

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dupilumab (Dupixent[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 25.07.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	30

Zur besseren Lesbarkeit wird in diesem Dossier auf die geschlechtsspezifische Darstellung verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Ergebnisse, Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zVT auf Endpunktebene in der Indikation COPD.....	16
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	Atopische Dermatitis
AECOPD	Akut exazerbierte COPD (<i>Acute Exacerbation(s) of COPD</i>)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ASK	Arzneistoffkatalog
BODE	<i>Body Mass Index, Degree of Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity</i>
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>)
CRS _{wNP}	Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (<i>Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps</i>)
CYP	Cytochrom-P450
EoE	Eosinophile Ösophagitis (<i>Eosinophilic Esophagitis</i>)
EOS	Eosinophile
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D VAS	<i>European Quality of Life 5 Dimension Visuelle Analogskala</i>
E-RS	<i>Evaluating Respiratory Symptoms</i>
EXACT	<i>Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool</i>
FeNO	Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid (<i>Fractional Exhaled Nitric Oxide</i>)
FEV ₁	Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen (<i>Forced Expiratory Volume in 1 Second</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICD-10-GM	<i>International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, German Modification</i>
ICS	Inhalatives Corticosteroid (<i>Inhaled Corticosteroid</i>)
ID	Identifikationsnummer
IPD	<i>Individual Patient Data</i>
ITT	<i>Intention-to-Treat</i>
KI	Konfidenzintervall

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
LABA	Langwirksamer Beta-2-Agonist (<i>Long-acting Beta2-Agonist</i>)
LAMA	Langwirksamer Muskarinantagonist (<i>Long-acting Muscarinic Antagonist</i>)
LS-MW	<i>Least Square</i> Mittelwert (<i>Least Square Mean</i>)
LS-MWD	<i>Least Square</i> Mittelwertdifferenz (<i>Least Square Mean Difference</i>)
MACE	<i>Major Adverse Cardiovascular Event</i>
med. LZT	Medikamentöse Langzeittherapie
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OR	<i>Odds Ratio</i>
PDE	Phosphodiesterase
PK	Pharmakokinetik
PN	Prurigo nodularis
Post-BD	Nach der Bronchodilatation
Prä-DB	Vor der Bronchodilatation
PT	<i>Preferred Term</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko (<i>Risk Ratio</i>)
SGRQ	<i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>
SOC	<i>System Organ Class</i>
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TdaP	Tetanus/Diphtherie/Pertussis
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
UESI	Unerwünschte/s Ereignis/se von speziellem Interesse
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Anschrift:	Lützowstraße 107 10785 Berlin

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Sanofi Winthrop Industrie
Anschrift:	82 avenue Raspail 94250 Gentilly Frankreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Dupilumab
Handelsname:	Dupixent®
ATC-Code:	D11AH05
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42098
Pharmazentralnummer (PZN)	12727279 12727291 14350175 14350181 14350117 14350123 14350152 14350169
ICD-10-GM-Code	J44.-
Alpha-ID	I131868, I131867, I131866, I131865, I131864, I131863, I131870, I131871, I5209, I111618, I101303, I111619, I131849, I131851, I131852, I131855, I98729, I110636, I98726, I98727, I98728
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: <i>International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, German Modification</i> ; ID: Identifikationsnummer; PZN: Pharmazentralnummer	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Dupixent ist angezeigt als <i>Add-on</i> -Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die trotz einer Kombinationstherapie aus einem inhalativen Corticosteroid (ICS), einem langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) und einem langwirksamen Muskarinantagonisten (LAMA) oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist.	28.06.2024	J
a: Angabe „A“ bis „Z“. COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; ICS: Inhalatives Corticosteroid; LABA: Langwirksamer Beta-2-Agonist; LAMA: Langwirksamer Muskarinantagonist		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen ^a , die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	26.09.2017
<p>Dupixent ist angezeigt als <i>Add-on</i>-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), siehe Abschnitt 5.1, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.</p> <p>Verweis auf Abschnitt 5.1: <u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Asthma</u></p> <p>In den Behandlungsleitlinien für Asthma ist eine Typ-2-Inflammation definiert als eine Eosinophilie mit ≥ 150 Zellen/μl und/oder FeNO-Werte ≥ 20 ppb. In den Studien DRI12544 und QUEST umfassten die präspezifizierten Subgruppenanalysen Eosinophilen-(EOS-)Werte im Blut von ≥ 150 und ≥ 300 Zellen/μl sowie FeNO-Werte von ≥ 25 und ≥ 50 ppb.</p>	06.05.2019
Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Jugendlichen ^a ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	01.08.2019
Dupixent ist angezeigt als <i>Add-on</i> -Therapie mit intranasalen Corticosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Corticosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	24.10.2019
Dupixent wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern ^b von 6 bis 11 Jahre, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	25.11.2020
<p>Dupixent ist angezeigt als <i>Add-On</i>-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 exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), siehe Abschnitt 5.1, das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Corticosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.</p> <p>Verweis auf Abschnitt 5.1: <u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Asthma</u></p> <p>In den Behandlungsleitlinien für Asthma ist eine Typ-2-Inflammation definiert als eine Eosinophilie mit ≥ 150 Zellen/μl und/oder FeNO-Werte ≥ 20 ppb (...) Die Wirksamkeit wurde in Populationen mit Typ-2-Inflammation anhand der Eosinophilenzahl im Blut ≥ 150 Zellen/μl oder FeNO ≥ 20 ppb beurteilt.</p>	04.04.2022

