



IQWiG-Berichte – Nr. 1388

**Dupilumab
(Asthma bei Kindern zwischen
6 und 11 Jahren) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A22-46
Version: 1.1
Stand: 09.09.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Dupilumab (Asthma bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

19.04.2022

Interne Auftragsnummer

A22-46

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- TOF Wagner

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

Beteiligung von Betroffenen

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sascha Abbas
- Charlotte Guddat
- Petra Kohlepp
- Philip Kranz
- Ulrike Lampert
- Daniela Preukschat
- Carolin Weigel
- Kathrin Wohlhöfner

Schlagwörter

Dupilumab, Asthma, Kind, Nutzenbewertung, NCT02948959

Keywords

Dupilumab, Asthma, Child, Benefit Assessment, NCT02948959

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
1.4 Änderungen im Vergleich zu Version 1.0	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	8
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	9
2.3.1 Vom pU vorgelegte Studie VOYAGE	9
2.3.2 Vom pU vorgelegte Teilpopulation der Studie VOYAGE.....	13
2.3.3 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in interessierender Teilpopulation der Studie VOYAGE	15
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	19
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	19
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	20
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 F, Abschnitt 3.2)	20
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	20
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	20
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	20
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	26
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 F, Abschnitt 3.3)	26
3.2.1 Behandlungsdauer	27
3.2.2 Verbrauch	27
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	29
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	29
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	29

3.2.6	Versorgungsanteile	30
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	31
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	31
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	31
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	32
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	33
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	36
5	Literatur	40
Anhang A	Suchstrategien.....	44
Anhang B	Charakterisierung der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie VOYAGE.....	45
Anhang C	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	47

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dupilumab	3
Tabelle 3: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dupilumab	8
Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo	10
Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo.....	11
Tabelle 7: Erhaltungstherapie zu Studienbeginn in der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie VOYAGE – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo.....	14
Tabelle 8: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	19
Tabelle 9: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	31
Tabelle 10: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	32
Tabelle 11: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	33
Tabelle 12: Charakterisierung der vom pU vorgelegten Teilpopulation mit unkontrolliertem moderatem bis schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation der Studie VOYAGE sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo	45

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Vorgehen des pU bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation.....	21
---	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACQ-5-IA	ACQ-5: Asthma Control Questionnaire - 5 Items (Interview-Variante)
DMP	Disease-Management-Program
FeNO	exhalierter Stickstoffmonoxid-Fraktion
GAN	German Asthma Net e. V.
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GINA	Global Initiative for Asthma
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
ICS	inhalative Kortikosteroide
IE	Internationale Einheit
IgE	Immunglobulin E
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
KV	Kassenärztliche Vereinigung
LABA	lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum
LAMA	lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist
LTRA	Leukotrienrezeptorantagonist
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OCS	orale systemische Glukokortikoide
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SABA	kurz wirksames Beta-2-Sympathomimetikum
SGB	Sozialgesetzbuch
Th2-Zellen	Typ-2-T-Helferzellen
Zi	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

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

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

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

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

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 F, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 F, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

1.4 Änderungen im Vergleich zu Version 1.0

Die vorliegende Version 1.1 vom 09.09.2022 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 08.07.2022. Folgende Änderung ist in Version 1.1. im Vergleich zu Version 1.0 enthalten:

In Abschnitt 3.1.3 wurde in Schritt 1 „Patientinnen und Patienten mit schwerem Asthma“ die Darstellung des Vorgehens des pU sowie die zugehörige Bewertung korrigiert.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dupilumab

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

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Ergebnisse

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

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie VOYAGE

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

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

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

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

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

Vom pU vorgelegte Teilpopulation der Studie VOYAGE

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie der Studie VOYAGE nicht umgesetzt

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

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

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

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

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

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

Zusätzliche Eskalation mit Omalizumab

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

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

Fazit

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

Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

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

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dupilumab

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

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Dupilumab (Stand zum 10.02.2022)
- bibliografische Recherche zu Dupilumab (letzte Suche am 11.02.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Dupilumab (letzte Suche am 11.02.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Dupilumab (letzte Suche am 10.02.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Dupilumab (letzte Suche am 27.04.2022), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie zum Vergleich von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation identifiziert. Mit seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU die RCT EFC14153 (nachfolgend Studie VOYAGE genannt) [4-7] und zieht diese für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab heran.

Die vom pU eingeschlossene Studie VOYAGE ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde. Nachfolgend wird zunächst die Studie VOYAGE beschrieben. Im Anschluss wird die vom pU vorgelegte Population charakterisiert und begründet, warum die Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet ist.

2.3.1 Vom pU vorgelegte Studie VOYAGE

Tabelle 5 und Tabelle 6 beschreiben die Studie VOYAGE.

Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
VOYAGE	RCT, doppelblind, parallel	Kinder zwischen 6 und 11 Jahren mit unkontrolliertem ^b moderaten bis schweren Asthma ^c mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ bestehender Therapie mit einem mittel- oder hoch dosierten ICS^d plus einer 2. Kontrollmedikation (LABA, LTRA, LAMA oder Methylxanthine) oder einer Monotherapie mit einem hoch dosierten ICS^d seit ≥ 3 Monaten mit einer stabilen Dosis seit ≥ 1 Monat vor Screening ▪ Verschlechterung des Asthmas innerhalb des letzten Jahres mit mindestens 1 Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden oder Hospitalisierung / Besuch einer Notaufnahme 	Dupilumab (N = 273) Placebo (N = 135)	Screening: 4 Wochen Behandlung ^f : 52 Wochen Nachbeobachtung ^g : 12 Wochen	90 Studienzentren in: Argentinien, Australien, Brasilien, Kanada, Chile, Kolumbien, Ungarn, Italien, Litauen, Mexiko, Polen, Russland, Südafrika, Spanien, Türkei, Ukraine, USA 04/2017–08/2020	primär: jährliche Rate schwerer Exazerbationen sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4 F.</p> <p>b. Eines der folgenden Kriterien musste während der 4(\pm 1)-wöchigen Screening-Periode erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ ACQ-5-IA5-Score $\geq 1,5$ an mindestens 1 Tag der Screening-Periode einschließlich der Visite bei Randomisierung ▫ Anwendung von Bedarfsmedikation (d. h. Albuterol / Salbutamol, Levalbuterol / Levosalbutamol), ausgenommen der Anwendung zur Vorbeugung von aktivitätsbedingtem Bronchospasmus, an ≥ 3 Tagen/Woche in mindestens 1 Woche während des Screenings ▫ Nächtliches Erwachen aufgrund von Asthma mit Notwendigkeit der Anwendung einer Bedarfsmedikation mindestens 1-mal während der Screening-Periode ▫ Asthmasymptomatik an ≥ 3 Tagen/Woche in mindestens 1 Woche während des Screenings <p>c. Asthma-Diagnose ≥ 12 Monaten vor dem Screening anhand Anamnese, Untersuchung und Lungenfunktionsparameter entsprechend der GINA-Leitlinie 2015 [8]; Prä-Bronchodilatator-FEV1 ≤ 95 % des normalen Sollwerts oder FEV1 / FVC $< 0,85$ zu Screening und zu Studienbeginn; Reversibilitätstest des FEV1 ≥ 10 % nach Gabe einer Bedarfsmedikation</p> <p>d. Dosierungskategorie (mittel- bzw. hoch dosiert) gemäß GINA-Leitlinie 2015 [8]</p> <p>e. Eosinophilenzahl $\geq 150/\mu\text{l}$ oder FeNO-Wert ≥ 20 ppb zu Studienbeginn</p> <p>f. Patientinnen und Patienten konnten nach Ende der Behandlungsphase an einer Extensionsstudie mit Dupilumab für 1 Jahr teilnehmen.</p> <p>g. Die Nachbeobachtungsphase nach Ende der Behandlung erfolgte nicht für Patientinnen und Patienten, die an der Extensionsstudie teilnahmen.</p> <p>ACQ-5-IA: Asthma Control Questionnaire - 5 Items (Interview-Variante); FeNO: exhalierter Stickstoffmonoxid-Fraktion; FEV1: Einsekundenkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; GINA: Global Initiative for Asthma; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: lang wirksames β_2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinantagonist; LTRA: Leukotrienantagonist; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; ppb: Teile pro Milliarde; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

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

Studie	Intervention	Vergleich
VOYAGE	<p>Dupilumab: s. c. alle 2 Wochen, gewichtsabhängig:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 30 kg KG: 100 mg in einer 150 mg/ml Fertigspritze (0,67 ml) ▪ > 30 kg KG: 200 mg in einer 175 mg/ml Fertigspritze (1,14 ml) <p>+ Fortführung der bestehenden Erhaltungstherapie (siehe Angaben unter Vor- und Begleitbehandlung)</p>	<p>Placebo: s. c. alle 2 Wochen, gewichtsabhängig</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 30 kg KG: 0,67 ml ▪ > 30 kg KG: 1,14 ml
	<p>Vorbehandlung</p> <p><u>Erhaltungstherapie^a:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mittel- oder hoch dosierte ICS^b plus einer weiteren Kontrollmedikation (LABA, LAMA, LTRA oder Methylxanthine) ▪ hoch dosierte ICS als Monotherapie <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <p><u>Erhaltungstherapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fortführung der bestehenden Erhaltungstherapie (siehe Vorbehandlung) in stabiler Dosierung ▪ Bei ≥ 2 schweren Asthmaexazerbationen konnte die Erhaltungstherapie eskaliert werden: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Patientinnen und Patienten mit einer hoch dosierten ICS-Monotherapie^b konnten eine 2. Kontrollmedikation erhalten. ▫ Patientinnen und Patienten mit einer Kombination aus mitteldosierten ICS^b und einer weiteren Kontrollmedikation konnten auf eine Kombination aus hoch dosierten ICS^b und einer weiteren Kontrollmedikation umgestellt werden. <p><u>Bedarfsmedikation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Albuterol / Salbutamol bzw. Levalbuterol / Levosalbutamol ▪ Bei Verschlechterung des Asthmas konnte die ICS-Dosis für maximal 10 Tage auf das bis zu 4-fache erhöht werden. <p><u>Weitere:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antihistaminika ▪ dermatologische, okuläre oder intranasale Kortikosteroide (ausgenommen hochwirksame dermatologische Kortikosteroide) <p>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kombination aus > 2 Kontrollmedikationen ▪ andere Bedarfsmedikation als Albuterol / Salbutamol bzw. Levalbuterol / Levosalbutamol sollte vermieden werden ▪ systemische Kortikosteroide (ausgenommen zur Behandlung von schweren Exazerbationen) oder hochwirksame topische Kortikosteroide innerhalb von 30 Tagen vor Screening oder während der randomisierten Behandlungsphase ▪ Anti-Immunglobulin-E-Therapie (z. B.: Omalizumab) innerhalb von 130 Tagen vor Screening, oder jede andere biologische Therapie / Immunsuppressivum zur Behandlung einer entzündlichen Erkrankung oder Autoimmunerkrankung innerhalb von 2 Monaten oder 5 Halbwertszeiten vor dem Screening (Visite 1), je nach dem, was länger war. ▪ Allergen-Immuntherapie (ausgenommen, sofern > 3 Monate vor Screening initiiert und in stabiler Dosis 1 Monat vor Screening) ▪ intravenöse Immunglobulintherapie ▪ andere experimentellen Antikörper innerhalb von 5 Halbwertszeiten (bei unbekannter Halbwertszeit innerhalb von 6 Monaten) vor Screening 	
	<p>a. seit ≥ 3 Monaten mit einer stabilen Dosis seit ≥ 1 Monat vor Screening</p> <p>b. Dosierungskategorie (mittel bzw. hoch dosiert) gemäß Global Strategy for Asthma Management and Prevention - GINA 2015 [8]</p> <p>ICS: inhalative Kortikosteroide; GINA: Global Initiative for Asthma; KG: Körpergewicht; LABA: lang wirksames β₂-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinantagonist; LTRA: Leukotrienantagonist; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan</p>	

