patients; 95% CI, 90 fewer to 31 fewer). The x2 interaction test for subgroup differences suggested different effects in frequency of exacerbations for those with a history of one or more exacerbations in the past year and those with zero to less than one exacerbation in the past year (P,0.001).

Committee discussion.

The panel concluded that the benefits of triple therapy with ICS/LABA/LAMA outweigh the risks as compared with treatment with LABA/LAMA dual therapy in patients with COPD who complain of dyspnea or exercise intolerance despite dual therapy and have experienced one or more exacerbations in the past year. The panel noted that in three studies that randomized symptomatic patients with COPD who had a history of exacerbations, the benefits of triple therapy in protecting against the risk of future exacerbations outweighed the increased risk of pneumonia. In patients with COPD and a history of one or more exacerbations in the past year, the 23% rate reduction in exacerbations was believed to outweigh the 39% increased rate of pneumonia, as exacerbation events are much more common than pneumonia events in these patients. This was confirmed when the absolute risk differences were examined. Patients treated with triple therapy experienced 15 more pneumonias per 1,000 patients; however, they also experienced 230 fewer COPD exacerbations per 1,000 patients. Thus, the panel concluded that for patients with COPD and a history of exacerbations, the benefits of triple therapy outweigh the risks. However, the panel concluded that the benefits of triple therapy do not clearly outweigh the risks as compared with treatment with dual therapy in patients with COPD who have experienced zero to less than one exacerbation in the past year, because only one clinical trial that assessed this specific subgroup was available. In this study, patients with COPD and no history of exacerbations had a 17% increased relative risk of pneumonia and a 52% reduced relative risk of exacerbations. Patients treated with triple therapy experienced 15 more pneumonias per 1,000 patients, and experienced 182 fewer COPD exacerbations per 1,000 patients. Although the data from this study suggest that these patients may benefit from triple therapy, the panel believed that additional studies are needed before triple therapy can be recommended for this subgroup. The panel examined and discussed feasibility, acceptability, and health-equity issues, and concluded that the therapy options (dual therapy or triple therapy) would be feasible to implement and would be acceptable to patients. The panel did note that triple therapy is more expensive than dual long-acting bronchodilator therapy, and that this could pose health-equity challenges to patients of limited means who might be unable to obtain the drug because of cost or lack of availability. However, a formal cost-effectiveness analysis was not performed, and the literature evidence was not fully examined in this regard. Because triple therapy is available as a single inhaler, the burden of use for patients was not deemed a factor that would preclude patients from choosing triple therapy over dual therapy. However, the panel noted that if a physician chooses to prescribe two or three separate inhalers rather than a single combination triple therapy inhaler, this could increase the complexity and burden of medication use for patients. After considering these issues, the panel decided that for patients with COPD who complain of dyspnea or exercise intolerance, the balance of benefits of triple therapy with ICS/LABA/LAMA clearly outweigh the risks when compared with dual therapy with LABA/LAMA in those patients with a history of one or more exacerbations in the past year requiring antibiotics or oral steroids or hospitalization.

Question 3:

Summary of the evidence.

The expert medical librarian initially identified 1,482 citations in MEDLINE (n = 668), Embase (n = 768), and the Cochrane Library (n = 46), with deduplication resulting in n = 1,102 warranting screening. The majority (99.6%) were ineligible either because of a nonrigorous study methodology or lack of relevance to the PICO question, and this resulted in screeners identifying three studies for final review inclusion. The three identified studies were RCTs; however, one of the three studies was a subgroup analysis (32) of a larger trial (33), and thus only two studies were included for review (33, 34). The total sample size for the two studies was 3,538 participants; 1,769 (50%) of these participants were in the treatment/intervention arms and 1,769 (50%) were in the control (comparator) arms. The two studies were both multicenter trials.

Exacerbations.

Two studies (n = 3,538) evaluated the risk of COPD exacerbations (33, 34). The studies revealed no significant difference in risk of exacerbations with withdrawal of ICS and subsequent dual therapy with LABA/LAMA as compared with continued triple therapy (rate ratio, 1.07; 95% CI, 0.97–1.17; P = 0.17). There was moderate certainty in estimates of effect based on GRADE (absolute effect was 15 more exacerbation events per 1,000 patients; 95% CI, 7 fewer to 37 more). The x² interaction test for subgroup differences suggested similar effects for the risk of COPD exacerbations for those with one or more exacerbations in the past year and those without a history of exacerbations (P = 0.88), suggesting that any differences could be explained by chance.

All-cause mortality.

Two studies (n = 3,538) evaluated all-cause mortality (33, 34). The studies revealed no significant difference in risk of death with withdrawal of ICS and subsequent dual therapy with LABA/LAMA as compared with continued triple therapy (RR, 1.09; 95% CI, 0.73–1.65; P = 0.66). There was moderate certainty in estimates of effect based on GRADE (absolute risk effect was 2 more deaths per 1,000 patients; 95% CI, 7 fewer to 17 more).

Committee discussion.

According to the available evidence, withdrawal of ICS was not associated with a statistically significant difference in risk of pneumonia, all-cause mortality, or risk of COPD exacerbation. The change in QOL did not exceed the MCID threshold. Given the paucity of evidence and hence the inability to confirm the risks and benefits associated with withdrawal of ICS from triple therapy, and in light of the analysis of data from PICO question 2, which showed that triple therapy is of benefit in patients with a history of exacerbations, the panel suggests that ICS can be withdrawn and patients can be converted from triple therapy to dual therapy with LABA/LAMA if there is no history of exacerbations in the past year. The panel examined and discussed feasibility, acceptability, and health-equity issues, and concluded that withdrawal of ICS from triple therapy would be feasible to implement, would be acceptable to patients, and would pose limited (if any) health-equity challenges. A cost-effectiveness analysis was not performed, and the literature evidence was not fully examined in this regard. However, the panel believed that the costs of dual therapy versus triple therapy would not be a rate-limiting step for patients in terms of access to treatment, as dual therapy would be expected to be less expensive than triple therapy. The burden of use for patients was also not deemed to be a factor that would preclude them from choosing dual therapy over triple therapy. After considering these issues, the panel concluded that withdrawal of ICS from triple therapy can be considered for patients with COPD who do not have a history of exacerbations in the past year.