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Dupixent ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis (PN) bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	12.12.2022
<p>Dupixent ist angezeigt zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Verweis auf Abschnitt 5.1: <u>Klinische Wirksamkeit bei eosinophiler Ösophagitis (EoE)</u></p> <p>In den TREET Teilen A und B musste bei allen eingeschlossenen Patienten zuvor eine konventionelle medikamentöse Therapie (Protonenpumpenhemmer) versagt haben. 47 % waren vor der Studienaufnahme mit einer anderen konventionellen medikamentösen Therapie (orale topische Corticosteroide) behandelt worden. In TREET Teil B waren 49 % der mit oralen topischen Corticosteroiden behandelten Patienten unzureichend therapiert, haben diese nicht vertragen oder waren kontraindiziert.</p>	23.01.2023
Dupixent wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern ^b von 6 Monaten bis 5 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	15.03.2023
<p>a: Wortlaut der Fachinformation: „Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.“ Die Erstzulassung am 26.09.2017 bezieht sich allerdings nur auf die Erwachsenen, die Zulassungserweiterung am 01.08.2019 nur auf die Jugendlichen.</p> <p>b: Wortlaut der Fachinformation: „Dupixent wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 11 Jahre, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.“ Die Zulassungserweiterung am 25.11.2020 bezieht sich allerdings nur auf Kinder von 6 bis 11 Jahren, die Zulassungserweiterung am 15.03.2023 auf Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren.</p> <p>AD: Atopische Dermatitis; CRSwNP: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; EoE: Eosinophile Ösophagitis; EOS: Eosinophile; FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IgE: Immunglobulin E; PN: Prurigo nodularis</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
J	Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist	LABA und LAMA und ggf. ICS und Roflumilast, sofern die für die Anwendung von Roflumilast notwendigen Kriterien erfüllt sind
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: Inhalatives Corticosteroid; LABA: Langwirksamer Beta-2-Agonist; LAMA: Langwirksamer Muskarinantagonist</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 24. Januar 2024 fand unter der Vorgangsnummer 2023-B-319 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt. Für das zu diesem Zeitpunkt geplante Anwendungsgebiet „*Erwachsene mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung mit Typ-2-Inflammation, die trotz Dreifach- oder Zweifach-Therapie, sofern inhalative Kortikosteroide kontraindiziert sind, nicht ausreichend kontrolliert ist*“ wurde folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) benannt:

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Da es sich bei der Änderung des Anwendungsgebietes im Zuge des Zulassungsprozesses lediglich um eine formale Spezifizierung der Typ-2-Inflammation sowie der Dreifach- und Zweifach-Therapie handelt, bleibt die Bestimmung der zVT hiervon unberührt.

Der zVT-Festlegung des G-BA wird im Dossier gefolgt und die Umsetzung im Folgenden kurz erläutert.

Patienten, die für Dupilumab geeignet sind, haben gemäß der nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) bereits alle Therapiestufen des Behandlungsalgorithmus durchlaufen und zeigen unter einer Dreifach- bzw. Zweifach-Therapie, falls inhalative Corticosteroide (*Inhaled Corticosteroid*, ICS) nicht angebracht sind, eine unzureichend kontrollierte und progrediente Erkrankung. Es besteht die regulatorische Möglichkeit, Roflumilast als *Add-on*-Therapie einzusetzen. Diese Option ist beschränkt auf Patienten mit schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, COPD) mit einem forcierten expiratorischen Einsekundenvolumen (*Forced Expiratory Volume in 1 Second*, FEV₁) < 50 %, ausgeprägter chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen (≥ 2 pro Jahr) und sollte nur in begründeten Fällen erwogen werden, da die Therapie u. a. mit erheblichen Nebenwirkungen einhergeht.