Die Studie VOYAGE ist eine randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Dupilumab mit Placebo. Eingeschlossen wurden Kinder zwischen 6 und 11 Jahren mit unkontrolliertem moderaten bis schweren Asthma. Die Diagnose musste seit ≥ 12 Monaten anhand Anamnese, Untersuchung und Lungenfunktionsparametern entsprechend der Global Initiative for Asthma(GINA)-Leitlinie 2015 [8] bestätigt sein. Für die fehlende Asthmakontrolle musste während des 4-wöchigen Screening eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- ACQ-5-IA-Score $\geq 1,5$ an mindestens 1 Tag oder
- Anwendung von Bedarfsmedikation an ≥ 3 Tagen/Woche in mindestens 1 Woche oder
- mindestens 1 nächtliches Erwachen aufgrund von Asthma mit Notwendigkeit der Anwendung einer Bedarfsmedikation oder
- Asthmasymptomatik an ≥ 3 Tagen/Woche in mindestens 1 Woche.

Darüber hinaus hatten die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Verschlechterung des Asthmas innerhalb des letzten Jahres mit mindestens 1 Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden oder Hospitalisierung / Besuch einer Notaufnahme.

Alle Patientinnen und Patienten hatten gemäß Einschlusskriterium eine seit ≥ 3 Monaten bestehende Erhaltungstherapie mit einer stabilen Dosis seit ≥ 1 Monat vor Screening mit einem mittel- oder hoch dosierten ICS plus einer 2. Kontrollmedikation (lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum [LABA], Leukotrienrezeptorantagonist [LTRA], lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist [LAMA] oder Methylxanthin) oder einer Monotherapie mit einem hoch dosierten ICS. Die Einteilung der ICS-Dosiskategorien erfolgte gemäß GINA-Leitlinie 2015 [8] (zu den ICS-Dosiskategorien siehe Abschnitt 2.3.2).

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

Die Behandlung mit Dupilumab erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation [9,10]. Die Patientinnen und Patienten mussten die oben beschriebene bestehende Erhaltungstherapie in stabiler Dosierung fortführen. Lediglich nach mindestens 2 schweren Asthmaexazerbationen konnte die Erhaltungstherapie bei Patientinnen und Patienten mit mitteldosiertem ICS oder mit hoch dosierter ICS-Monotherapie eskaliert werden. Davon unbenommen war bei Verschlechterung des Asthmas eine kurzfristige Erhöhung der ICS-Dosis auf das bis zu 4-fache der bestehenden Dosis für maximal 10 Tage möglich. Anschließend konnten orale Kortikosteroide eingesetzt werden oder auf die ICS-Ursprungsdosis zurückgekehrt werden. Zur Eskalation der Erhaltungstherapie und der damit einhergehenden Prüfung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie VOYAGE siehe entsprechenden Abschnitt weiter unten.

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

2.3.2 Vom pU vorgelegte Teilpopulation der Studie VOYAGE

Der pU schränkt in seinem Dossier die Gesamtpopulation der Studie VOYAGE entsprechend der Zulassung [9,10] auf Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Inflammation definiert als Eosinophilenzahl $\geq 150/\mu\text{l}$ und / oder einen exhalierter Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO)-Wert ≥ 20 ppb zu Studienbeginn ein. Gemäß pU umfasst die Gesamtpopulation und damit auch die von ihm ausgewertete Teilpopulation nur Kinder mit schwerem Asthma. Dies ist nicht korrekt, da die vom pU herangezogene Teilpopulation auch Kinder umfasst, die gemäß der Definition der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) Asthma [3] kein schweres Asthma aufweisen. Auch im EPAR [11] sowie der Hauptpublikation [5] wird beschrieben, dass Patientinnen und Patienten mit moderatem bis schwerem Asthma in die Studie VOYAGE eingeschlossen wurden.

Das Anwendungsgebiet von Dupilumab bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren schränkt den Einsatz (neben den Kriterien Typ-2-Inflammation, trotz mittel- bis hoch dosierter inhalativer ICS plus einem weiteren Arzneimittel unzureichend kontrolliert) auf Patientinnen und Patienten mit schwerem Asthma ein. Gemäß NVL Asthma liegt bei Kindern und Jugendlichen ein schweres Asthma vor, wenn bei sachgerechter und adäquat durchgeführter Therapie mit dem Ziel einer guten Asthmakontrolle dauerhaft (> 6 Monate) eine Add-on-Therapie mit einem LAMA oder einem monoklonalen Antikörper erfolgen und / oder eine hohe ICS-Tagesdosis verabreicht werden muss [3]. Somit ist die Definition des schweren Asthmas an die bestehende Erhaltungstherapie geknüpft. Entsprechend dieser Definition wird auch gemäß Hinweisen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass die Therapie mit Dupilumab nur zusätzlich zu hoch dosierten ICS und mindestens 1 weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie oder zusätzlich zu mitteldosiertem ICS und Montelukast und LABA und LAMA indiziert ist (siehe Tabelle 4).

Um den Anteil der Patientinnen und Patienten mit schwerem Asthma in der Studie VOYAGE zu ermitteln, wird daher im Folgenden die eingesetzte Erhaltungstherapie betrachtet. Da die in der Studie VOYAGE verwendete Einteilung der ICS-Dosierungen in hoch, mittel und niedrig entsprechend der GINA-Leitlinie 2015 [8] nicht mehr aktuell ist, hat der pU die in der Studie eingesetzten ICS-Dosierungen basierend auf der aktuellen NVL Asthma [3] neu für das Dossier berechnet. Wesentlicher Unterschied der Einteilung ist, dass die mittlere Dosierung von Fluticasonpropionat gemäß GINA-Leitlinie 2015 nun gemäß NVL Asthma als hohe Dosis gilt. Tabelle 7 zeigt die Erhaltungstherapie zu Studienbeginn in der vom pU vorgelegten Teilpopulation auf Basis der aktuellen und daher für die Nutzenbewertung maßgeblichen Einteilung der ICS-Dosiskategorien gemäß NVL Asthma [3].

Tabelle 7: Erhaltungstherapie zu Studienbeginn in der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie VOYAGE – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo

Studie Charakteristikum Kategorie	Dupilumab N ^a = 236	Placebo N ^a = 114
VOYAGE		
ICS-Dosis [μ g], MW (SD)	502 (262)	484 (265)
hoch ^b , n (%)	200 (85)	95 (83)
mittel ^b , n (%)	36 (15)	19 (17)
niedrig ^b , n (%)	0 (0)	0 (0)
Hoch dosierte ^b ICS-Monotherapie, n (%)	8 (3)	1 (< 1)
ICS-Kombinationstherapien, n (%)		
ICS + LABA	196 (83)	101 (89)
ICS + LTRA	30 (13)	12 (11)
ICS + LTRA + LABA ^c	2 (< 1)	0 (0)
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant		
b. Einteilung gemäß NVL Asthma 2020 [3]		
c. Gemäß Studienprotokoll war die Behandlung mit > 2 Asthmamedikamenten als Erhaltungstherapie ausgeschlossen.		
ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LTRA: Leukotrienrezeptorantagonist; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

In der vom pU dargestellten Teilpopulation der Studie VOYAGE wurde kein Kind bei Studieneinschluss mit einem LAMA oder einem monoklonalen Antikörper behandelt. Somit liegt in dieser Population zu Studienbeginn (gemäß Definition der NVL Asthma und Hinweisen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie) nur bei Kindern mit einer hohen ICS-Dosis ein schweres Asthma vor (295 Patientinnen und Patienten in der vom pU dargestellten Teilpopulation, siehe Tabelle 7). Patientinnen und Patienten mit hoch dosierter ICS-Monotherapie (9 Patientinnen und Patienten in der vom pU dargestellten Teilpopulation, siehe Tabelle 7) sind jedoch nicht vom Anwendungsgebiet umfasst, da Dupilumab nur zusätzlich zu einem ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel indiziert ist [9,10]. Daraus folgt, dass die für die Nutzenbewertung interessierende Teilpopulation der Studie VOYAGE nur Kinder unter einer Erhaltungstherapie mit hoch dosiertem ICS und einer weiteren Kontrollmedikation (LABA und / oder LTRA, siehe Tabelle 7) umfasst. Daraus ergibt sich eine Teilpopulation von 286 (295 – 9 mit hoch dosierter ICS-Monotherapie) Patientinnen und Patienten, welche der Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung entspricht (nachfolgend interessierende Teilpopulation genannt). Dies entspricht 81,7 % (286/350) der vom pU ausgewerteten Teilpopulation. Somit ist bei mindestens 80 % der Patientinnen und Patienten der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie VOYAGE das Einschlusskriterium bezüglich der Population für die vorliegende Nutzenbewertung gemäß Anwendungsgebiet von Dupilumab erfüllt.