Question 4

Summary of the evidence.

The expert medical librarian initially identified 2,953 citations in MEDLINE (n = 1,734), Embase (n = 1,187), and the Cochrane Library (n = 32), with deduplication resulting in n = 1,923 warranting abstract screening. An additional seven studies were identified through other means. The majority (99.4%) were ineligible either because of a non-rigorous study methodology or lack of relevance to the PICO question, and this resulted in screeners identifying eight studies for final review inclusion. All eight identified unique studies were RCTs (29, 31, 35–40). The total sample size for the eight RCTs was 9,123 participants; 5,945 (65.2%) of these participants were in the treatment/intervention arms and 3,178 (34.8%) were in the control (comparator) arms. The chosen thresholds for the percentage of eosinophils in blood (>2% eosinophils) and the number of eosinophils per microliter of blood (>150) were based on the values presented in the studies analyzed for the review.

Pneumonia (>2% eosinophils).

Two studies (n = 4,131) assessed incidence of pneumonia in patients with >2% blood eosinophils (35, 38). The studies revealed an increased risk of pneumonia with an ICS in addition to a long-acting bronchodilator (RR, 1.99; 95% CI, 1.31–3.00; P = 0.001). There was moderate certainty in estimates of effect based on GRADE (absolute risk effect was 26 more pneumonias per 1,000 patients; 95% CI, 8 more to 52 more).

Pneumonia (>150 eosinophils).

Two studies (n = 4,267) assessed incidence of pneumonia in patients with >150 blood eosinophils/ml (36, 38). The studies revealed an increased risk of pneumonia with an ICS in addition to a long-acting bronchodilator (RR, 1.55; 95% CI, 1.23–1.95; P, 0.001). There was moderate certainty in estimates of effect based on GRADE (absolute risk effect was 44 more pneumonias per 1,000 patients; 95% CI, 18 more to 76 more).

Exacerbations (>150 eosinophils/ml).

Six studies (n = 8,106) assessed rates of COPD exacerbations in patients with >150 blood eosinophils/ml (29, 31, 36, 38–40). The studies revealed a reduced risk of exacerbations with an ICS in addition to a long-acting bronchodilator versus a longacting bronchodilator (rate ratio, 0.70; 95% CI, 0.59–0.84; P, 0.001). There was moderate certainty in estimates of effect based on GRADE. Assuming a baseline risk of COPD exacerbation in this subgroup of one exacerbation per patient per year, the absolute risk effect was 285 fewer exacerbations per 1,000 patients (95% CI, 390 fewer to 152 fewer).

Summary. Based on the five critical outcomes and completion of the GRADE evidence table, the overall certainty of evidence was judged to be “moderate” and this certainty was assigned to the final recommendation as per GRADE guidance.

Committee discussion.

According to the available evidence, the addition of ICS to a long-acting bronchodilator in patients with COPD and blood eosinophilia was associated with a significantly increased risk of pneumonia and a significantly decreased risk of exacerbations. Patients with blood eosinophilia treated with ICS plus long-acting bronchodilators experienced 26–44 more pneumonias per 1,000 patients, and 209–285 fewer COPD exacerbations per 1,000 patients. However, the panel recognized that the studies included within this PICO question analyzed the effects of ICS and long-acting bronchodilators in patients with elevated blood eosinophils as subgroup analyses. In many cases, the subgroup analyses were performed post hoc after the primary trial results had already been published. In addition, nonstandardized thresholds were used in the various studies to define “eosinophilia.” Thus, the panel believed the quality of the available studies providing the evidence was not optimal, and hence the committee was reluctant to recommend ICS for all patients with COPD and blood eosinophilia. However, given the weight of the evidence presented in PICO 2, which shows that ICS are beneficial in patients with a history of exacerbations, the panel concluded that patients with blood eosinophilia and a history of exacerbations would likewise benefit from

the addition of ICS to a long-acting bronchodilator. The panel believed that the addition of ICS to a long-acting bronchodilator in patients with blood eosinophilia and a history of exacerbations is feasible, and the burden of therapy would be acceptable to patients. A cost-effectiveness analysis was not performed because the literature was not fully examined in this regard. However, the panel did note that combination inhaled steroid/long-acting bronchodilator therapy is more expensive than long-acting bronchodilator monotherapy, and this could pose health-equity challenges to patients of limited means who might be unable to obtain the drug because of cost or lack of availability. The burden of use for patients was not deemed to be a factor that would preclude patients from choosing a long-acting bronchodilator with ICS over a long-acting bronchodilator therapy without ICS. After considering these issues, the panel did not suggest ICS as an additive therapy to long-acting bronchodilators in patients with COPD and blood eosinophilia, except for those patients with a history of one or more exacerbations in the past year.

Question 5

Summary of the evidence.