Die für die Nutzenbewertung relevanten Studien BOREAS und NOTUS untersuchen die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab im Vergleich zu Placebo unter medikamentöser Langzeittherapie bei Erwachsenen mit COPD mit einer erhöhten Anzahl an Eosinophilen im Blut und einem post-bronchodilatatorischen (Post-BD)-FEV₁ zwischen > 30 % und ≤ 70 % vom Soll. Die medikamentöse Langzeittherapie war eine Kombinationstherapie mit langwirksamen Beta-2-Agonisten (*Long-acting Beta2-Agonist*, LABA) und langwirksamen Muskarinantagonisten (*Long-acting Muscarinic Antagonist*, LAMA) und ggf. ICS, sofern angebracht. Da Roflumilast nur für einen Teil der Patienten im Anwendungsgebiet infrage kommt, wurden die *Intention-to-treat* (ITT)-Populationen der beiden Studien jeweils modifiziert, um eine Übereinstimmung der Analysepopulation mit der vom G-BA benannten zVT zu gewährleisten. Die Umsetzung der zVT erfolgt somit durch eine Trennung in die folgenden beiden Teilpopulationen:

- Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)
- Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll)

Eine *Add-on*-Therapie mit Phosphodiesterase (PDE)-4-Hemmern (z. B. Roflumilast) war in den Studien erlaubt, wenn die Behandlung bereits seit mehr als 6 Monaten vor dem *Screening* mit einer stabilen Dosis erfolgte. In der Studie BOREAS haben 2 (0,4 %) Patienten im Dupilumab-Arm und 9 (1,9 %) Patienten im Kontrollarm PDE-4-Hemmer erhalten. In der Studie NOTUS betraf das 2 (0,4 %) Patienten im Dupilumab-Arm und 5 (1,1 %) Patienten im Kontrollarm. Deswegen können für die Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll) keine Studienergebnisse dargestellt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Dupilumab erfolgt für die Teilpopulation (Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$ vom Soll) aus den Studien BOREAS und NOTUS, sowohl auf Einzelstudienebene als auch anhand einer *Individual Patient Data* (IPD)-Meta-Analyse.

Bei dem gewählten Ansatz handelt es sich um eine konservative (im Sinne der größten Patientenzahl) Trennung in die beiden Teilpopulationen. Tatsächlich wird es sich um eine Überschätzung des Anteils der Patienten, die die notwendigen Kriterien für eine Roflumilast-Behandlung erfüllen, handeln. Roflumilast stellt für eine Teilpopulation der Patienten, die trotz einer leitlinienkonformen Therapieoptimierung auch unter der Dreifach-Therapie exazerbieren, eine regulatorische Behandlungsoption dar, die aber aufgrund der Nebenwirkungen, die die Lebensqualität erheblich einschränken, und der als gering eingeschätzten Evidenzqualität zur Wirksamkeit als *Add-on*-Therapie zur Dreifach-Therapie nur in begründeten Fällen in Erwägung zu ziehen ist. Aus diesem Grund sind zusätzlich die Daten der Gesamtpopulationen der Studien BOREAS und NOTUS, sowohl auf Einzelstudienebene als auch einer IPD-Meta-Analyse, in Anhang 4-H hinterlegt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die vorliegende Nutzenbewertung von Dupilumab als *Add-on*-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist, beruht auf der IPD-Meta-Analyse der beiden Studien BOREAS und NOTUS. Dabei handelt es sich um randomisierte, kontrollierte Studien (*Randomized Controlled Trial*, RCT), die die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Dupilumab im Vergleich zu Placebo jeweils in Kombination mit der etablierten, medikamentösen Langzeittherapie anhand von patientenrelevanten Endpunkten untersucht.

Die patientenrelevanten Endpunkte der Studien lassen sich den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit zuordnen, wobei die Mortalität als Teil der Sicherheit erhoben wurde.

In der nachfolgenden Tabelle 1-7 findet sich eine Zusammenfassung der Ergebnisse für die Teilpopulation (Post-BD- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll), anhand derer das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Dupilumab im Anwendungsgebiet beurteilt wird. Der Behandlungseffekt wird anhand der Effektschätzer Ratenverhältnis, *Odds Ratio* (OR), Relatives Risiko (*Risk Ratio*, RR), Risikodifferenz (RD), *Hazard Ratio* (HR) bzw. mittels adjustierter LS-Mittelwertdifferenz (*Least Square Mean Difference*, MWD) angegeben. Alle Effektschätzer werden inklusive 95 %-Konfidenzintervall (KI) und zweiseitigem p-Wert dargestellt. Wenn nicht anders angegeben, beziehen sich die dargestellten Ergebnisse auf die IPD-Meta-Analyse.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ergebnisse, Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zVT auf Endpunktebene in der Indikation COPD