Der pU geht in seinem Dossier davon aus, dass alle Patientinnen und Patienten der Studie VOYAGE mit Typ-2-Inflammation dem Anwendungsgebiet entsprechen (siehe vorheriger Abschnitt zur vom pU vorgelegten Teilpopulation). Er beschreibt in seinem Dossier zwar, dass lediglich 9 Patientinnen und Patienten in der von ihm vorgelegten Teilpopulation eine Monotherapie mit einem ICS erhalten haben. Dass die Patientinnen und Patienten mit mitteldosiertem ICS und nur einer weiteren Kontrollmedikation in der Studie VOYAGE jedoch nicht vom Anwendungsgebiet (schweres Asthma) umfasst sind, beschreibt der pU nicht.

Im Folgenden wird die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der interessierenden Teilpopulation beschrieben.

2.3.3 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in interessierender Teilpopulation der Studie VOYAGE

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

Bei den Patientinnen und Patienten der Studie VOYAGE bestand gemäß Einschlusskriterien ein unkontrolliertes Asthma. Dies spiegelt sich auch in den Patientencharakteristika wider: in der vom pU ausgewerteten Teilpopulation hatten die Patientinnen und Patienten 2,5 schwere Asthmaexazerbationen im Vorjahr, einen ACQ-5-IA-Wert von 2,2 zu Studienbeginn und 2,5 Inhalationen an Bedarfsmedikation innerhalb von 24 h zu Studienbeginn (Angaben für die vom pU vorgelegte Teilpopulation jeweils im Mittel über beide Studienarme, siehe Anhang B; Angaben zu Patientencharakteristika für die interessierende Teilpopulation liegen nicht vor). Die vor Studienbeginn angewandte Therapie war somit nicht ausreichend, um das Therapieziel einer Asthmakontrolle zu erreichen. In dieser Situation wird gemäß Leitlinien eine Therapieeskalation empfohlen [3,12].

Im Kontrollarm war zu Studienbeginn keine Eskalation der Erhaltungstherapie geplant, während die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm Dupilumab als Zusatztherapie erhielten. Auch im Studienverlauf war gemäß Protokoll keine Therapieeskalation der Erhaltungstherapie vorgesehen. Vielmehr sollten die Patientinnen und Patienten während des Studienverlaufs ihre seit ≥ 3 Monaten bestehende Erhaltungstherapie mit einer stabilen Dosis seit ≥ 1 Monat vor Screening unverändert fortführen. Erst nach mindestens 2 schweren Asthmaexazerbationen konnte die Erhaltungstherapie für folgende Patientenpopulationen eskaliert werden:

- Patientinnen und Patienten mit einer hoch dosierten ICS-Monotherapie konnten eine 2. Kontrollmedikation erhalten und
- Patientinnen und Patienten mit einer Kombination aus mitteldosierten ICS und einer weiteren Kontrollmedikation konnten auf eine Kombination aus hoch dosierten ICS und einer weiteren Kontrollmedikation umgestellt werden.

Eine Erhaltungstherapie aus > 2 Kontrollmedikationen war zu keinem Zeitpunkt in der Studie erlaubt. Somit war für die interessierende Teilpopulation (siehe Abschnitt 2.3.2) mit bereits zu Studienbeginn hoch dosiertem ICS und einer weiteren Kontrollmedikation keine Therapieeskalation der Erhaltungstherapie möglich. Unbenommen der Vorgaben gemäß Studienprotokoll wurde bei keiner Patientin bzw. keinem Patienten in der gesamten Studienpopulation der Studie VOYAGE eine Eskalation der bestehenden Erhaltungstherapie im Studienverlauf durchgeführt.

Nachfolgend wird erläutert, inwieweit die einzelnen Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Eskalationsmöglichkeit im Kontrollarm für die interessierende Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation und hoch dosiertem ICS und einer weiteren Kontrollmedikation infrage gekommen wären.

Eskalationsoptionen gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie des G-BA

Der G-BA hat eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von:

- hoch dosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA
oder
- hoch dosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab

festgelegt.

Gemäß G-BA ist dabei das medikamentöse Stufenschema der NVL Asthma [3] zu berücksichtigen. Dabei wird davon ausgegangen, dass im Anwendungsgebiet die Patientinnen und Patienten in den Stufen 5 bis 6 des medikamentösen Stufenschemas für Kinder und Jugendliche abgebildet werden. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des schweren Asthmas, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, entspricht bei schwerem unkontrolliertem Asthma nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In Stufe 5 des medikamentösen Stufenschemas für Kinder und Jugendliche der NVL Asthma sind bei bereits bestehender Therapie mit hoch dosiertem ICS + LABA oder mit hoch dosiertem ICS + LTRA (entsprechend der Erhaltungstherapie zu Studienbeginn in der interessierenden Teilpopulation der Studie VOYAGE) als Eskalationsmöglichkeiten die 3er-Kombination aus hoch dosiertem ICS + LABA + LAMA bzw. ICS + LABA + LTRA oder die 4er-Kombination aus ICS + LABA + LTRA + LAMA vorgesehen [3]. Diese Optionsmöglichkeiten der Eskalation sind durch die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA („hoch dosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA“ inkl. Hinweis zu Montelukast [LTRA], siehe Tabelle 4) abgedeckt.

Darüber hinaus ist gemäß Stufe 6 des medikamentösen Stufenschemas der NVL Asthma zusätzlich zu Stufe 5 eine Antikörpertherapie und in begründeten Fällen orale Kortikosteroide als Eskalation möglich. Dabei soll vor Eskalation zur Stufe 6 jedoch zunächst die Wirksamkeit

der verschiedenen möglichen Therapieoptionen der Stufe 5 evaluiert werden [3]. Anschließend kommt gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie und NVL Asthma Omalizumab als Eskalation zusätzlich zu Stufe 5 infrage („hoch dosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab“, siehe Tabelle 4).

In der interessierenden Teilpopulation der Studie VOYAGE war im Kontrollarm gemäß Studienprotokoll keine Therapieeskalation erlaubt, obwohl für diese Teilpopulation noch die nachfolgenden Optionen gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie infrage gekommen wären.

Infrage kommende Eskalationsoptionen für die interessierende Teilpopulation der Studie VOYAGE

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

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

Der pU beschreibt im Dossier, dass gemäß Studienprotokoll die Hinzunahme einer 3. Asthmamedikation ausgeschlossen war und dadurch die Therapie mit einer 3er-Kombination aus ICS + LABA + LAMA nicht möglich war. Auf die ebenfalls mögliche 3er-Kombination aus hoch dosiertem ICS + LABA + LTRA und 4er-Kombination aus hoch dosiertem ICS + LABA + LTRA + LAMA als Eskalation gemäß Stufe 5 der NVL Asthma geht der pU nicht ein. Gemäß pU weise die Tatsache, dass bei keiner Patientin bzw. keinem Patienten ein LAMA eingesetzt wurde, darauf hin, dass die Prüffärztinnen und Prüffärzten LAMA nicht als geeignete Option für die Kinder betrachteten. Da LAMA ausschließlich bronchodilatatorische Wirkung aufweisen und sie somit die Pathophysiologie des Asthmas nicht beeinflussen können, sei unsicher, in welchem Ausmaß Kinder mit schwerem Asthma von einer Hinzunahme von LAMA profitieren. Diese Argumentation ist nicht nachvollziehbar, da die in der Studie nur als 2er-Kombination erlaubte Therapie aus ICS + LAMA in der NVL Asthma gar nicht empfohlen wird.

Zusätzliche Eskalation mit Omalizumab

Eine weitere Möglichkeit der Therapieeskalation stellt bei Immunglobulin E(IgE)-vermitteltem Asthma gemäß der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie die Gabe von Omalizumab dar, wenn die Kriterien der Zulassung [13,14] und die Therapiehinweise [15] vollständig erfüllt werden. Die Fachinformation und Therapiehinweise benennen hierbei verschiedene Kriterien wie u. a. häufige Symptome während des Tages, nächtliches Erwachen und trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten ICS und einem LABA mehrfach dokumentierte, schwere Asthmaexazerbationen.

Omalizumab war in der Studie VOYAGE innerhalb von 130 Tagen vor Screening und im kompletten Studienverlauf nicht erlaubt. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, ob die

Patientinnen und Patienten der Studie VOYAGE jemals vor Studienbeginn Omalizumab erhalten haben. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Patientinnen und Patienten noch nicht mit Omalizumab behandelt wurden.

Der pU ermittelt den Anteil der Patientinnen und Patienten, die für Omalizumab infrage kommen. Dabei gibt er an, die Kriterien aus dem Therapiehinweis des G-BA anzuwenden. Hierzu hat der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die einen Gesamt-IgE-Spiegel von 200 bis 1300 IE/ml und für mindestens 1 Allergen einen allergenspezifischen IgE-Spiegel von $\geq 0,35$ Internationale Einheiten (IE)/ml aufweisen, ermittelt. Außerdem wurden nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die zu Studienbeginn eine Therapie mit hoch dosierten ICS und einer weiteren Asthmamedikation erhielten und in den letzten 12 Monaten von schweren Asthmaexazerbationen betroffen waren. Unter Verwendung der aktuellen Einteilung für hoch dosiertes ICS gemäß NVL Asthma berechnet der pU, dass 31,1 % der von ihm herangezogenen Population für Omalizumab infrage käme (15,4 % unter Verwendung der nicht mehr aktuellen Einteilung für hoch dosiertes ICS gemäß GINA-Leitlinie 2015). Der pU kommt zum Schluss, dass unter Berücksichtigung der aus seiner Sicht für die Studie relevanten Dosierungskategorien gemäß GINA-Leitlinie 2015 über 80 % der Patientinnen und Patienten in der von ihm herangezogenen Population nicht für den Einsatz von Omalizumab infrage käme und daher die Nichtverfügbarkeit von Omalizumab in der Studie VOYAGE einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Aussagekraft der Ergebnisse habe.

Entgegen der Einschätzung des pU wird für die Berechnung von Patientinnen und Patienten mit hoch dosiertem ICS (Verordnungskriterium gemäß Therapiehinweis) die aktuelle Einteilung der NVL Asthma als relevant erachtet und auf die Patientinnen und Patienten im Kontrollarm angewendet. Auf Basis dieser Einteilung ergibt sich gemäß Berechnungen des pU in Anhang 4 G des Dossiers ein Anteil von 28,9 % im Kontrollarm der von ihm herangezogenen Population, die für Omalizumab infrage käme. Angaben für die interessierende Teilpopulation der Studie VOYAGE, welche der Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung entspricht, liegen nicht vor.