The expert medical librarian initially identified 1,500 citations in MEDLINE (n = 777), Embase (n = 664), and the Cochrane Library (n = 59), with deduplication resulting in n = 932 warranting abstract screening. The majority (98.8%) were ineligible either because of a nonrigorous study methodology or lack of relevance to the PICO question, resulting in the screeners identifying 11 studies for final review inclusion. Four of the 11 studies were RCTs (42–45). The total sample size for the four RCTs was 477 patients; 290 (60.8%) of these patients were in the treatment/intervention arms and 187 (39.2%) were in the control (comparator) arms. The four studies were a combination of single- and multicenter designs. We initially analyzed both RCT and observational (nonrandomized) evidence for this question given the available evidence, while recognizing that nonrandomized evidence can be affected by selection bias and residual confounding (e.g., confounding by indication). After the analysis, we judged the RCT evidence to be the optimal evidence on which to base this recommendation. As such, for the application of GRADE methods, we used the RCT evidence in determining the certainty of evidence, and we present the RCT evidence for the respective patient-important outcomes.

Summary.

Based on the five critical outcomes using RCT evidence and completion of the GRADE evidence table, the overall certainty of evidence was judged to be “low” and this certainty was assigned to the final recommendation as per GRADE guidance.

Committee discussion.

The panel believed that maintenance oral steroid therapy has not been shown in clinical trials to improve clinical outcomes, and the available evidence suggests that chronic oral steroid therapy has a potential for harm. Two RCTs revealed an increased risk of adverse events with oral steroid use, suggesting excess adverse events (harms) in patients who are prescribed daily oral steroids. However, this recommendation was based on RCTs that had small sample sizes, a small number of events, short durations, and broad CIs around the point estimates. In addition, these studies occurred when there was a paucity of medications available for maintenance therapy. The quality of the underlying evidence was poor, and therefore the panel believed that a recommendation in favor of maintenance oral steroid use would be problematic given the concerns surrounding patient safety. The panel also believed that well-informed patients would place a greater value on avoiding the potential harms of adverse events and less value on the uncertain benefits of decreased dyspnea and hospital admissions. After considering these issues and the low certainty of the evidence, the panel concluded that in patients with COPD and a history of severe and frequent exacerbations, the balance of benefits of maintenance oral steroid therapy did not outweigh

the risks when compared with no steroid use. Given that the panel recommended against the intervention, issues related to feasibility, acceptability, and health equity were not discussed.

Question 6

Summary of the evidence. The expert medical librarian initially identified 576 citations in MEDLINE (n = 267), Embase (n = 193), and the Cochrane Library (n = 116), with deduplication resulting in n = 370 warranting abstract screening. The majority (96.2%) were ineligible either because of a non-rigorous study methodology or lack of relevance to the PICO question, and this resulted in screeners identifying 14 studies for final review inclusion. All of the 14 identified studies were RCTs, and 13 of these studies used a crossover design (46–59). Each RCT had a relatively small sample size and the total sample size for the 14 studies was 366 participants. There were 184 participants in the treatment/intervention arms (opioidbased treatment) across the trials (50.2%) and 182 (49.7%) in the control (comparator) arms. The majority of the 14 studies were single-center studies.

Summary.

Based on the eight critical outcomes and completion of the GRADE evidence table, the overall certainty of evidence was judged to be “very low” and this certainty was assigned to the final recommendation as per GRADE guidance.

Committee discussion.

The panel noted that in patients with advanced refractory dyspnea, there was a statistically and clinically meaningful improvement in dyspnea with opioid treatment. The panel believed that a conditional recommendation in favor of opioid use was reasonable for dyspnea management given the accumulated evidence, and that wellinformed patients might place a higher value on the improvement in dyspnea and less value on the uncertain harms of exacerbations, hospitalizations, falls, or overdoses. The panel believed that the observed benefit in dyspnea outweighed the uncertain risks. However, many of these studies were undertaken when there was a relative paucity of maintenance medications available to treat COPD, and the presumed effects of opioids might differ in today’s clinical context. Therefore, given the very low certainty of evidence, the use of opioids must be evaluated by clinicians and patients in a shared decision-making process. The panel debated the issues of feasibility, acceptability, and health equity, and felt confident that a trial of opioid therapy to determine if there was individual benefit could be implemented, would be acceptable to patients, and would pose limited (if any) health-equity challenges. A cost-effectiveness analysis was not performed, and the literature evidence was not fully examined in this regard. However, the panel also believed that opioid treatment would not be prohibitively expensive in terms of access to treatment. The burden of use for patients was also not deemed to be a factor that would preclude patients from taking opioids for advanced refractory dyspnea despite otherwise optimal COPD therapy if prescribed. After considering these issues, and armed with very low certainty evidence, the panel concluded that in individuals with COPD who experience advanced refractory dyspnea despite otherwise optimal therapy, the balance of benefits of opioid therapy may outweigh the risks when compared with no opioid use. The panel suggested that the use of opioid treatment in COPD should be carefully considered by both the clinician and the well-informed patient, underscoring the need for shared decision-making.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018 [16]

Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

NICE's original guidance on COPD was published in 2004. It was updated in 2010, 2018 and 2019.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium einschließlich Patientenbeteiligung.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

LoE und GoR

<u>Hierarchy of Evidence</u>		<u>Grading of Recommendations</u>	
Ia	Evidence from systematic reviews or meta-analysis of randomised controlled trials	A	Based on hierarchy I evidence
Ib	Evidence from at least one randomised controlled trial		
IIa	Evidence from at least one controlled study without randomisation	B	Based on hierarchy II evidence or extrapolated from hierarchy I evidence
IIb	Evidence from at least one other type of quasi experimental study		
III	Evidence from non experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case control studies	C	Based on hierarchy III evidence or extrapolated from hierarchy I or II evidence
IV	Evidence from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities	D	Directly based on hierarchy IV evidence or extrapolated from hierarchy I, II or III evidence.
DS	Evidence from diagnostic studies	DS	Evidence from diagnostic studies
NICE	Evidence from NICE guidelines or Health Technology Appraisal programme	NICE	Evidence from NICE guidelines or Health Technology Appraisal programme
HSC	Evidence from Health Service Circulars	HSC	Evidence from Health Service Circulars