Nutzendimension/ Endpunkt	Dupilumab + med. LZT vs. Placebo + med. LZT Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Ausmaß des Zusatznutzens
Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)			
Mortalität^a			
Unerwünschte Ereignisse (UE) mit Todesfolge	OR	1,65 [0,53; 5,08]; 0,3849	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	1,64 [0,54; 4,97]; 0,3853	
	RD	0,69 [-0,82; 2,20]; 0,3688	
Morbidität			
Akut exazerbierte COPD (<i>Acute Exacerbation(s) of COPD, AECOPD</i>)^b			
Annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen ^d	Raten- verhältnis	0,66 [0,53; 0,82]; 0,0002	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
	Raten- differenz	-0,30 [-0,48; -0,13]	
Annualisierte Rate der mittelschweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen ^e	Raten- verhältnis	0,68 [0,54; 0,85]; 0,0009	Zusatznutzen: Ausmaß gering
	Raten- differenz	-0,26 [-0,42; -0,10]	
Annualisierte Rate der schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen ^d	Raten- verhältnis	0,44 [0,20; 0,99]; 0,0465	
Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen ^d	HR	0,75 [0,60; 0,94]; 0,0117	Zusatznutzen: Ausmaß gering
	Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen ^d	HR	
Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool (EXACT)^{b, d}			
Annualisierte Rate der COPD- Exazerbationen mittels EXACT während der 52 Behandlungswochen	Raten- verhältnis	0,95 [0,76; 1,19]; 0,6680	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Raten- differenz	-0,04 [-0,22; 0,14]	
Evaluating Respiratory Symptoms in COPD (E-RS: COPD)^{c, e}			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des E-RS: COPD-Gesamt- Scores um ≥ 3,35 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert in der Studie BOREAS	OR	1,88 [1,21; 2,90]; 0,0048	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	1,47 [1,08; 1,98]; 0,0132	
	RD	9,45 [1,74; 17,16]; 0,0165	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des E-RS: COPD-Gesamt- Scores um ≥ 3,35 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert in der Studie NOTUS	OR	0,89 [0,55; 1,46]; 0,6530	
	RR	0,96 [0,69; 1,34]; 0,8291	
	RD	-1,26 [-10,10; 7,58]; 0,7792	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension/ Endpunkt	Dupilumab + med. LZT vs. Placebo + med. LZT		Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Domäne Atemlosigkeit um $\geq 1,85$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert in der Studie BOREAS	OR RR RD	2,29 [1,45; 3,63]; 0,0004 1,77 [1,25; 2,49]; 0,0013 13,47 [5,50; 21,43]; 0,0010	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Domäne Atemlosigkeit um $\geq 1,85$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert in der Studie NOTUS	OR RR RD	1,20 [0,74; 1,93]; 0,4583 1,16 [0,84; 1,62]; 0,3639 4,27 [-4,77; 13,30]; 0,3534	Kein größerer oder geringerer Nutzen
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Domäne Husten und Auswurf um $\geq 1,15$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert in der Studie BOREAS	OR RR RD	1,36 [0,87; 2,15]; 0,1817 1,25 [0,89; 1,75]; 0,1903 3,65 [-3,44; 10,75]; 0,3119	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Domäne Husten und Auswurf um $\geq 1,15$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert in der Studie NOTUS	OR RR RD	0,84 [0,49; 1,42]; 0,5103 0,86 [0,60; 1,25]; 0,4359 -0,77 [-9,45; 7,91]; 0,8620	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Domäne Thoraxsymptome um $\geq 1,05$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert in der Studie BOREAS	OR RR RD	1,47 [0,94; 2,29]; 0,0903 1,26 [0,93; 1,70]; 0,1370 5,43 [-2,28; 13,15]; 0,1668	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Domäne Thoraxsymptome um $\geq 1,05$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert in der Studie NOTUS	OR RR RD	0,78 [0,47; 1,30]; 0,3336 0,91 [0,65; 1,28]; 0,5869 -4,22 [-13,58; 5,14]; 0,3762	
Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	MWD	-0,84 [-1,53; -0,14]; 0,0182	
	Hedges' g	-0,17 [-0,32; -0,03]	
Veränderung der Domäne Atemlosigkeit zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	MWD	-0,51 [-0,88; -0,14]; 0,0071	
	Hedges' g	-0,20 [-0,34; -0,05]	
Veränderung der Domäne Husten und Auswurf zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	MWD	-0,17 [-0,37; 0,03]; 0,0948	
	Hedges' g	-0,12 [-0,26; 0,02]	
Veränderung der Domäne Thoraxsymptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	MWD	-0,14 [-0,36; 0,08]; 0,2139	
	Hedges' g	-0,09 [-0,23; 0,05]	
Prä-/Post-Bronchodilatator-FEV_1^c			
Veränderung des Prä-BD- FEV_1 zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	MWD	0,07 [0,03; 0,12]; 0,0012	
	Hedges' g	0,20 [0,08; 0,32]	
Veränderung des Post-BD- FEV_1 zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	MWD	0,07 [0,02; 0,11]; 0,0028	
	Hedges' g	0,18 [0,06; 0,30]	
			Ergänzende Darstellung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension/ Endpunkt	Dupilumab + med. LZT vs. Placebo + med. LZT Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Ausmaß des Zusatznutzens
European Quality of Life 5 Dimension Visuelle Analogskala (EQ-5D VAS)^{c, e}			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert in der Studie NOTUS	OR	1,59 [0,88; 2,84]; 0,1215	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	1,32 [0,90; 1,95]; 0,1546	
	RD	6,07 [-5,07; 17,22]; 0,2846	
Veränderung der EQ-5D VAS zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert in der Studie NOTUS	MWD	1,18 [-1,80; 4,15]; 0,4362	
	Hedges' g	0,08 [-0,13; 0,29]	
Body Mass Index, Degree of Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity (BODE) Index Score^{c, e}			
Veränderung des BODE Index Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert in der Studie NOTUS	MWD	-0,32 [-0,61; -0,02]; 0,0366	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Hedges' g	-0,23 [-0,45; -0,01]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^c			
St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)^d			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 4 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert in der Studie BOREAS	OR	1,52 [1,03; 2,24]; 0,0364	Zusatznutzen: Ausmaß gering