Auf Basis der Berechnungen des pU wird insgesamt davon ausgegangen, dass im Kontrollarm eine relevante Anzahl an Patientinnen und Patienten für Omalizumab als Eskalationsoption gemäß Stufe 6 der NVL Asthma, nachdem die weiter oben beschriebenen möglichen Therapieoptionen der Stufe 5 ausgereizt wurden, infrage gekommen wäre.

Fazit

In der Studie VOYAGE wurde im Kontrollarm die unzureichende Therapie zu Studienbeginn und im Studienverlauf unverändert fortgeführt, obwohl weitere Optionen zur Therapieeskalation bestanden. Die in der Studie eingesetzte Therapie im Kontrollarm entspricht somit nicht den aktuellen Empfehlungen einer Therapieeskalation in den Behandlungsleitlinien für Asthma [3,12] und daher auch nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. In der Studie VOYAGE ist die zweckmäßige Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapieeskalation somit nicht umgesetzt.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, das trotz mittel- bis hoch dosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist, vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 8 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 8: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der von ihm in Modul 4 F vorgelegten Daten der Studien VOYAGE einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 F, Abschnitt 3.2)

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Asthma bronchiale stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß den Fachinformationen [9,10]. Demnach wird Dupilumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet als Add-on-Erhaltungstherapie angewendet zur Behandlung von Kindern von 6 bis 11 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und / oder eine erhöhte FeNO, das trotz mittel- bis hoch dosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.

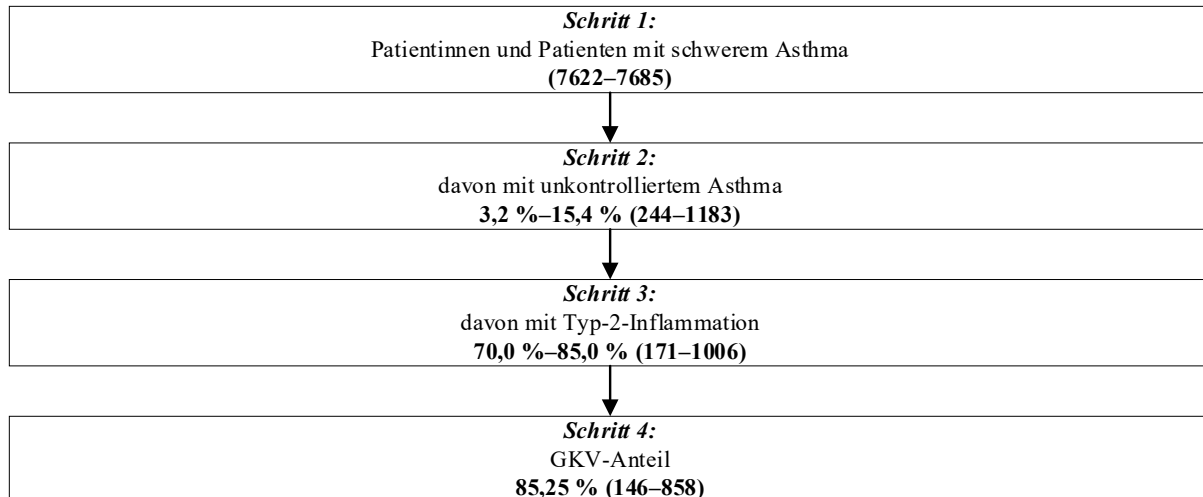
In der Bewertung wird auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass die Therapie mit Dupilumab für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren nur zusätzlich zu hoch dosierten ICS und mindestens 1 weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie oder zusätzlich zu mitteldosiertem ICS und Montelukast und LABA und LAMA indiziert ist. Darüber hinaus ist gemäß G-BA das medikamentöse Stufenschema der NVL Asthma, 4. Auflage, 2020 [3] zu berücksichtigen. Dabei wird davon ausgegangen, dass im Anwendungsgebiet die Patientinnen und Patienten in den Stufen 5 bis 6 des medikamentösen Stufenschemas für Kinder und Jugendliche abgebildet werden. Montelukast ist nur zugelassen als Zusatzbehandlung bei Patientinnen und Patienten, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden. Dennoch können Patientinnen und Patienten mit schwerem Asthma, die im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß der Empfehlung der NVL Asthma 2020 Montelukast erhalten, in die für die Nutzenbewertung relevante Population miteinbezogen werden.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU bleiben die Symptome bei einem großen Teil der Kinder mit schwerem Asthma durch die Anwendung der zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapieoptionen unzureichend kontrolliert. Mit Dupilumab wird das therapeutische Spektrum für Kinder um einen neuen Wirkmechanismus erweitert, der eine gezielte Antikörpertherapie ermöglicht.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte. Das Vorgehen des pU wird in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt und im Anschluss näher erläutert:



Angabe der Anzahl an Personen für den jeweiligen Schritt in Klammern

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit schwerem Asthma

Die Datengrundlage zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schwerem Asthma bildet nach Angaben des pU eine Verordnungsdatenanalyse basierend auf der Datenbank „Disease Analyzer“ von IQVIA [16]. Diese setzt sich laut pU aus anonymisierten Patientendaten einer repräsentativen Stichprobe niedergelassener Allgemeinärzte, Pneumologen und Pädiater in Deutschland im betrachteten Studienzeitraum von April 2020 bis März 2021 zusammen. Den Angaben des pU zufolge wurden die Ergebnisse auf die Grundgesamtheit aller relevanten Arztpraxen in Deutschland hochgerechnet.

Zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Asthma im Alter von 6 bis 11 Jahren verwendet der pU in der Verordnungsdatenanalyse die Diagnoseschlüssel J45 (Asthma bronchiale), J46 (Status asthmaticus) und J82 (eosinophiles Lungeninfiltrat, einschließlich eosinophiles Lungeninfiltrat mit Asthma bronchiale) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10).

Für die Eingrenzung der Patientinnen und Patienten mit schwerem Asthma orientiert sich der pU an der Definition der NVL Asthma aus dem Jahr 2020 [3], wonach bei Kindern und Jugendlichen ein schweres Asthma vorliegt, wenn dauerhaft (> 6 Monate) eine Add-on-Therapie mit LAMA oder einem monoklonalen Antikörper erfolgen und / oder eine hohe ICS-Tagesdosis verabreicht werden muss. Als zusätzliches Kriterium berücksichtigt der pU eine dauerhafte Behandlung mit oralen systemischen Glukokortikoiden (OCS). Demzufolge wurden Patientinnen und Patienten in die Analyse eingeschlossen, deren letzte Behandlung in einer der folgenden bestand:

- niedrig- oder mitteldosiertes ICS und OCS und ggf. mindestens 1 weiteren Asthmamedikation
- hoch dosiertes ICS und ggf. mindestens 1 weiteren Asthmamedikation
- LAMA in Kombination mit mitteldosiertem ICS und LABA und LTRA
- Therapie mit Biologika

Auf Basis dieses Vorgehens ermittelt der pU für den Zeitraum von April 2020 bis März 2021 als untere Grenze 7622 Patientinnen und Patienten zwischen 6 und 11 Jahren mit schwerem Asthma.

Da in der Stichprobe jedoch keine Patientinnen und Patienten abgebildet sind, die eine Therapie mit Biologika erhalten haben, wurde zusätzlich die Datenbank „LRx“ von IQVIA herangezogen, welche Daten zu eingelösten GKV-Rezepten enthält [16]. Gemäß dieser Datenquelle wurden monatlich im Zeitraum von Januar bis Juni 2021 durchschnittlich 63 Patientinnen und Patienten mit den Biologika Dupilumab, Mepolizumab und Omalizumab behandelt. Unter der Annahme des pU, dass diese Patientinnen und Patienten nicht bereits durch die untere Grenze abgedeckt sind, addiert er die 63 Patientinnen und Patienten zur unteren Grenze hinzu und weist als obere Grenze 7685 Patientinnen und Patienten zwischen 6 und 11 Jahren mit schwerem Asthma aus.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit unkontrolliertem Asthma

Der pU berechnet die Anteilsspanne der Kinder mit unkontrolliertem Asthma auf Grundlage des „Disease Analyzers“ [16] und des Qualitätsberichts zum Disease-Management-Programm (DMP) Asthma der Kassenärztlichen Vereinigung (KV) Nordrhein aus dem Jahr 2019 [17].

Für die untere Grenze wurden die in Schritt 1 identifizierten Patientinnen und Patienten (n = 7622) herangezogen und als unkontrolliert eingestuft, wenn auf sie innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 12 Monaten 1 der folgenden Kriterien zutrifft:

- 2 oder mehr erhaltene Verschreibungen einer Kurzzeitbehandlung mit OCS oder
- ein hoher Verbrauch von kurz wirksamen Beta-2-Sympathomimetika (SABA) (mehr als 0,5 Inhalationen pro Tag, also 2 wöchentliche Anwendungen von je 2 Inhalationen)

Unter Berücksichtigung dieser Einschlusskriterien sind dem „Disease Analyzers“ [16] 245 Kinder mit schwerem, unkontrolliertem Asthma zu entnehmen. Hochgerechnet auf die Gesamtzahl der in der Datenbank eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit schwerem Asthma (n = 7622) entspricht dies einem Anteilswert von 3,2 %.

Die Obergrenze dieses Anteilswertes gewinnt der pU aus dem Qualitätsbericht zum DMP Asthma der KV Nordrhein [17]. Der Bericht fasst die Daten zu den im Jahr 2019 im Rahmen eines DMP in Deutschland betreuten 116 813 Asthmapatientinnen und -patienten zusammen. Davon waren 9277 Patientinnen und Patienten (7,9 %) zwischen 6 bis 17 Jahre alt. Von diesen

lag bei 83,1 % der weiblichen und 86,1 % der männlichen Patienten ein kontrolliertes Asthma vor. Im Umkehrschluss legt der pU einen Anteilswert von 16,9 % für die weiblichen und 13,9 % für die männlichen Patienten mit einem unkontrollierten oder teilweise kontrollierten Asthma zugrunde und berechnet hieraus einen Mittelwert von 15,4 %. Diese Angabe schließt alle Schweregrade des Asthmas ein.