Sonstige methodische Hinweise

- Surveillance report (published: 4 March 2020): „After considering all evidence and other intelligence and the impact on current recommendations, we decided that no update is necessary.“ [15]

Empfehlungen

Inhaled therapy

Short-acting beta2 agonists (SABA) and short-acting muscarinic antagonists (SAMA)

- 1.2.7 Use short-acting bronchodilators, as necessary, as the initial empirical treatment to relieve breathlessness and exercise limitation. [2004]

Inhaled corticosteroids (ICS)

- 1.2.8 Do not use oral corticosteroid reversibility tests to identify which people should be prescribed inhaled corticosteroids, because they do not predict response to inhaled corticosteroid therapy. [2004]
- 1.2.9 Be aware of, and be prepared to discuss with the person, the risk of side effects (including pneumonia) in people who take inhaled corticosteroids for COPD[1]. [2010, amended 2018]

Inhaled combination therapy. Inhaled combination therapy refers to combinations of long-acting muscarinic antagonists (LAMA), long-acting beta2 agonists (LABA), and inhaled corticosteroids (ICS).

- 1.2.10 Do not assess the effectiveness of bronchodilator therapy using lung function alone. Include a variety of other measures such as improvement in symptoms, activities of daily living, exercise capacity, and rapidity of symptom relief. [2004]
- 1.2.11 Offer LAMA+LABA to people who:
 - have spirometrically confirmed COPD and
 - do not have asthmatic features/features suggesting steroid responsiveness and
 - remain breathless or have exacerbations despite:

having used or been offered treatment for tobacco dependence if they smoke and

optimised non-pharmacological management and relevant vaccinations and

- using a short-acting bronchodilator. [2018]
- 1.2.12 Consider LABA+ICS for people who:
 - have spirometrically confirmed COPD and
 - have asthmatic features/features suggesting steroid responsiveness and
 - remain breathless or have exacerbations despite:

having used or been offered treatment for tobacco dependence if they smoke and

optimised non-pharmacological management and relevant vaccinations and

- using a short-acting bronchodilator. [2018]
- 1.2.13 For people who are using long-acting bronchodilators outside of recommendations 1.2.11 and 1.2.12 and whose symptoms are under control, explain to them that they can continue with their current treatment until both they and their NHS healthcare professional agree it is appropriate to change. [2018]
- 1.2.14 Before starting LAMA+LABA+ICS, conduct a clinical review to ensure that:
 - the person's non-pharmacological COPD management is optimised and they have used or been offered treatment for tobacco dependence if they smoke
 - acute episodes of worsening symptoms are caused by COPD exacerbations and not by another physical or mental health condition
 - the person's day-to-day symptoms that are adversely impacting their quality of life are caused by COPD and not by another physical or mental health condition. [2019]
- 1.2.15 For people with COPD who are taking LABA+ICS, offer LAMA+LABA+ICS if:
 - their day-to-day symptoms continue to adversely impact their quality of life or
 - they have a severe exacerbation (requiring hospitalisation) or
 - they have 2 moderate exacerbations within a year. [2019]

- 1.2.16 For people with COPD who are taking LAMA+LABA, consider LAMA+LABA+ICS if:
 - they have a severe exacerbation (requiring hospitalisation) or
 - they have 2 moderate exacerbations within a year. [2019]
- 1.2.17 For people with COPD who are taking LAMA+LABA and whose day-to-day symptoms adversely impact their quality of life:
 - consider a trial of LAMA+LABA+ICS, lasting for 3 months only
 - after 3 months, conduct a clinical review to establish whether or not LAMA+LABA+ICS has improved their symptoms:

if symptoms have not improved, stop LAMA+LABA+ICS and switch back to LAMA+LABA

if symptoms have improved, continue with LAMA+LABA+ICS. [2019]

- 1.2.18 Document the reason for continuing ICS use in clinical records and review at least annually. [2019]
- 1.2.19 Base the choice of drugs and inhalers on:
 - how much they improve symptoms
 - the person's preferences and ability to use the inhalers
 - the drugs' potential to reduce exacerbations
 - their side effects
 - their cost.
 - Minimise the number of inhalers and the number of different types of inhaler used by each person as far as possible. [2018]
- 1.2.20 When prescribing long-acting drugs, ensure people receive inhalers they have been trained to use (for example, by specifying the brand and inhaler in prescriptions). [2018]

Oral therapy

Oral corticosteroids

- 1.2.34 Long-term use of oral corticosteroid therapy in COPD is not normally recommended. Some people with advanced COPD may need long-term oral corticosteroids when these cannot be withdrawn following an exacerbation. In these cases, the dose of oral corticosteroids should be kept as low as possible. [2004]
- 1.2.35 Monitor people who are having long-term oral corticosteroid therapy for osteoporosis, and give them appropriate prophylaxis. Start prophylaxis without monitoring for people over 65. [2004]

Oral theophylline.

In this section of the guideline, the term theophylline refers to slow-release formulations of the drug.