	RR	1,23 [1,04; 1,44]; 0,0134	
	RD	9,88 [1,31; 18,45]; 0,0240	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 4 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert in der Studie NOTUS	OR	0,98 [0,63; 1,54]; 0,9333	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	1,02 [0,84; 1,23]; 0,8581	
	RD	-0,07 [-10,16; 10,01]; 0,9885	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 8 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	OR	1,30 [0,96; 1,74]; 0,0872	Zusatznutzen: Ausmaß gering
	RR	1,21 [1,04; 1,40]; 0,0122	
	RD	6,30 [-0,14; 12,73]; 0,0551	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 12 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	OR	1,43 [1,04; 1,96]; 0,0263	Zusatznutzen: Ausmaß gering
	RR	1,29 [1,08; 1,53]; 0,0043	
	RD	7,46 [1,26; 13,65]; 0,0184	
Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	MWD	-3,39 [-5,49; -1,28]; 0,0016	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Hedges' g	-0,21 [-0,33; -0,08]	
Veränderung der SGRQ-Domäne Symptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	MWD	-3,39 [-6,19; -0,59]; 0,0175	
	Hedges' g	-0,16 [-0,29; -0,03]	
Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> - Wert	MWD	-4,93 [-7,56; -2,30]; 0,0002	
	Hedges' g	-0,24 [-0,37; -0,11]	
Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	MWD	-2,34 [-4,64; -0,03]; 0,0467	
	Hedges' g	-0,13 [-0,26; -0,00]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension/ Endpunkt	Dupilumab + med. LZT vs. Placebo + med. LZT Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Ausmaß des Zusatznutzens
Verträglichkeit^a			
Gesamtraten der UE			
Gesamtrate UE	OR RR RD	0,96 [0,72; 1,29]; 0,7935 0,99 [0,91; 1,07]; 0,7627 -0,84 [-6,56; 4,88]; 0,7735	Kein größerer oder geringerer Nutzen
Gesamtrate nicht-schwere UE	OR RR RD	0,97 [0,73; 1,29]; 0,8389 0,99 [0,91; 1,08]; 0,8501 -0,59 [-6,52; 5,34]; 0,8444	
Gesamtrate schwere UE	OR RR RD	0,80 [0,52; 1,24]; 0,3156 0,82 [0,55; 1,21]; 0,3149 -1,91 [-5,73; 1,91]; 0,3257	
Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	OR RR RD	0,72 [0,48; 1,07]; 0,1027 0,75 [0,52; 1,06]; 0,1037 -3,54 [-7,74; 0,66]; 0,0985	
Gesamtrate UE, die zum Behandlungsabbruch führen	OR RR RD	1,33 [0,65; 2,70]; 0,4370 1,31 [0,66; 2,61]; 0,4362 0,89 [-1,47; 3,24]; 0,4618	
Gesamtrate jegliche unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)	OR RR RD	0,86 [0,50; 1,49]; 0,5997 0,87 [0,52; 1,45]; 0,5988 -0,78 [-3,83; 2,27]; 0,6164	
Gesamtrate <i>Major Adverse Cardiovascular Event</i> (MACE) ^g	OR RR RD	0,52 [0,17; 1,61]; 0,2563 ^f 0,50 [0,15; 1,64]; 0,2511 -0,85 [-2,23; 0,53]; 0,2249	
UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)			
PT: Diarrhö in der Studie BOREAS	OR RR RD	2,82 [1,09; 7,30]; 0,0327 2,69 [1,08; 6,73]; 0,0340 4,42 [0,58; 8,25]; 0,0240	Kein größerer oder geringerer Nutzen
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	OR RR RD	1,87 [1,06; 3,29]; 0,0295 1,80 [1,06; 3,07]; 0,0295 3,18 [0,08; 6,27]; 0,0442	
PT: Akute Sinusitis	OR RR RD	4,13 [1,38; 12,34]; 0,0111 ^f 5,57 [1,24; 25,06]; 0,0252 2,16 [-0,20; 4,51]; 0,0723	
SOC: Untersuchungen	OR RR RD	0,44 [0,21; 0,91]; 0,0277 0,46 [0,23; 0,92]; 0,0281 -2,51 [-4,93; -0,09]; 0,0423	
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	OR RR RD	0,46 [0,22; 0,96]; 0,0380 0,47 [0,23; 0,96]; 0,0389 -2,43 [-4,74; -0,12]; 0,0393	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension/ Endpunkt	Dupilumab + med. LZT vs. Placebo + med. LZT Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Ausmaß des Zusatznutzens
Schwere UE nach SOC und PT			
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	OR RR RD	0,43 [0,20; 0,92]; 0,0286 0,44 [0,21; 0,92]; 0,0291 -2,77 [-5,17; -0,36]; 0,0241	Kein größerer oder geringerer Nutzen
SUE nach SOC und PT			
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	OR RR RD	0,49 [0,25; 0,94]; 0,0319 0,50 [0,27; 0,95]; 0,0329 -3,19 [-5,83; -0,56]; 0,0175	Kein größerer oder geringerer Nutzen
<p>Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich die dargestellten Ergebnisse auf die IPD-Meta-Analyse der Studien BOREAS und NOTUS.</p> <p>a: Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll) der Sicherheitspopulation. b: Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll) der ITT-Population. c: Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll) der ITT-Population, wobei für die Studie NOTUS nur Patienten in die Analyse einbezogen wurden, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen. d: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität. e: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen. f: Waren die Ereignisraten ≤ 1 %, wurde ein Peto-OR berechnet und anstelle des OR dargestellt, wobei der zugehörige p-Wert und die Konfidenzintervalle mithilfe einer Normalverteilungsapproximation berechnet wurden. g: Endpunktauswertung umfasst kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Herzinfarkt und/oder nicht-tödlichen Schlaganfall.</p> <p>AECOPD: Akut exazerbierte COPD; BODE: <i>Body Mass Index, Degree of Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity</i>; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EQ-5D: <i>European Quality of Life 5 Dimensions</i>; E-RS: <i>Evaluating Respiratory Symptoms in COPD</i>; EXACT: <i>Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool</i>; FEV₁: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; HR: <i>Hazard Ratio</i>; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; ITT: <i>Intention-to-Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; MACE: <i>Major Adverse Cardiovascular Event</i>; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: <i>Odds Ratio</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; Prä-BD: Vor der Bronchodilatation; PT: <i>Preferred Term</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschtes Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; UESI: Unerwünschte/s Ereignis/se von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala</p>			