Gemäß der DMP-Anforderungen-Richtlinie des G-BA [18] aus dem Jahr 2020 gilt bei Patientinnen und Patienten ab dem 7. Lebensjahr das Asthma als kontrolliert, wenn ≤ 2 -mal pro Woche tagsüber Asthmasymptome auftreten, keine Einschränkung von Alltagsaktivitäten bestehen, keine nächtlichen Symptome auftreten und ≤ 2 -mal pro Woche Bedarfsmedikation eingesetzt werden muss. Sind 1 bis 2 Kriterien erfüllt, liegt ein teilweise kontrolliertes Asthma vor.

Der pU wendet die Anteilswerte für die untere und obere Grenze auf die Spanne der Patientenzahlen in Schritt 1 an und weist 244 bis 1183 Patientinnen und Patienten mit unkontrolliertem Asthma aus.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Inflammation

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten, bei denen eine Typ-2-Inflammation vorliegt, beruft sich der pU auf die Studie von Tran et al. (2016) [19], in welcher im Rahmen der nationalen Befragung National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) der Jahre 2005 und 2006 u. a. 269 Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren auf das Vorliegen von 3 verschiedenen Phänotypen des Asthmas mit Typ-2-Inflammation in den USA untersucht wurden. Diese wurden mithilfe von Biomarker-Kombinationen als atopisches Asthma, eosinophiles Asthma und Typ-2-T-Helferzellen(Th2)-High Asthma anhand folgender Grenzwerte definiert. Demnach liegt ein

- ein atopischer Phänotyp bei einem allergenspezifischen IgE-Spiegel von $\geq 0,35$ IU/ml,
- ein eosinophiler Phänotyp bei einer erhöhten Eosinophilenanzahl im Blut (betrachtet wurden die Grenzwerte 150, 300 und 400 Eosinophilen/ μ l) und
- ein Th2-High-Asthma Phänotyp bei einem Gesamt-IgE-Serumspiegel von 100 IU/ml sowie einer Eosinophilenanzahl im Blut von ≥ 140 /ml vor.

Unter der Annahme des Grenzwertes von 400 Eosinophilen/ μ l lag bei insgesamt 70 % der eingeschlossenen Kinder mindestens 1 der aufgeführten 3 Phänotypen einer Typ-2-Inflammation vor. Bei einem Grenzwert von 150 Eosinophilen/ μ l waren es 85 % der Kinder.

Der pU überträgt diese Anteilswerte auf die Spanne in Schritt 3 und berechnet 171 bis 1006 Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Inflammation.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils der Kinder zwischen 6 bis 11 Jahren von 85,25 % [20], ermittelt der pU eine Anzahl von 146 bis 858 Patientinnen und Patienten in der GKV Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch und methodisch überwiegend nachvollziehbar. Es bestehen Unsicherheiten in folgenden Punkten:

Zu Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit schwerem Asthma

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schwerem Asthma können aufgrund nicht mitgelieferter Ergebnisse der Verordnungsdatenanalyse nicht vollständig nachvollzogen werden. Der pU beschreibt zwar sein Vorgehen zur Ermittlung der Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit Asthma, macht aber in Modul 3 F keine Angaben zum Umfang der identifizierten Population, insbesondere differenziert nach den eingeschlossenen ICD-Codes.

Darüber hinaus besteht Unklarheit ob eine Diagnosevalidierung, beispielsweise durch eine weitere Diagnose in einem 2. Quartal, erfolgte. Da allerdings eine Validierung der Diagnose über die verordnete Therapie vorliegt, ist in diesem Aspekt nicht von einer Überschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation auszugehen. Der pU macht zudem keine Angaben zur Anzahl der in die Stichprobe eingeschlossenen Arztpraxen. Da nur Behandlungsverläufe innerhalb einer Praxis dargestellt werden, ist es möglich, dass Patientinnen und Patienten, welche zum Anwendungsgebiet zählen würden, aufgrund eines Arztwechsels nicht in der Analyse berücksichtigt wurden. Außerdem kann der Verordnungsdatenanalyse entnommen werden, dass neben gesetzlichen auch privat versicherte Patientinnen und Patienten in die Analyse eingeschlossen worden sein könnten. Die Repräsentativität der Stichprobe für die gesamte GKV-Population lässt sich somit nicht abschließend bewerten.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit schwerem Asthma hängt von der zugrunde gelegten Operationalisierung ab und ist mit Unsicherheit versehen. Bei der Bestimmung der unteren Grenze wählt der pU zur Operationalisierung eines schweren Asthmas abweichend der Definition der NVL Asthma 2020 u. a. zusätzlich das Kriterium „niedrig- oder mitteldosiertes ICS und OCS und ggf. mindestens eine weitere Asthmamedikation“. Das Anwendungsgebiet in der Fachinformation von Dupilumab [9,10] fordert aber eine Therapie mit mittel- bis hoch dosierten ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel. Wie der pU korrekt darstellt, wird darüber hinaus gemäß der NVL Asthma 2020 [3] der Einsatz von OCS als Dauertherapie bei Kindern und Jugendlichen aufgrund von schweren Nebenwirkungen nicht empfohlen und sollte nur in Ausnahmefällen erfolgen. Zudem zählen Patientinnen und Patienten, die eine Therapie mit niedrig dosierten ICS erhalten, laut Angaben des G-BA nicht ins Anwendungsgebiet.

Für die obere Grenze ermittelt der pU die Anzahl an Patientinnen und Patienten, welche eine Therapie mit den Biologika Dupilumab, Mepolizumab oder Omalizumab erhalten haben und addiert diesen Wert zur unteren Grenze. Hierbei kann, wie der pU selbst beschreibt, nicht ausgeschlossen werden, dass ein Teil dieser Patientinnen und Patienten bereits in der unteren Grenze abgebildet ist.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit unkontrolliertem Asthma

Auch in diesem Schritt hängt der ermittelte Anteilswert von der zugrunde gelegten Operationalisierung des pU ab. Für die Ermittlung der unteren Grenze verwendet der pU erneut die Versorgungsdatenanalyse von IQVIA. Darin wird ein unzureichend kontrolliertes Asthma den Angaben des pU nach über 2 erhaltene Verschreibungen einer Kurzzeitbehandlung mit OCS oder eines hohen Verbrauchs von SABA operationalisiert. Dies lässt sich anhand der Versorgungsdatenanalyse allerdings nicht nachvollziehen, weshalb die durch den pU ausgewiesene Anzahl der Patientinnen und Patienten mit unkontrolliertem Asthma an dieser Stelle nicht beurteilt werden kann.

Die obere Grenze berechnet der pU anhand der Angaben des Qualitätsberichts zum DMP Asthma der KV Nordrhein zu Patientinnen und Patienten mit kontrolliertem Asthma. Wie der pU korrekterweise darstellt, umfasst dies, abweichend vom vorliegenden Anwendungsgebiet, Patientinnen und Patienten zwischen 6 bis 17 Jahre mit teilweise kontrolliertem Asthma aller Schweregrade.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Inflammation

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Inflammation basiert auf der Studie von Tran et al. (2016) [19] und ist mit Unsicherheit behaftet. So wurden in der Befragung, abweichend vom vorliegenden Anwendungsgebiet, Patientinnen und Patienten zwischen 6 bis 17 Jahre erfasst. Zudem erfolgt die Identifizierung der Patientinnen und Patienten mit Asthma basierend auf deren Selbsteinschätzung zum Asthmastatus. Die ärztliche Absicherung bzw. Validierung erfolgte hier nur zum Teil. Darüber hinaus wurden Patientinnen und Patienten nicht nach ihrem Schweregrad des Asthmas differenziert betrachtet. Schließlich bestehen Unsicherheiten, inwieweit durch die in der Studie zugrunde gelegte Operationalisierung (über den IgE-Spiegel, Eosinophilenanzahl und Gesamt-IgE-Serumspiegel) alle relevanten Patientinnen und Patienten des Anwendungsgebietes erfasst werden. In der Leitlinie der GINA [12] werden neben diesen Kriterien noch weitere Merkmale einer Typ-2-Inflammation beschrieben (Eosinophile im Sputum $\geq 2\%$ und / oder ein FeNO Wert von ≥ 20 ppb und / oder es besteht der Bedarf nach einer OCS-Erhaltungstherapie).

Zur Vergleichbarkeit der angesetzten Spanne des Anteilswertes von 70 % bis 85 % verweist der pU auf das Modul 3 B zum Nutzenbewertungsverfahren von Dupilumab aus dem Jahr 2019 für das Anwendungsgebiet der Jugendlichen und Erwachsenen [22], in welchem für 74,7 % der Jugendlichen und Erwachsenen eine Typ-2-Inflammation vorlag. Diese Angabe basiert auf der Auswertung der Registerdaten des German Asthma Net e. V. (GAN) aus dem Jahr 2019. Das Register „schweres Asthma“ bezieht seine Daten von 72 überwiegend deutschen, aber auch von

Zentren anderer europäischer Länder. Zum damaligen Auswertungszeitpunkt lagen Angaben zu 1056 Patientinnen und Patienten mit schwerem Asthma vor. Von allen 736 Patientinnen und Patienten, für die Informationen hinsichtlich der Eosinophilenzahl im Blut sowie zu den FeNO-Werten vorlagen, wiesen 550 eine Eosinophilenzahl im Blut von $\geq 150 \mu\text{l}$ und / oder einen FeNO-Wert von $\geq 25 \text{ ppb}$ auf.

Verglichen mit der Angabe aus dem GAN-Register liegt die vom pU angesetzte Spanne des Anteilswertes von 70 % bis 85 % trotz der angeführten Unsicherheiten in einer plausiblen Größenordnung.

Gesamtbewertung

Insgesamt liegen die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation verglichen mit dem vorherigen Verfahren zu Dupilumab im ähnlichen Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2019 [23] in einer plausiblen Größenordnung, sind aber mit Unsicherheit versehen. Insbesondere ist unklar, inwieweit durch das methodische Vorgehen des pU die Patientinnen und Patienten des Anwendungsgebietes hinreichend umfassend und spezifisch erfasst wurden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Dem pU liegen keine Daten zur Veränderung der Asthma-Prävalenz für Kinder zwischen 6 bis 11 Jahren vor. Er geht anhand von Daten der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) für Kinder zwischen 7 und 13 Jahren [24-26] sowie des Versorgungsatlas des Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) für Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren [27] davon aus, dass für die Prävalenz des Asthmas keine Veränderungen zu erwarten sind.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 9 in Verbindung mit Tabelle 10.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 F, Abschnitt 3.3)

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

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt: Eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von:

- hoch dosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA oder
- hoch dosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind.