- 1.2.36 Theophylline should only be used after a trial of short-acting bronchodilators and long-acting bronchodilators, or for people who are unable to use inhaled therapy, as plasma levels and interactions need to be monitored. [2004]
- 1.2.37 Take particular caution when using theophylline in older people, because of differences in pharmacokinetics, the increased likelihood of comorbidities and the use of other medications. [2004]
- 1.2.38 Assess the effectiveness of theophylline by improvements in symptoms, activities of daily living, exercise capacity and lung function. [2004]

- 1.2.39 Reduce the dose of theophylline for people who are having an exacerbation if they are prescribed macrolide or fluoroquinolone antibiotics (or other drugs known to interact). [2004]

Oral mucolytic therapy

- 1.2.40 Consider mucolytic drug therapy for people with a chronic cough productive of sputum. [2004]
- 1.2.41 Only continue mucolytic therapy if there is symptomatic improvement (for example, reduction in frequency of cough and sputum production). [2004]
- 1.2.42 Do not routinely use mucolytic drugs to prevent exacerbations in people with stable COPD. [2010]

Oral anti-oxidant therapy

- 1.2.43 Treatment with alpha-tocopherol and beta-carotene supplements, alone or in combination, is not recommended. [2004]

Oral anti-tussive therapy

- 1.2.44 Anti-tussive therapy should not be used in the management of stable COPD. [2004]

Oral prophylactic antibiotic therapy

- 1.2.45 Before starting prophylactic antibiotic therapy in a person with COPD, think about whether respiratory specialist input is needed. [2018]
- 1.2.46 Consider azithromycin (usually 250 mg 3 times a week) for people with COPD if they:
 - do not smoke and
 - have optimised non-pharmacological management and inhaled therapies, relevant vaccinations and (if appropriate) have been referred for pulmonary rehabilitation and
 - continue to have 1 or more of the following, particularly if they have significant daily sputum production:

 frequent (typically 4 or more per year) exacerbations with sputum production

 prolonged exacerbations with sputum production exacerbations resulting in hospitalisation. [2018]

- 1.2.47 Before offering prophylactic antibiotics, ensure that the person has had:
 - sputum culture and sensitivity (including tuberculosis culture), to identify other possible causes of persistent or recurrent infection that may need specific treatment (for example, antibiotic-resistant organisms, atypical mycobacteria or *Pseudomonas aeruginosa*)
 - training in airway clearance techniques to optimise sputum clearance (see recommendation 1.2.99)
 - a CT scan of the thorax to rule out bronchiectasis and other lung pathologies. [2018]
- 1.2.48 Before starting azithromycin, ensure the person has had:
 - an electrocardiogram (ECG) to rule out prolonged QT interval and
 - baseline liver function tests. [2018]
- 1.2.49 When prescribing azithromycin, advise people about the small risk of hearing loss and tinnitus, and tell them to contact a healthcare professional if this occurs. [2018]
- 1.2.50 Review prophylactic azithromycin after the first 3 months, and then at least every 6 months. [2018]

- 1.2.51 Only continue treatment if the continued benefits outweigh the risks. Be aware that there are no long-term studies on the use of prophylactic antibiotics in people with COPD. [2018]
- 1.2.52 For people who are taking prophylactic azithromycin and are still at risk of exacerbations, provide a non-macrolide antibiotic to keep at home as part of their exacerbation action plan (see recommendation 1.2.126). [2018]
- 1.2.53 Be aware that it is not necessary to stop prophylactic azithromycin during an acute exacerbation of COPD. [2018]

Oral phosphodiesterase-4 inhibitors

- 1.2.54 For guidance on treating severe COPD with roflumilast, see NICE's technology appraisal guidance on roflumilast for treating chronic obstructive pulmonary disease. [2018]:
 - 1.1 Roflumilast, as an add-on to bronchodilator therapy, is recommended as an option for treating severe chronic obstructive pulmonary disease in adults with chronic bronchitis, only if:
 - the disease is severe, defined as a forced expiratory volume in 1 second (FEV1) after a bronchodilator of less than 50% of predicted normal, and
 - the person has had 2 or more exacerbations in the previous 12 months despite triple inhaled therapy with a long-acting muscarinic antagonist, a long-acting beta-2 agonist and an inhaled corticosteroid.
 - 1.2 Treatment with roflumilast should be started by a specialist in respiratory medicine.

Oxygen

Long-term oxygen therapy

- 1.2.55 Be aware that inappropriate oxygen therapy in people with COPD may cause respiratory depression. [2004]
- 1.2.56 Assess the need for oxygen therapy in people with:
 - very severe airflow obstruction (FEV1 below 30% predicted)
 - cyanosis (blue tint to skin)
 - polycythaemia
 - peripheral oedema (swelling)
 - a raised jugular venous pressure
 - oxygen saturations of 92% or less breathing air.

Also consider assessment for people with severe airflow obstruction (FEV1 30–49% predicted). [2004]

- 1.2.57 Assess people for long-term oxygen therapy by measuring arterial blood gases on 2 occasions at least 3 weeks apart in people who have a confident diagnosis of COPD, who are receiving optimum medical management and whose COPD is stable. [2004]
- 1.2.58 Consider long-term oxygen therapy for people with COPD who do not smoke and who:
 - have a partial pressure of oxygen in arterial blood (PaO₂) below 7.3 kPa when stable
or
 - have a PaO₂ above 7.3 and below 8 kPa when stable, if they also have 1 or more of the following:

secondary polycythaemia

peripheral oedema

pulmonary hypertension.

- 1.2.59 Conduct and document a structured risk assessment for people being assessed for long-term oxygen therapy who meet the criteria in the recommendation on considering long-term oxygen therapy. As part of the risk assessment, cover the risks for both the person with COPD and the people who live with them, including:
 - the risks of falls from tripping over the equipment
 - the risks of burns and fires, and the increased risk of these for people who live in homes where someone smokes (including e-cigarettes).