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
J	<i>Add-on</i> -Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinations-therapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist und die <u>nicht</u> für Roflumilast geeignet sind	Ja
	<i>Add-on</i> -Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinations-therapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist und die für Roflumilast geeignet sind	Nein

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.
COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; ICS: Inhalatives Corticosteroid; LABA: Langwirksamer Beta-2-Agonist; LAMA: Langwirksamer Muskarinantagonist

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die vorliegende Nutzenbewertung von Dupilumab als *Add-on*-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist, beruht auf der IPD-Meta-Analyse der beiden Studien BOREAS und NOTUS. Beide Studien entsprechen der Evidenzstufe 1b. Sie vergleichen Dupilumab mit der etablierten, medikamentösen Langzeittherapie mit LABA + LAMA ± ICS. Darüber hinaus war während der gesamten Studiendauer der BOREAS und NOTUS bei akut auftretenden, nicht-tolerierbaren COPD-Symptomen eine leitliniengerechte Notfalltherapie möglich.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ergebnisse der beiden Studien wurden in einer IPD-Meta-Analyse zu Woche 52 zusammengefasst. Die IPD-Meta-Analyse entspricht dem Evidenzgrad 1a und hat somit eine hohe Aussagekraft. Auf Basis der IPD-Meta-Analyse sowie homogenen Ergebnissen und einer vorliegenden statistischen Signifikanz kann die Aussage zum Zusatznutzen von Dupilumab im vorliegenden Anwendungsgebiet als **Beleg** gewertet werden.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zeigt die IPD-Meta-Analyse der Studien BOREAS und NOTUS zu Woche 52 für Dupilumab in verschiedenen Morbiditätsendpunkten sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zVT eine statistisch signifikante und bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Unter Dupilumab wird eine deutliche Verbesserung von schwerwiegenden krankheits-spezifischen Symptomen erreicht. Dies zeigt sich in der statistisch signifikanten Reduktion der annualisierten Raten der mittelschweren oder schweren Exazerbationen. Die annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen liegt im Dupilumab-Arm mit 0,58 deutlich niedriger als im Kontrollarm mit 0,89. Die statistisch signifikanten Vorteile bei den Reduktionen der annualisierten Raten der mittelschweren Exazerbationen, der schweren Exazerbationen und bei der Zeit bis zur ersten schweren und der Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation untermauern die Überlegenheit von Dupilumab gegenüber der zVT.

Des Weiteren zeigen sich in der Studie BOREAS bei den Anteilen der Patienten mit einer Verbesserung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores um $\geq 3,35$ Punkte und der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit um $\geq 1,85$ Punkte statistisch signifikante Vorteile für Dupilumab.