Der pU stellt neben den Jahrestherapiekosten für Dupilumab die Jahrestherapiekosten für folgende Wirkstoffe dar:

- ICS: Beclometason¹, Budesonid, Fluticason
- LABA: Formoterol, Salmeterol, Bambuterol
- Fixkombinationen aus ICS plus LABA: Fluticason/Formoterol
- LAMA: Tiotropium
- monoklonale Antikörper: Omalizumab

Weiterhin ist die Fixkombination Fluticason/Salmeterol [28] im Anwendungsgebiet des Asthma bronchiale für Kinder ab 4 Jahren zugelassen. Der pU berücksichtigt diese jedoch nicht bei der Darstellung der Therapiekosten.

Der pU bezieht sich bei der Berechnung der Arzneimittelkosten ausschließlich auf die anfallenden Kosten im Rahmen der jeweiligen Erhaltungstherapie. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Dupilumab sowie den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [9,10,13,14,29-38]. Da in den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Für Dupilumab und Omalizumab rundet der pU für die Untergrenze die Anzahl der Zyklen pro Jahr auf vollständige Zyklen ab und berechnet daraus die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr. Somit veranschlagt der pU für die Untergrenze 13 Behandlungstage pro Patientin bzw. Patient pro Jahr für eine Behandlung alle 4 Wochen und für die Obergrenze 26 Behandlungstage pro Patientin bzw. Patient pro Jahr für eine Behandlung alle 2 Wochen.

Bei Berechnung der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich in der Obergrenze eine geringfügig höhere Anzahl der Behandlungstage pro Jahr von 26,1.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Dupilumab entsprechen den Fachinformationen [9,10] unter Berücksichtigung der von ihm veranschlagten Anzahl an Behandlungstagen. Der Verbrauch von Dupilumab richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU berechnet hierfür eine untere und obere Grenze und berücksichtigt dabei die Dosierung für Kinder von 6 bis 11 Jahren

¹ Berücksichtigung der Darreichungsform der extrafeinen Partikelgrößenverteilung

für die Körpergewichtsklassen 15 kg bis 30 kg bis zu einem Körpergewicht ab 60 kg. Diese obere Grenze entspricht auch der Dosierung der Körpergewichtsklasse entsprechend dem durchschnittlichen Körpergewicht für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [39] von 23,6 kg bis 42,1 kg.

Die Angaben des pU zum Verbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen weitgehend den Fachinformationen [13,14,29,31,32,35,37,38,40-42].

Der Verbrauch von Omalizumab richtet sich nach dem Körpergewicht sowie dem IgE-Basiswert. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [39] von 23,6 kg bis 42,1 kg zugrunde.

Bei den ICS Beclometason [38], Budesonid [37] und Fluticason [31] geht der pU entsprechend der Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie von einer hoch dosierten Behandlung aus. Dabei berücksichtigt der pU die in den jeweiligen Fachinformationen angegebenen Dosierungsspannen, die Empfehlungen für hohe Dosierungen für Kinder von 6 bis 11 Jahren nach der Leitlinie der GINA [43] sowie die Empfehlungen für Kinder unter 12 Jahren der NVL Asthma 2020 [3].

Wie der pU korrekt darstellt, empfiehlt die NVL Asthma 2020 bei Beclometason und Budesonid einen hoch dosierten Einsatz dieser Wirkstoffe bei Kindern und Jugendlichen nicht [3]. Der pU legt hier für die untere Grenze die Empfehlungen für hohe Dosierungen nach GINA zugrunde und verwendet für Beclometason eine Dosierung von 200 µg und bei Budesonid eine Dosierung von 400 µg. Die Fachinformation gibt abweichend für Budesonid eine tägliche minimale Erhaltungsdosis von 200 µg [37] an.

Für die obere Grenze der Dosierungsspanne setzt der pU für Beclometason und Budesonid die in den Fachinformationen angegebene Tageshöchstdosis von 500 µg (Beclometason) bzw. 800 µg (Budesonid) an [37,38,42]. Für Budesonid ist die Tageshöchstdosis zu reduzieren, sobald sich das Asthma stabilisiert hat [37].

Bei Fluticason [31] entnimmt der pU die minimale Dosierung (200 µg) den Leitlinien [3,43] und die maximale Dosierung (400 µg) der Fachinformation [31]. Die vom pU angesetzte Obergrenze entspricht dabei laut Fachinformation der maximal zugelassenen Tageshöchstdosis, die nicht längerfristig eingesetzt werden soll.

Beim Verbrauch von Formoterol verweist der pU auf die Tragenden Gründe des Beschlusses zu Mepolizumab [44,45] aus dem Jahr 2019 und setzt eine Dosis von 24 µg an.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Dupilumab 200 mg und 300 mg sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.04.2022 wieder. Für Dupilumab 100 mg gibt der pU keine Kosten an, da es zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht auf dem deutschen Markt verfügbar ist. Auch zum Zeitpunkt der Dossierbewertung (23.05.2022) liegt kein Eintrag in der Lauer-Taxe vor.

Bei der Kostenberechnung der unteren Grenze von Beclometason und bei der Kostenberechnung von Fluticason berücksichtigt der pU einen Rabatt auf Basis des Festbetrags, welcher jedoch nicht dem Rabatt gemäß § 130a SGB V entspricht. Für die obere Grenze von Beclometason sowie für Formoterol berücksichtigt der pU keinen Rabatt gemäß § 130a SGB V.

Für Beclometason und Formoterol ergeben sich dadurch niedrigere Kosten, für Fluticason höhere Kosten.

Die Kostenberechnungen von Budesonid, Salmeterol, Bambuterol, Fluticason/Formoterol, Tiotropium und Omalizumab sind korrekt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass gemäß der Fachinformationen [9,10,13,14,29-38] bei keinem der dargestellten Wirkstoffe zusätzliche GKV-Leistungen notwendig sind.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 11 in Abschnitt 4.4.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten nur die Arzneimittelkosten. Diese gibt der pU für Dupilumab mit 8863,99 € (bei einem Körpergewicht von 15 bis < 30 kg; 300 mg alle 4 Wochen) bis 17 727,97 € (bei einem Körpergewicht ab 60 kg; 200 mg alle 2 Wochen) pro Patientin bzw. Patient an. In Bezug auf die Arzneimittelkosten ist die Untergrenze plausibel. Wird die Anzahl der Behandlungen pro Jahr auf 1 Nachkommastelle gerundet, so ergibt sich eine höhere Obergrenze als vom pU angegeben.

Die Jahrestherapiekosten von Beclometason sind aufgrund der vom pU nicht berücksichtigten Rabatte gemäß § 130a SGB V für die obere Grenze überschätzt. Die untere Grenze ist in der Größenordnung plausibel. Hier berücksichtigt der pU einen Rabatt auf Basis des Festbetrags, welcher jedoch nicht dem Rabatt gemäß § 130a SGB V entspricht.

Eine Überschätzung liegt auch für die Jahrestherapiekosten von Formoterol vor. Hier berücksichtigt der pU keine Rabatte gemäß § 130a SGB V.

Die Jahrestherapiekosten von Budesonid sind plausibel. Es ist jedoch zu beachten, dass die vom pU verwendete Tageshöchstdosis zu reduzieren ist, sobald sich das Asthma stabilisiert hat.

Auch für Fluticason berücksichtigt der pU nicht korrekt die Rabatte gemäß § 130a SGB V. Die Jahrestherapiekosten von Fluticason sind dennoch in der Größenordnung plausibel. Die obere Grenze entspricht laut Fachinformation [31] der maximal zugelassenen Tageshöchstdosis, die nicht längerfristig eingesetzt werden sollte.

Die Jahrestherapiekosten von Salmeterol, Bambuterol, Fluticason/Formoterol und Tiotropium sind plausibel. Die Kosten von Omalizumab sind in der Größenordnung plausibel.

Es ist zu erwähnen, dass Dupilumab als Add-on Erhaltungstherapie neben hoch dosierten ICS auch zusätzlich zu mitteldosierten ICS, Montelukast, LABA sowie LAMA indiziert ist (siehe Tabelle 4). Unter der Berücksichtigung des mitteldosierten Dosierungsschemas basierend auf der Leitlinie der GINA [12] und den Empfehlungen der NVL Asthma 2020 [3] würden sich für alle vom pU angeführten ICS geringere Jahrestherapiekosten ergeben.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Dupilumab. Er legt dar, dass die Zielpopulation das maximale Marktpotenzial im Rahmen der GKV darstellt, der Versorgungsanteil für Dupilumab für das Anwendungsgebiet Asthma aber geringer ist, da nur wenige Kinder mit schwerem Asthma mit monoklonalen Antikörpern behandelt werden und zudem einige der Patientinnen und Patienten bereits eine Dupilumab-Therapie aufgrund einer atopischen Dermatitis-Erkrankung erhalten. Er gibt an, dass die Behandlung mit Dupilumab regelhaft ambulant erfolgt und der Anteil der Patientinnen und Patienten, die im stationären Bereich behandelt werden, deshalb als vernachlässigbar eingeschätzt werden kann.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Dupilumab ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und / oder eine erhöhte exhalierte Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation, das trotz mittel- bis hoch dosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 9 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 9: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 10: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Dupilumab	Kinder zwischen 6 und 11 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation ^b , das trotz mittel- bis hoch dosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie ^c angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist	146 – 858	Insgesamt liegen die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in einer plausiblen Größenordnung, sind aber mit Unsicherheit versehen. Insbesondere ist unklar, inwieweit durch das methodische Vorgehen des pU die Patientinnen und Patienten des Anwendungsgebietes hinreichend umfassend und spezifisch erfasst wurden.
<p>a. Angabe des pU b. gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und / oder eine erhöhte FeNO c. Vor dem Hintergrund des Wortlautes des Anwendungsgebietes (schweres Asthma) wird davon ausgegangen, dass die Therapie mit Dupilumab nur zusätzlich zu hoch dosierten ICS und mindestens 1 weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie oder zusätzlich zu mitteldosiertem ICS und Montelukast und LABA und LAMA indiziert ist.</p> <p>ICS: inhalatives Kortikosteroid; FeNO: exhalierte Stickstoffmonoxid-Fraktion; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 11: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Dupilumab (+ Erhaltungstherapie ^b)	Kinder zwischen 6 und 11 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation ^c , das trotz mittel- bis hoch dosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie ^d angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist	8863,99–17 727,97	0	0	8863,99 – 17 727,97	Die Untergrenze ist für die Arzneimittelkosten plausibel. Wird die Anzahl der Behandlungen pro Jahr auf 1 Nachkommastelle gerundet, so ergibt sich eine höhere Obergrenze als vom pU angegeben.
patientenindividuelle Therapieeskalation ^{e, f} unter der Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von:	Kinder zwischen 6 und 11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation					
hoch dosiertes ICS						Der pU geht von einer hoch dosierten ICS-Therapie aus. Eine Überschätzung der oberen Grenze der Jahrestherapiekosten erfolgte bei Beclometason. Die untere Grenze ist in der Größenordnung plausibel.
Beclometason			0	0	79,00–132,75	
Budesonid			0	0	75,08–150,16 ^g	
Fluticason			0	0	121,73–243,46 ^h	Die Jahrestherapiekosten von Budesonid sind plausibel. Die Jahrestherapiekosten von Fluticason sind in der Größenordnung plausibel.