Base the decision on whether long-term oxygen therapy is suitable on the results of the structured risk assessment. **[2018]**

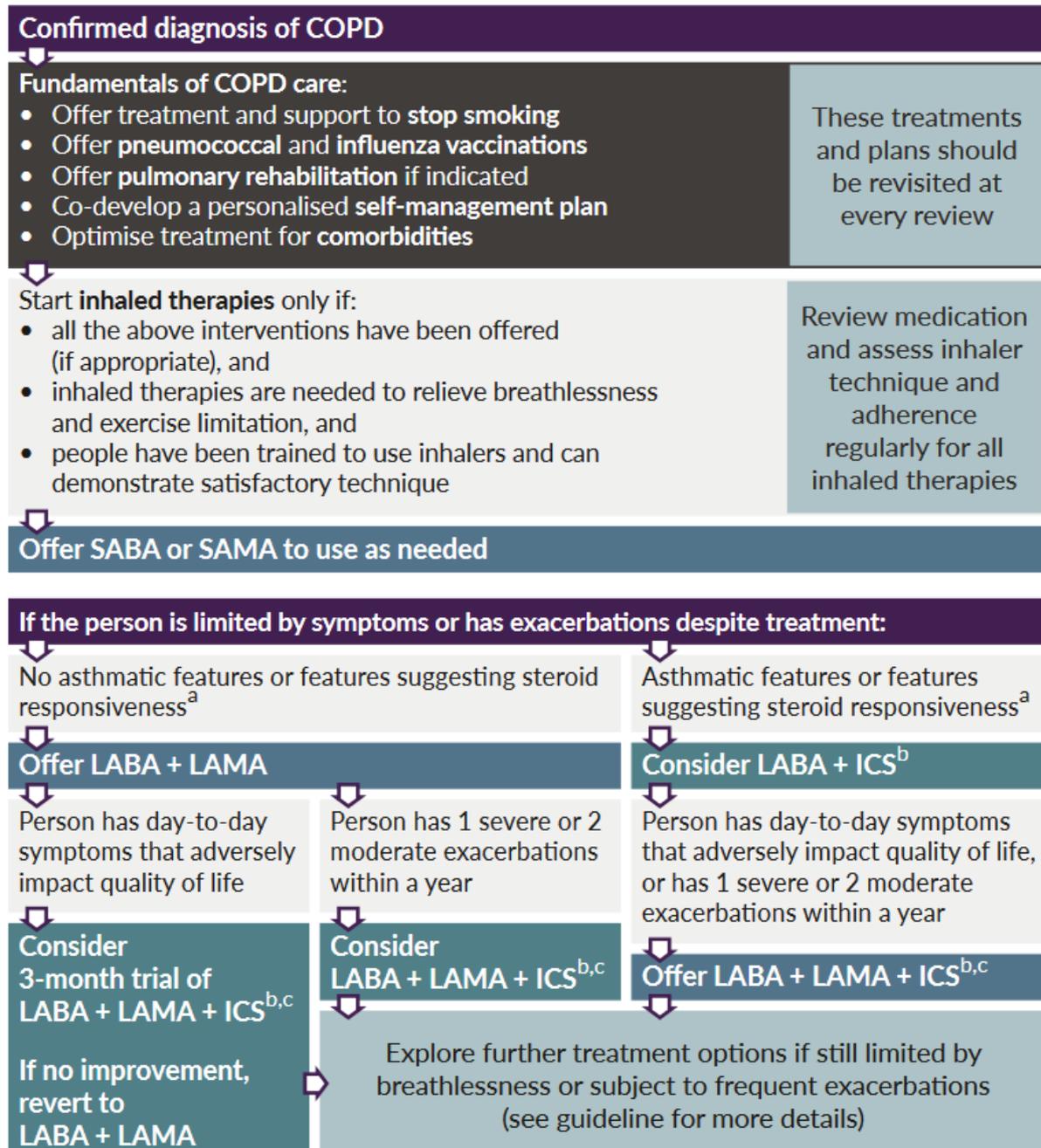
- 1.2.60 For people who smoke or live with people who smoke, but who meet the other criteria for long-term oxygen therapy, ensure the person who smokes is offered smoking cessation advice and treatment, and referral to specialist stop smoking services (see the [NICE guidelines on stop smoking interventions and services](#) and [medicines optimisation](#)). **[2018]**
- 1.2.61 Do not offer long-term oxygen therapy to people who continue to smoke despite being offered smoking cessation advice and treatment, and referral to specialist stop smoking services. **[2018]**
- 1.2.62 Advise people who are having long-term oxygen therapy that they should breathe supplemental oxygen for a minimum of 15 hours per day. **[2018]**
- 1.2.63 Do not offer long-term oxygen therapy to treat isolated nocturnal hypoxaemia caused by COPD. **[2018]**
- 1.2.64 To ensure everyone eligible for long-term oxygen therapy is identified, pulse oximetry should be available in all healthcare settings. **[2004]**
- 1.2.65 Oxygen concentrators should be used to provide the fixed supply at home for long-term oxygen therapy. **[2004]**
- 1.2.66 People who are having long-term oxygen therapy should be reviewed at least once per year by healthcare professionals familiar with long-term oxygen therapy. This review should include pulse oximetry. **[2004]**

Lung surgery and lung volume reduction procedures

- 1.2.88 Offer a respiratory review to assess whether a lung volume reduction procedure is a possibility for people with COPD when they complete pulmonary rehabilitation and at other subsequent reviews, if all of the following apply:
 - they have severe COPD, with FEV1 less than 50% and breathlessness that affects their quality of life despite optimal medical treatment (see recommendations 1.2.11 to 1.2.17 in the section on inhaled combination therapy)
 - they do not smoke
 - they can complete a 6-minute walk distance of at least 140 m (if limited by breathlessness). **[2018]**
- 1.2.89 At the respiratory review, refer the person with COPD to a lung volume reduction multidisciplinary team to assess whether lung volume reduction surgery or endobronchial valves are suitable if they have:
 - hyperinflation, assessed by lung function testing with body plethysmography **and**