Die für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung spiegelt sich zudem in einer klinisch relevanten und statistisch signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider (SGRQ-Gesamt-Score). In der IPD-Meta-Analyse erreichten 45,7 % der Patienten im Dupilumab-Arm eine Verbesserung um ≥ 8 Punkte im Vergleich zu 38,1 % im Kontrollarm. Eine Verbesserung um ≥ 12 Punkte wurde von 38,6 % der Patienten im Dupilumab-Arm im Vergleich zu 29,5 % im Kontrollarm erreicht. Gestützt werden diese Ergebnisse durch die Analyse zur Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 4 Punkte der Studie BOREAS, in der 56,4 % der Patienten im Dupilumab-Arm im Vergleich zu 46,8 % der Patienten im Kontrollarm eine Verbesserung um ≥ 4 Punkte zeigten.

Dem Zusatznutzen für die Endpunkte aus der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität steht für Dupilumab kein größerer oder geringerer Nutzen in der Kategorie Verträglichkeit gegenüber.

In der Gesamtabwägung ergibt sich aus der unter Dupilumab erzielten deutlichen Verbesserung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mit einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung einhergehen, eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV. Bei dem gleichzeitig bekannten und sehr guten Sicherheitsprofil wird somit ein **Beleg für einen beträchtlich Zusatznutzen** gegenüber der zVT abgeleitet.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation des vorliegenden Dokuments umfasst Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist.

Bei der COPD handelt es sich um eine chronische, progrediente Atemwegs- und Lungen-erkrankung mit einer charakteristischen entzündlichen und anhaltenden, oft progredienten Obstruktion der Atemwege, die auch nach der Einnahme sog. Bronchodilatoren, nicht vollständig reversibel ist. Zudem geht die COPD mit einer chronisch obstruktiven Bronchitis und/oder einem Lungenemphysem einher.

Die vorrangige Symptomatik der COPD umfasst anhaltende Atemwegssymptome, wie chronischen Husten, Sputum und Dyspnoe. Letztere tritt anfangs unter Belastung auf, bei Fortschreiten der COPD auch in Ruhe. Die progrediente Symptomatik resultiert in einer reduzierten körperlichen Aktivität, einer verminderten Lebensqualität und psychischen Verfassung sowie Schlafstörungen.

Eine akute, über mindestens 2 Tage anhaltende Verschlechterung der respiratorischen Symptome, die eine Intensivierung der COPD-Therapie erfordert, wird als Exazerbation bezeichnet. Diese kann das Fortschreiten der Erkrankung begünstigen und hat einen irreversiblen Verlust der Lungenfunktion zur Folge. Jede schwere Exazerbation ist mit einer erhöhten Sterblichkeit in den Wochen nach deren Auftreten assoziiert und jede 2. schwere Exazerbation geht mit einer raschen Verschlechterung des Gesundheitszustands einher. Mit jeder neuen schweren Exazerbation verringert sich zudem die Zeit zwischen weiteren aufeinanderfolgenden Exazerbationen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei ca. 11,1–37,5 % der Patienten mit COPD liegt eine Typ-2-Inflammation vor, welche durch eine erhöhte Eosinophilenzahl im Blut und/oder Sputum gekennzeichnet ist. Sie charakterisiert eine Gruppe von COPD-Patienten mit besonderen klinischen Merkmalen, zu denen häufigere Exazerbationen sowie eine erhöhte Gesamtmortalität gehören können.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Ziel der Behandlung der COPD ist die Senkung des Sterberisikos sowie die Verbesserung der Lebensqualität. Dies sollte durch die Vermeidung von Exazerbationen und die Verbesserung der Symptome, insbesondere der Dyspnoe, erreicht werden.

Für Patienten in der Zielpopulation von Dupilumab, d. h. Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist, steht keine etablierte Therapieoption zur Verfügung. Grundsätzlich werden in den Leitlinien die Gabe von LAMA und LABA oder eine Kombination aus beiden Substanzgruppen empfohlen, welche durch die Verabreichung von ICS weiter eskaliert werden kann, falls keine Kontraindikation gegen diese Wirkstoffklasse vorliegt. Jedoch steht nur für einen sehr kleinen Teil der Patienten, die auch unter der Dreifach-Therapie exazerbieren eine *Add-on*-Therapie zur Verfügung. Demnach gibt es in begründeten Fällen für Patienten mit schwerer COPD mit einem $FEV_1 < 50\%$ vom Soll, ausgeprägter chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen (≥ 2 pro Jahr) die regulatorische Möglichkeit, Roflumilast einzusetzen. Die Roflumilast-Therapie kann mit Nebenwirkungen einhergehen, die die Lebensqualität erheblich einschränken. Dies war sowohl in den Zulassungsstudien als auch den nachfolgenden klinischen Studien mit einem größeren Anteil an Patienten assoziiert, der die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen abbrach als es unter Placebo-Behandlung der Fall war. Darüber hinaus wird die Evidenzqualität in der NVL als gering eingeschätzt. Insgesamt sollte die Behandlung mit Roflumilast daher nur in begründeten Fällen erwogen werden. Für Patienten mit mittelschwerer COPD, die nicht die rein formalen Kriterien zur Behandlung mit Roflumilast gemäß Zulassung erfüllen, stehen weder kurative noch weitere symptomatische Behandlungsoptionen zur Therapieeskalation zur Verfügung. Dementsprechend sind insbesondere auch für dieses Patientenkollektiv effektive neue Behandlungsoptionen notwendig.