Tabelle 11: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar	
LABA	Kinder zwischen 6 und 11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation					Eine Überschätzung der Jahrestherapiekosten erfolgte bei Formoterol. Die Jahrestherapiekosten von Salmeterol und Bambuterol sind plausibel.	
Formoterol			0	0	333,37		
Salmeterol			0	0	344,32		
Bambuterol				0	0	214,51–429,02	Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten von Fluticason/Formoterol sind plausibel.
Fixkombinationen aus ICS plus LABA							
Fluticason/Formoterol			0	0	320,02		
LAMA							Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten von Tiotropium sind plausibel.
Tiotropium			0	0	753,24		
monoklonale Antikörper							Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Omalizumab sind in der Größenordnung plausibel.
Omalizumab ¹		0	0	3342,69–49 234,64			

Tabelle 11: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Die Erhaltungstherapie besteht aus hoch dosierten ICS und mindestens 1 weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie oder mitteldosierten ICS, Montelukast, LABA sowie LAMA.</p> <p>c. gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und / oder eine erhöhte FeNO</p> <p>d. Vor dem Hintergrund des Wortlautes des Anwendungsgebietes (schweres Asthma) wird davon ausgegangen, dass die Therapie mit Dupilumab nur zusätzlich zu hoch dosierten ICS und mindestens 1 weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie oder zusätzlich zu mitteldosiertem ICS und Montelukast und LABA und LAMA indiziert ist.</p> <p>e. Gemäß G-BA ist das medikamentöse Stufenschema der NVL Asthma, 4. Auflage, 2020 [3] zu berücksichtigen. Dabei wird davon ausgegangen, dass im Anwendungsgebiet die Patientinnen und Patienten in den Stufen 5 bis 6 des medikamentösen Stufenschemas für Kinder und Jugendliche abgebildet werden. Montelukast ist nur zugelassen als Zusatzbehandlung bei Patientinnen und Patienten, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden. Dennoch können Patientinnen und Patienten mit schwerem Asthma, die im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß der Empfehlung der NVL Asthma 2020 Montelukast erhalten, in die für die Nutzenbewertung relevante Population miteinbezogen werden.</p> <p>f. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des schweren Asthmas, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, entspricht bei schwerem unkontrolliertem Asthma nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>g. Die Maximaldosis von 800 µg ist zu reduzieren, sobald sich das Asthma stabilisiert hat [37].</p> <p>h. Die obere Grenze basiert auf einem Verbrauch von 400ug. Dies entspricht der maximal zugelassenen Tageshöchstdosis, die nicht längerfristig eingesetzt werden soll [3].</p> <p>i. Sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind. Dies umfasst Patientinnen und Patienten mit einem IgE-vermittelten Asthma, welche einen positiven Hauttest oder eine In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten ICS und einem LABA mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen hatten.</p> <p>FeNO: exhalierte Stickstoffmonoxid-Fraktion; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICS: inhalatives Kortikosteroid; IgE: Immunglobulin E; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt begonnen werden, der in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen, bei denen Dupilumab angewendet wird (siehe Abschnitt 4.1), erfahren ist.

Asthma

Erwachsene und Jugendliche

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab beträgt bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren):

- 600 mg (zwei Injektionen zu je 300 mg) als Anfangsdosis, gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen, als subkutane Injektion bei Patienten mit schwerem Asthma und die auf orale Kortikosteroide eingestellt sind oder bei Patienten mit schwerem Asthma und komorbider mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) oder bei Erwachsenen mit komorbider schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen.*
- 400 mg (zwei Injektionen zu je 200 mg) als Anfangsdosis, gefolgt von 200 mg alle zwei Wochen, als subkutane Injektion bei allen anderen Patienten.*

Kinder von 6 bis 11 Jahre

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab bei Kindern von 6 bis 11 Jahre ist in Tabelle 1-13 angegeben.

Tabelle 1-13: Dupilumab-Dosis zur subkutanen Anwendung bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit Asthma

Körpergewicht	Anfangsdosen und Folgedosen
15 kg bis < 30 kg	100 mg alle 2 Wochen (Q2W) oder 300 mg alle 4 Wochen (Q4W)
30 kg bis < 60 kg	200 mg alle 2 Wochen (Q2W) oder 300 mg alle 4 Wochen (Q4W)
ab 60 kg	200 mg alle 2 Wochen (Q2W)

Bei Kindern (6 bis 11 Jahre) mit Asthma und komorbider schwerer atopischer Dermatitis sollte die, entsprechend der zugelassenen Indikation, in Tabelle 2 empfohlene Dosis angewendet werden.

Patienten, die gleichzeitig auf orale Kortikosteroide eingestellt sind, können ihre Steroiddosis verringern, sobald es unter Dupilumab zu einer klinischen Verbesserung gekommen ist (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Die Steroiddosis ist schrittweise zu verringern (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Dupilumab ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Therapie sollte mindestens einmal im Jahr beurteilt werden, beruhend auf einer ärztlichen Einschätzung der Asthmakontrolle des Patienten.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer leichten oder mäßigen Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen nur sehr begrenzte Daten für Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 5.2 Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine Daten für Patienten mit einer Leberfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 5.2).

Körpergewicht

Für Asthmapatienten ab 12 Jahren oder Erwachsene mit atopischer Dermatitis oder CRSwNP wird keine körpergewichtsbezogene Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern mit atopischer Dermatitis unter 6 Jahren sind nicht erwiesen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 15 kg sind nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern unter 6 Jahren mit schwerem Asthma sind nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten vor.

Die CRSwNP tritt normalerweise nicht bei Kindern auf. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern unter 18 Jahren mit CRSwNP sind nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Der Dupilumab-Fertigpen ist nicht für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren bestimmt. Für Kinder mit atopischer Dermatitis und Asthma im Alter von 6 bis 11 Jahren ist die Dupilumab-Fertigspritze die für die Anwendung in dieser Population geeignete Darreichungsform.

Dupilumab wird subkutan in den Oberschenkel oder das Abdomen injiziert, außer in einem Umkreis von 5 cm um den Bauchnabel herum. Falls die Injektion durch eine andere Person erfolgt, kann auch der Oberarm als Injektionsstelle ausgewählt werden.

Die Anfangsdosis von 600 mg ist in zwei Injektionen zu je 300 mg Dupilumab an zwei unterschiedlichen Injektionsstellen nacheinander zu verabreichen.

Es wird empfohlen, bei jeder Injektion eine andere Injektionsstelle zu wählen. Dupilumab darf weder in empfindliche, verletzte oder vernarbte Hautstellen noch in Hautstellen mit blauen Flecken injiziert werden.

Sofern der behandelnde Arzt dies als angemessen erachtet, kann Dupilumab durch den Patienten selbst oder durch eine Pflegeperson injiziert werden. Die Patienten und / oder Pflegepersonen sind vor der Anwendung gemäß den in der Packungsbeilage enthaltenen Hinweisen zur Anwendung zu unterweisen, wie Dupilumab vorzubereiten und zu verabreichen ist.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In einer Studie, in der Patienten mit atopischer Dermatitis 16 Wochen lang einmal wöchentlich mit 300 mg Dupilumab behandelt wurden, wurden Immunantworten auf eine Impfung beurteilt. Nach einer zwölfwöchigen Anwendung von Dupilumab wurden die Patienten mit einem TdaP-Impfstoff (T-Zell-abhängig) und einem Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff (T-Zell-unabhängig) geimpft. Die Immunantworten wurden vier Wochen später beurteilt. Die Antikörperreaktionen auf sowohl den Tetanus-Impfstoff als auch auf den Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff waren im Dupilumab-Arm ähnlich wie im Placebo-Arm. In der Studie sind keine unerwünschten Wechselwirkungen zwischen den jeweiligen Totimpfstoffen und Dupilumab festgestellt worden.

Daher können mit Dupilumab behandelte Patienten gleichzeitig inaktivierte oder Totimpfstoffe erhalten. Für Informationen zu Lebendimpfstoffen siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

In einer klinischen Studie bei Patienten mit atopischer Dermatitis wurden die Wirkungen von Dupilumab auf die Pharmakokinetik (PK) von CYP-Substraten (Cytochrom-P450-Substrate) bewertet. Die aus der Studie gewonnenen Daten zeigten keine klinisch relevanten Wirkungen von Dupilumab auf die Aktivität von CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP2C9.

Es ist nicht damit zu rechnen, dass sich Dupilumab auf die PK gleichzeitig verabreichter Arzneimittel auswirkt. Ausgehend von der Populationsanalyse hatten häufig angewendete Begleitmedikationen keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Dupilumab bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma.

Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Wenn erforderlich, können die Fertigspritzen oder Fertigpens maximal 14 Tage lang bei einer Raumtemperatur von bis zu 25 °C gelagert werden. Nicht über 25 °C lagern. Wenn Sie den Umkarton dauerhaft aus dem Kühlschranks entnehmen müssen, notieren Sie das Datum der Entnahme in dem dafür vorgesehenen Bereich auf dem Umkarton. Sobald Dupixent aus dem Kühlschrank entnommen wurde, muss es innerhalb von 14 Tagen verwendet oder verworfen werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nach der Entnahme der 300-mg-Fertigspritze oder des -Fertigpens aus dem Kühlschrank ist Dupixent erst nach 45 Minuten zu injizieren, wenn es Raumtemperatur (bis zu 25 °C) angenommen hat.

Die Fertigspritze oder den Fertigpen weder Hitze noch direktem Sonnenlicht aussetzen und nicht schütteln.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen. Nach Gebrauch ist die Fertigspritze bzw. der Fertigpen in ein durchstichsicheres Behältnis zu geben und entsprechend den nationalen Bestimmungen zu entsorgen. Das Behältnis nicht recyceln.