- emphysema on unenhanced CT chest scan **and**
- optimised treatment for other comorbidities. **[2018]**
- 1.2.90 Only offer endobronchial coils as part of a clinical trial and after assessment by a lung volume reduction multidisciplinary team. **[2018]**
- 1.2.91 For more guidance on lung volume reduction procedures, see the NICE interventional procedures guidance on lung volume reduction surgery, endobronchial valves and endobronchial coils. **[2018]**
- 1.2.92 Refer people with COPD for an assessment for bullectomy if they are breathless and a CT scan shows a bulla occupying at least one third of the hemithorax. **[2018]**
- 1.2.93 Consider referral to a specialist multidisciplinary team to assess for lung transplantation for people who:
 - have severe COPD, with FEV1 less than 50% and breathlessness that affects their quality of life despite optimal medical treatment (see recommendations 1.2.11 to 1.2.17 in the section on inhaled combination therapy) **and**
 - do not smoke **and**
 - have completed pulmonary rehabilitation **and**
 - do not have contraindications for transplantation (for example, comorbidities or frailty). **[2018]**
- 1.2.94 Do not use previous lung volume reduction procedures as a reason not to refer a person for assessment for lung transplantation. **[2018]**

Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: non-pharmacological management and use of inhaled therapies



^a Asthmatic features/features suggesting steroid responsiveness in this context include any previous secure diagnosis of asthma or atopy, a higher blood eosinophil count, substantial variation in FEV1 over time (at least 400 ml) or substantial diurnal variation in peak expiratory flow (at least 20%).

^b Be aware of an increased risk of side effects (including pneumonia) in people who take ICS.

^c Document in clinical records the reason for continuing ICS treatment.

This is a summary of the recommendations on non-pharmacological management of chronic obstructive pulmonary disease and use of inhaled therapies in people over 16. The guideline also covers diagnosis and other areas of management. See www.nice.org.uk/guidance/NG115

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2023) am 23.11.2023

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees
2	(chronic NEXT obstructive NEXT pulmonary NEXT disease*):ti,ab,kw OR (COPD):ti
3	(chronic NEXT (bronchitis OR (obstructive NEXT (airways OR lung) NEXT disease*))) :ti,ab,kw OR (COAD):ti
4	("chronic airflow obstruction"):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Nov 2018 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 23.11.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/therapy[majr]
2	"chronic obstructive pulmonary disease*" [tiab] OR "chronic obstructive airways disease*" [tiab] OR "chronic obstructive lung disease*" [tiab] OR "chronic bronchitis" [tiab] OR "chronic airflow obstruction" [tiab] OR COPD [ti] OR COAD [ti]
3	(#2) AND ((treatment* [tiab] OR treating [tiab] OR treated [tiab] OR treat [tiab] OR treats [tiab] OR treatab* [tiab] OR therapy [tiab] OR therapies [tiab] OR therapeutic* [tiab] OR monotherap* [tiab] OR polytherap* [tiab] OR pharmacotherap* [tiab] OR effect* [tiab] OR efficacy [tiab] OR management [tiab] OR drug* [tiab]))
4	(#1 OR #3) AND (systematic review [ptyp] OR meta-analysis [ptyp] OR network meta-analysis [mh] OR (systematic* [tiab] AND (review* [tiab] OR overview* [tiab])) OR metareview* [tiab] OR umbrella review* [tiab] OR "overview of reviews" [tiab] OR meta-analy* [tiab] OR metaanaly* [tiab] OR metanaly* [tiab] OR meta-synthes* [tiab] OR metasynthes* [tiab] OR meta-study [tiab] OR metastudy [tiab] OR integrative review [tiab] OR integrative literature review [tiab] OR evidence review [tiab] OR ((evidence-based medicine [mh] OR evidence synthes* [tiab]) AND review [pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base [tiab]) AND (review* [tiab] OR overview* [tiab])) OR (review [ti] AND (comprehensive [ti] OR studies [ti] OR trials [ti])) OR ((critical appraisal* [tiab] OR critically appraise* [tiab] OR study selection [tiab] OR (predetermined [tiab] OR inclusion [tiab] OR selection [tiab] OR eligibility [tiab]) AND criteri* [tiab]) OR exclusion criteri* [tiab] OR screening criteri* [tiab] OR systematic* [tiab] OR data extraction* [tiab] OR data synthes* [tiab] OR prisma* [tiab] OR moose [tiab] OR entreq [tiab] OR mecir [tiab] OR stard [tiab] OR strobe [tiab] OR "risk of bias" [tiab]) AND (survey* [tiab] OR overview* [tiab] OR review* [tiab] OR search* [tiab] OR analysis [ti] OR apprais* [tiab] OR research* [tiab] OR synthes* [tiab]) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR bibliographies [tiab])