Mit Dupilumab ist nun erstmals eine systemische Therapieoption als *Add-on*-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist, zugelassen, die den hohen, bisher ungedeckten therapeutischen Bedarf dieser Population adressiert. Das Biologikum ergänzt damit die bisherigen Optionen der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapieanpassung um einen wirksamen Antikörper, der die Haupttreiber der Typ-2-Inflammation direkt adressiert. Der Therapieansatz von Dupilumab kann durch die Bindung an den Typ-I- und Typ-II-Rezeptor die an der COPD beteiligten pathologischen Komponenten, darunter die Aktivierung und Infiltration von Eosinophilen ins Lungengewebe, regulieren und somit positive Effekte auch auf Entzündungszellen wie Mastzellen und Basophile hervorrufen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
J	Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist und die nicht für Roflumilast geeignet sind	4.191–14.160
	Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist und die für Roflumilast geeignet sind	728–2.458
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICS: Inhalatives Corticosteroid; LABA: Langwirksamer Beta-2-Agonist; LAMA: Langwirksamer Muskarinantagonist		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
J	Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist und die <u>nicht</u> für Roflumilast geeignet sind	<i>Add-on</i> -Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist und die <u>nicht</u> für Roflumilast geeignet sind	Beträchtlich	4.191–14.160
J	Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist und die für Roflumilast geeignet sind	<i>Add-on</i> -Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist und die für Roflumilast geeignet sind	Nicht belegt	728–2.458

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICS: Inhalatives Corticosteroid; LABA: Langwirksamer Beta-2-Agonist; LAMA: Langwirksamer Muskarinantagonist

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
J	Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist	15.974,70 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; ICS: Inhalatives Corticosteroid; LABA: Langwirksamer Beta-2-Agonist; LAMA: Langwirksamer Muskarinantagonist</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
Zweifach-Therapie bestehend aus LAMA und LABA				
J	Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist	Fixkombination: Umeclidinium/ Vilanterol Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation	Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist und die <u>nicht</u> für Roflumilast geeignet sind	589,76 €
Dreifach-Therapie bestehend aus LAMA, LABA und ICS				
J	Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist	Fixkombination: Fluticasonfuroat/ Umeclidinium/ Vilanterol Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation	Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist und die <u>nicht</u> für Roflumilast geeignet sind	822,95 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
Zweifach-Therapie bestehend aus LAMA und LABA in Kombination mit Roflumilast				
J	Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist	Fixkombination: Umeclidinium/ Vilanterol Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation + Roflumilast (Daxas [®] 500 Mikrogramm) Filmtablette	Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist und die für Roflumilast geeignet sind	1.031,94 €
Dreifach-Therapie bestehend aus LAMA, LABA und ICS in Kombination mit Roflumilast				
J	Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist	Fixkombination: Fluticasonfuroat/ Umeclidinium/ Vilanterol Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation + Roflumilast (Daxas [®] 500 Mikrogramm) Filmtablette	Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist und die für Roflumilast geeignet sind	1.265,13 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; ICS: Inhalatives Corticosteroid; LABA: Langwirksamer Beta-2-Agonist; LAMA: Langwirksamer Muskarinantagonist				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung bei Patienten mit COPD

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

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

Versäumte Dosen

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer leichten oder mäßigen Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen nur sehr begrenzte Daten für Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung vor.

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine Daten für Patienten mit einer Leberfunktionsstörung vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Körpergewicht***

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

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

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

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

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

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

Gegenanzeigen

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In einer Studie, in der Patienten mit AD 16 Wochen lang einmal wöchentlich mit 300 mg Dupilumab behandelt wurden, wurden Immunantworten auf eine Impfung beurteilt. Nach einer 12-wöchigen Anwendung von Dupilumab wurden die Patienten mit einem Tetanus/Diphtherie/Pertussis (Tdap)-Impfstoff (T-Zell-abhängig) und einem Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff (T-Zell-unabhängig) geimpft. Die Immunantworten wurden 4 Wochen später beurteilt. Die Antikörperreaktionen sowohl auf den Tetanus-Impfstoff als auch auf den Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff waren im Dupilumab-Arm ähnlich wie im Placebo-Arm. In der Studie sind keine unerwünschten Wechselwirkungen zwischen den jeweiligen Totimpfstoffen und Dupilumab festgestellt worden.

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

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

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

Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2–8 °C).

Nicht einfrieren.

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

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

Risk-Management-Plan

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