Risk-Management-Plan

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

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie: Asthma - Langfassung [online]. 2020 [Zugriff: 08.06.2022]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/asthma/pdf/asthma-4aufl-vers1-lang.pdf>.
4. Sanofi. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in children 6 to <12 years of age with uncontrolled persistent asthma; study EFC14153; clinical study report [unveröffentlicht]. 2020.
5. Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH et al. Dupilumab in Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma. N Engl J Med 2021; 385(24): 2230-2240. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2106567>.
6. Sanofi-Aventis Recherche & Développement. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Children 6 to <12 Years of Age with Uncontrolled Persistent Asthma [online]. 2017 [Zugriff: 09.05.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001607-23.
7. Sanofi. Evaluation of Dupilumab in Children With Uncontrolled Asthma (VOYAGE) [online]. 2022 [Zugriff: 09.05.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02948959>.
8. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (2015 update) [online]. 2015 [Zugriff: 08.06.2022]. URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA_Report_2015_Aug11-1.pdf.
9. SANOFI GENZYME. Dupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Dupixent 200 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 2022 [Zugriff: 07.06.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
10. SANOFI GENZYME. Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 2022 [Zugriff: 07.06.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

11. European Medicines Agency. Dupixent: Assessment report [online]. 2022 [Zugriff: 20.06.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/dupixent-h-c-004390-x-0045-g-epar-assessment-report_en.pdf.
12. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (2022 update) [online]. 2022 [Zugriff: 08.06.2022]. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/05/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-05-03-WMS.pdf>.
13. Novartis Pharma. Xolair 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 2021 [Zugriff: 07.06.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
14. Novartis Pharma. Xolair 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 2021 [Zugriff: 07.06.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung; Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln [online]. 2020 [Zugriff: 06.08.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-601/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2020-06-27.pdf.
16. Iqvia Commercial. Analyse zur Zahl der Patienten mit schwerem Asthma und mit unkontrolliertem Asthma in Deutschland. 2021.
17. K. V. Nordrhein. Qualitätsbericht Disease-Management-Programm Nordrhein [online]. 2019 [Zugriff: 23.04.2021]. URL: https://www.kvno.de/fileadmin/shared/pdf/print/berichte/dmp-berichte/qualbe_dmp19.pdf.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. DMP-Anforderungsrichtlinie nach § 137f Abs. 2 SGB V - Anhang 9: Asthma bronchiale – Anforderungen an das strukturierte Behandlungsprogramm (ab dem vollendeten 1. Lebensjahr) [online]. 2020 [Zugriff: 08.02.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/83/>.
19. Tran TN, Zeiger RS, Peters SP et al. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 116(1): 37-42. <https://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2015.10.027>.
20. Bundesamt für Soziale Sicherung. GKV-Ausgabenprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen, 1996-2019 [online]. 2021 [Zugriff: 03.06.2021]. URL: <https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/>.
21. GlaxoSmithKline. Nucala 100 mg Injektionslösung im Fertigpen/Nucala 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. 2015.
22. Sanofi-aventis Deutschland. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dupilumab (Dupixent) - Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation [online]. 2019 [Zugriff: 04.06.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/487/>.

23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dupilumab (Asthma); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 02.12.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-74_Dupilumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
24. Schmitz R, Thamm M, Ellert U et al. [Prevalence of common allergies in children and adolescents in Germany: results of the KiGGS study: first follow-up (KiGGS Wave 1)]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2014; 57(7): 771-778. <https://dx.doi.org/10.1007/s00103-014-1975-7>.
25. Steppuhn H, Kuhnert R, Scheidt-Nave C. 12-Monats-Prävalenz von Asthma bronchiale bei Erwachsenen in Deutschland. Journal of Health Monitoring 2017; 2(3).
26. Thamm R, Poethko-Müller C, Hüther A et al. Allergische Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. Journal of Health Monitoring 2018; 3(3): 3-18. <https://dx.doi.org/10.17886/RKI-GBE-2018-075>.
27. Akmatov M, Holstiege J, Steffen A et al. Diagnoseprävalenz und -inzidenz von Asthma bronchiale – Ergebnisse einer Studie mit Versorgungsdaten aller gesetzlich Versicherten in Deutschland (2009–2016) [online]. 2018 [Zugriff: 02.06.2021]. URL: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/92/VA_18-08_Bericht-Asthma_2019-01-09_1.pdf.
28. GlaxoSmithKline. atmadisc Dosier-Aerosol [online]. 2022 [Zugriff: 11.05.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
29. AstraZeneca. Bambec. 1991.
30. Boehringer Ingelheim International. SPIRIVA 18 Mikrogramm. 2002.
31. GlaxoSmithKline. Flutide Diskus. 1994.
32. GlaxoSmithKline. Serevent Dosier-Aerosol Serevent Diskus. 1995.
33. GlaxoSmithKline. Viani Diskus. 1999.
34. GlaxoSmithKline. Viani Dosier-Aerosol Druckgasinhalation, Suspension. 2001.
35. Meda Pharma. Formatrix 6 Mikrogramm Novolizer / Formatrix 12 Mikrogramm Novolizer. 2004.
36. Mundipharma. flutiform 50 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation, Suspension. 2012.
37. Orion Corporation. Budesonid Easyhaler. 2008.
38. Ratiopharm. Beclometason-ratiopharm Dosieraerosol. 2002.

39. Statistisches Bundesamt. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung [online]. 2017 [Zugriff: 07.02.2022]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=57304201&p_sprache=D&p_he lp=3&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=.
40. Boehringer Ingelheim Pharma. Spiriva Respimat [online]. 2020 [Zugriff: 10.05.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
41. Ratiopharm. Formoterol-ratiopharm 12 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation. 2004.
42. Teva. Ventolair 100 µg Autohaler Druckgasinhalation, Lösung. 1999.
43. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [online]. 2021 [Zugriff: 13.04.2022]. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Mepolizumab (neues Anwendungsgebiet: Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren) [online]. 2019 [Zugriff: 02.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3722/2019-03-22_AM-RL-XII_Mepolizumab_D-390_BAnz.pdf.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Mepolizumab (neues Anwendungsgebiet: Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren) [online]. 2019 [Zugriff: 02.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5651/2019-03-22_AM-RL-XII_Mepolizumab_D-390_TrG.pdf.

Anhang A Suchstrategien**Studienregister****1. *ClinicalTrials.gov****Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(dupilumab OR SAR-231893 OR REGN-668) AND asthma

2. *EU Clinical Trials Register**Anbieter: European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
(dupilumab* OR SAR-231893 OR (SAR 231893) OR SAR231893 OR (REGN 668) OR REGN-668 OR REGN668) AND asthma

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**Anbieter: World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
(dupilumab OR SAR-231893 OR SAR 231893 OR SAR231893 OR REGN-668 OR REGN 668 OR REGN668) AND asthma

Anhang B Charakterisierung der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie VOYAGE

Tabelle 12: Charakterisierung der vom pU vorgelegten Teilpopulation mit unkontrolliertem moderatem bis schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation der Studie VOYAGE sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Dupilumab N ^a = 236	Placebo N ^a = 114
VOYAGE		
Alter [Jahre], MW (SD)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)
Geschlecht [w / m], %	36 / 64	32 / 68
Abstammung, n (%)		
kaukasisch	208 (88)	102 (89)
schwarz/afrikanisch	9 (4)	5 (4)
asiatisch	2 (< 1)	0 (0)
amerikanische Ureinwohner	1 (< 1)	0 (0)
andere	16 (7)	7 (6)
Krankheitsdauer: Zeit seit der Asthmad Diagnose [Jahre], MW (SD)	5,8 (2,7)	5,2 (2,6)
schwere Asthmaexazerbationen im letzten Jahr, definiert als Verschlechterung des Asthmas mit ≥ 1 systemischer Kortikosteroidgabe oder Besuch einer Notaufnahme oder Krankenhauseinweisung		
Zeit seit der letzten schweren Asthmaexazerbation [Monate], MW (SD)	5,0 (2,7)	5,6 (3,0)
Anzahl schwerer Asthmaexazerbationen, MW (SD)	2,6 (2,6)	2,2 (1,6)
n (%)		
1	85 (36)	47 (41)
2	75 (32)	32 (28)
3	29 (12)	21 (18)
≥ 4	47 (20)	14 (12)
Anzahl schwerer Asthmaexazerbationen im letzten Jahr, definiert als Verschlechterung des Asthmas mit Besuch einer Notaufnahme oder Krankenhauseinweisung, MW (SD)	1,4 (1,6)	1,1 (1,2)
ACQ-5-IA-Score, MW (SD)	2,2 (0,8)	2,2 (0,8)
Anzahl der Inhalationen von Salbutamol / Albuterol und Levosalbutamol / Levalbuterol in 24 h, MW (SD)	2,4 (2,6)	2,6 (3,4)
Prä-Bronchodilatator FEV1 als % des Sollwertes, MW (SD)	77,7 (14,4)	78,4 (14,5)
Eosinophilenzahl/ μ l, MW (SD)	600 (390)	520 (360)
FeNO-Wert [ppb], MW (SD)	31,8 (24,9)	28,4 (23,4)
Therapieabbruch, n (%) ^b	22 (9) ^c	4 (4) ^c
Studienabbruch, n (%) ^d	12 (5)	3 (3)

Tabelle 12: Charakterisierung der vom pU vorgelegten Teilpopulation mit unkontrolliertem moderatem bis schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation der Studie VOYAGE sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Dupilumab N ^a = 236	Placebo N ^a = 114
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. Die häufigsten Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: „andere Gründe“ (5 % vs. 2 %), UEs (2 % vs. 2 %). Angaben in % beziehen sich auf die Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten.</p> <p>c. eigene Berechnung; bei der Angabe für den Interventionsarm sind 3 Patientinnen oder Patienten, die keine Medikation erhielten, enthalten</p> <p>d. Der häufigste Grund für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm war: „andere Gründe“ (4 % vs. 3 %). Angaben in % beziehen sich auf die Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten.</p> <p>ACQ-5-IA: Asthma Control Questionnaire - 5 Items (Interview-Variante); FeNO: exhalierte Stickstoffmonoxid-Fraktion; FEV1: Einsekundenkapazität; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; ppb: Teile pro Milliarde; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich</p>		

Anhang C Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)**Externe Sachverständige**

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Wagner, TOF	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

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

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

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

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

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

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

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

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