#	Suchfrage
	OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
5	(#4) AND ("2018/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 23.11.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	"Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[mh]
2	"chronic obstructive pulmonary disease*" [tiab] OR "chronic obstructive airways disease*" [tiab] OR "chronic obstructive lung disease*" [tiab] OR "chronic bronchitis" [tiab] OR "chronic airflow obstruction" [tiab] OR COPD[ti] OR COAD[ti]
3	(#1 OR #2) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
4	(#3) AND ("2018/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
5	(#4) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 23.11.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. Erratum: pharmacologic management of chronic obstructive pulmonary disease. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202(6):910.
2. **Bourbeau J, Bhutani M, Hernandez P, Aaron SD, Beaulieu MF, Kermel SB, et al.** 2023 Canadian Thoracic Society guideline on pharmacotherapy in patients with stable COPD. *Chest* 2023;164(5):1159-1183.
3. **Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale VersorgungsLeitlinie COPD; Langfassung, 2. Auflage [online]. AWMF-Registernummer nvl-003. Berlin (GER): Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ); 2021. [Zugriff: 23.11.2023]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/copd/pdf/copd-2aufl-vers1.pdf>.
4. **Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale VersorgungsLeitlinie COPD; Leitlinienreport, 2. Auflage [online]. AWMF-Registernummer nvl-003. Berlin (GER): Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ); 2021. [Zugriff: 23.11.2023]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/copd/leitlinienreport/copd-2aufl-vers1-llr.pdf>.
5. **Chen CY, Chen WC, Huang CH, Hsiang YP, Sheu CC, Chen YC, et al.** LABA/LAMA fixed-dose combinations versus LAMA monotherapy in the prevention of COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* 2020;14:1753466620937194.
6. **Chen H, Wang K, Yuan T, Wang X, Huang L, Jiang Z, et al.** Dual bronchodilator versus inhaled corticosteroid/long-acting $\beta(2)$ -agonist in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol* 2021;93:107447.
7. **Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).** Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease; 2024 report [online]. *GOLD*; 2023. [Zugriff: 23.11.2023]. URL: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2023/11/GOLD-2024_v1.0-30Oct23_WMV.pdf.
8. **Janjua S, Fortescue R, Poole P.** Phosphodiesterase-4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2020(5):Cd002309. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002309.pub6>.
9. **Koara A, Yamada M, Ichikawa T, Fujino N, Kawayama T, Sugiura H.** Triple versus LAMA/LABA combination therapy for patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res* 2021;22(1):183.
10. **Lai CC, Chen CH, Chen KH, Wang CY, Huang TM, Wang YH, et al.** The impact of 52-week single inhaler device triple therapy versus dual therapy on the mortality of COPD patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Life (Basel)* 2022;12(2):173.
11. **Lipari M, Kale-Pradhan PB, Wilhelm SM.** Dual- versus mono-bronchodilator therapy in moderate to severe COPD: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2020;54(12):1232-1242.

12. **Long H, Xu H, Janssens JP, Guo Y.** Single-inhaler triple vs single-inhaler dual therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of randomized control trials. *Respir Res* 2021;22(1):209.
13. **Mammen MJ, Pai V, Aaron SD, Nici L, Alhazzani W, Alexander PE.** Dual LABA/LAMA therapy versus LABA or LAMA monotherapy for chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review and meta-analysis in support of the American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Ann Am Thorac Soc* 2020;17(9):1133-1143.
14. **Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Working Group.** VA/DoD clinical practice guideline for the management of chronic obstructive pulmonary disease; Version 3.0 [online]. Washington (USA): Department of Veterans Affairs; Department of Defense; 2021. [Zugriff: 23.11.2023]. URL: <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/copd/VADoDCOPDCPGFinal508.pdf>.
15. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** 2019 exceptional surveillance of chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management (NICE guideline NG115) [online]. London (GBR): NICE; 2020. [Zugriff: 23.11.2023]. (Surveillance report). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng115/resources/2019-exceptional-surveillance-of-chronic-obstructive-pulmonary-disease-in-over-16s-diagnosis-and-management-nice-guideline-ng115-pdf-9188206592965>.
16. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care [online]. Last update: 07.2019. London (GBR): 2018. [Zugriff: 23.11.2023]. (NICE guideline; Band NG115). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng115/resources/chronic-obstructive-pulmonary-disease-in-over-16s-diagnosis-and-management-pdf-66141600098245>.
17. **Nici L, Mammen MJ, Charbek E, Alexander PE, Au DH, Boyd CM, et al.** Pharmacologic management of chronic obstructive pulmonary disease: an official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201(9):e56-e69.
18. **Shuai T, Zhang C, Zhang M, Wang Y, Xiong H, Huang Q, et al.** Low-dose theophylline in addition to ICS therapy in COPD patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021;16(5):e0251348.
19. **Yang M, Du Y, Chen H, Jiang D, Xu Z.** Inhaled corticosteroids and risk of pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol* 2019;77:105950.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-319

Verfasser	
Name der Institution	DGf Pneumologie (DGP) Unterstützt von der DEGAM
Datum der Erstellung	2. Januar 2024

Indikation
Erwachsene mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung mit Typ-2-Inflammation, die trotz Dreifach- oder Zweifach-Therapie, sofern inhalative Kortikosteroide kontraindiziert sind, nicht ausreichend kontrolliert ist
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Behandlungsstandard in dieser Situation wäre die Gabe von Roflumilast bei Patient*innen mit COPD, die trotz Therapie wiederholt exazerbieren, dem „chronische Bronchitis“-Phänotyp zuzuordnen sind und eine FEV1 < 50% haben. Roflumilast kann hierbei als Add On sowohl zusätzlich zu der Kombination LABA/LAMA als auch zu LAMA/LABA/ICS gegeben werden (Quelle NVL COPD 2. Auflage, Seite 62 medikamentöse Therapie).
Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Oben aufgeführte Eskalation der Therapie mit Roflumilast berücksichtigt nicht den Status der Typ-2 Inflammation (i.e. höhere Bluteosinophilenanzahl als Indikator der Typ-2-Inflammation), sondern orientiert sich an dem klinischen Phänotyp chronische Bronchitis. Es ist jedoch die einzige empfohlen Eskalationstherapie in dieser Situation unabhängig vom Typ-2- Status. Jedoch weisen gepoolte Analysen der Roflumilast-Studien darauf hin, dass die Therapie bei höherem Typ-2-Inflammationsstatus (i.e. höhere Bluteosinophilenanzahl) wirksamer ist in der Verhinderung von Exazerbationen als bei niedrigem Typ-2-Inflammationsstatus (Martinez et al. Am J Respir Crit Care Med 2018). Diese gepoolten - Analysen haben jedoch nicht Eingang gefunden in die Therapieempfehlungen der NVL COPD.

Referenzliste:

1. NVL COPD 2.Auflage 2021
2. Martinez et al. Am J Respir Crit Care Med 2018 Nov 15;198(10):1268-1278.
doi: 10.1164/rccm.201712-2493OC. Determinants of Response to Roflumilast in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Pooled Analysis of Two Randomized Trials