

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dupilumab (Dupixent®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 3 J

Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 25.07.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	31
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	40
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	51
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	64
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	65
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	66
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	74
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	74
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	82
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	87
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	91
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	97
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	100
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	103
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	104
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	105
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	105
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	119
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	120
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	120
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	121
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	121
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	121
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	123
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	124

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 3-1: Schweregradeinteilung der COPD aufgrund der Atemwegsobstruktion nach GOLD-Leitlinie	28
Tabelle 3-2: Beurteilung der Intensität der Hauptsymptome der COPD nach NVL	30
Tabelle 3-3: Einteilung des Schweregrades der Exazerbation nach NVL.....	31
Tabelle 3-4: Übersicht publizierter Kennzahlen zur Prävalenz der COPD in Deutschland.....	44
Tabelle 3-5: Prävalenz und Inzidenz der COPD (alle Schweregrade) bei Erwachsenen für das Jahr 2019 auf Basis der Analyse von GKV-Routinedaten.....	47
Tabelle 3-6: Entwicklung der Prävalenz der COPD von 2015–2020 basierend auf der Analyse von GKV-Routinedaten	49
Tabelle 3-7: Entwicklung der Inzidenz der COPD von 2015–2020 basierend auf der Analyse von GKV-Routinedaten	50
Tabelle 3-8: Prognostizierte Änderung der Prävalenz der COPD für die nächsten 5 Jahre	50
Tabelle 3-9: Prognostizierte Änderung der Inzidenz der COPD für die nächsten 5 Jahre	51
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	52
Tabelle 3-11: Gegenüberstellung der Grenzwerte des FEV ₁ in der Zielpopulation und im ICD-10-GM	55
Tabelle 3-12: Herleitung der Zielpopulation von Dupilumab im Anwendungsgebiet für die Teilpopulation (Post-BD-FEV ₁ ≥ 50 % vom Soll) auf Basis der Analyse von GKV-Routinedaten.....	59
Tabelle 3-13: Herleitung der Zielpopulation von Dupilumab im Anwendungsgebiet für die Teilpopulation (Post-BD-FEV ₁ < 50 % vom Soll) auf Basis der Analyse von GKV-Routinedaten.....	61
Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	65
Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	75
Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	79
Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	82
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	87
Tabelle 3-19: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	89
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	91

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	94
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	95
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	97
Tabelle 3-24: Liste der Nebenwirkungen	111
Tabelle 3-25: Maßnahmen zur Risikominimierung	120
Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	123

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Histologische Veränderung der COPD	18
Abbildung 3-2: Molekularer Pathomechanismus der Typ-2-Inflammation bei der COPD	20
Abbildung 3-3: Darstellung der Zeit bis zum Auftreten der nächsten schweren Exazerbationen (A) und dem Tod (B)	22
Abbildung 3-4: Diagnostischer Algorithmus zur Identifikation der COPD.....	25
Abbildung 3-5: Schweregradeinteilung der COPD aufgrund der Symptome und Exazerbationen nach GOLD-Leitlinie	29
Abbildung 3-6: Algorithmus zur Behandlung der COPD	34
Abbildung 3-7: Herleitungsschritte zur Berechnung der GKV-Zielpopulation von Dupilumab für beide Teilpopulationen (Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$ vom Soll vs. Post-BD- $FEV_1 < 50\%$ vom Soll)	53
Abbildung 3-8: Berechnung der GKV-Zielpopulation von Dupilumab (Schritt 1–4) für beide Teilpopulationen (Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$ vom Soll vs. Post-BD- $FEV_1 < 50\%$ vom Soll).....	62

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	<i>Anti-Drug-Antibody</i>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
CAT™	<i>COPD Assessment Test</i>
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>)
COSYCONET	<i>COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network</i>
CRS _w NP	Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (<i>Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps</i>)
CYP	Cytochrom-P450
DLCO	Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (<i>Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide</i>)
DMP	<i>Disease-Management-Programm</i>
EGPA	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
EHIS	<i>European Health Interview Survey</i>
EoE	Eosinophile Ösophagitis (<i>Eosinophilic Esophagitis</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
E-RS	<i>Evaluating Respiratory Symptoms</i>
EU	Europäische Union
FeNO	Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid (<i>Fractional Exhaled Nitric Oxide</i>)
FEV ₁	Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen (<i>Forced Expiratory Volume in 1 Second</i>)
FEV ₁ /FVC	Relative Einsekundenkapazität (Tiffenau-Index)
FVC	Forcierte Vitalkapazität (<i>Forced Vital Capacity</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
GKP	Ganzkörperplethysmografie

GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLI	<i>Global Lung Initiative</i>
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</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>)
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IL-4R α	IL-4-Rezeptor-alpha
IL-13R α 1	IL-13-Rezeptor-alpha-1
ILC2	<i>Type 2 Innate Lymphoid Cell</i>
IPD	<i>Individual Patient Data</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	<i>International Unit</i>
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LABA	Langwirksamer Beta-2-Agonist (<i>Long-acting Beta2-Agonist</i>)
LAMA	Langwirksamer Muskarinantagonist (<i>Long-acting Muscarinic Receptor Antagonist</i>)
LLN	Untere Normgrenze (<i>Lower Limit of Normal</i>)
M2Q	Mindestens 2 Quartale
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
mMRC	<i>(Modified) Medical Research Council</i>
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
PDE	Phosphodiesterase
PK	Pharmakokinetik
PN	Prurigo nodularis
Post-BD	Nach der Bronchodilatation
PZN	Pharmazentralnummer
SABA	Kurzwirksamer Beta-2-Agonist (<i>Short-acting Beta2-Agonist</i>)
SAMA	Kurzwirksamer Muskarinantagonist (<i>Short-acting Muscarinic Receptor Antagonist</i>)
Sars-CoV-2	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2</i>

SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ	<i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (<i>Summary of Product Characteristics</i>)
TCS	Topisches Corticosteroid (<i>Topical Corticosteroid</i>)
TdaP	Tetanus/Diphtherie/Pertussis
Th0	Undifferenzierte T-Helferzelle
Th1	Typ-1-T-Helferzelle
Th2	Typ-2-T-Helferzelle
Th17	Typ-17-T-Helferzelle
TLC	Totale Lungenkapazität (<i>Total Lung Capacity</i>)
TSLP	<i>Thymic Stromal Lymphopoietin</i>
WDWH	Wissenschafts-Data-Warehouse
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK
WIG2-Institut	Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung
Zi	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
γ C	Gemeinsame Gamma-Kette (<i>Common Gamma Chain</i>)

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Dupilumab ist angezeigt als *Add-on*-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichneter chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD*), die trotz einer Kombinationstherapie aus einem inhalativen Corticosteroid (*Inhaled Corticosteroid, ICS*),

einem langwirksamen Beta-2-Agonisten (*Long-acting Beta2-Agonist*, LABA) und einem langwirksamen Muskarinantagonisten (*Long-acting Muscarinic Receptor Antagonist*, LAMA) oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist [9]. Dabei geht eine erhöhte Eosinophilenzahl im Blut mit einer Typ-2-Inflammation einher.

Für das ursprünglich geplante Anwendungsgebiet zur Behandlung der COPD mit Typ-2-Inflammation, die trotz Dreifach- oder Zweifach-Therapie, sofern ICS kontraindiziert sind, unzureichend kontrolliert ist, hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen des Beratungsgesprächs (siehe Abschnitt 3.1.2) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt [4]:

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

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 24. Januar 2024 fand unter der Vorgangsnummer 2023-B-319 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim G-BA statt. Im Beratungsgespräch wurde 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“* folgende zVT benannt [4]:

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

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. Gemäß Ausführungen des G-BA entspricht die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie der COPD nicht einer zVT, wenn noch die Möglichkeit einer Therapieeskalation besteht. Für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, die die Kriterien für die zusätzliche Anwendung von Roflumilast nicht erfüllen, sollte gemäß G-BA im Dossier begründet dargelegt werden, dass eine Therapieeskalation entsprechend der bestimmten zVT nicht infrage kommt [4]. Der zVT-Festlegung des G-BA wird im Dossier gefolgt und die Umsetzung im Folgenden kurz erläutert.

Bei der COPD handelt es sich um eine nicht heilbare chronisch fortschreitende Erkrankung, die mit anhaltenden Atemwegssymptomen in unterschiedlichen Schweregraden einhergeht. Besonders die akute Verschlechterung der respiratorischen Symptome, die sogenannte Exazerbation, ist ein schwerwiegendes Ereignis für Patienten mit COPD und führt meist zu einer weiteren Verschlechterung des ohnehin schon eingeschränkten Gesundheitszustandes [2, 6]. Deshalb konzentriert sich das Behandlungsziel in erster Linie auf die Vermeidung oder Reduktion der akuten und chronischen Krankheitsbeeinträchtigungen, insbesondere der Rate der Exazerbationen [5]. Die nationale Versorgungsleitlinie (NVL) sowie die *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD)-Leitlinie, welche den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse widerspiegeln, empfehlen übereinstimmend einen stufenweisen eskalativen Therapiealgorithmus (siehe Abschnitt 3.2.2), der sich zum einen an der vorliegenden Symptomatik und der möglichen Vorbehandlung der Patienten und zum anderen an der Schwere und Häufigkeit bereits erfolgter Exazerbationen orientiert [2, 6]. Im Einklang mit den Leitlinienempfehlungen werden die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet mit einer medikamentösen Langzeittherapie, bestehend aus einer Zweifach- oder Dreifach-Therapie, behandelt. Bei einer Zweifach-Therapie besteht die Behandlung aus langwirksamen Bronchodilatoren der Wirkstoffklassen der LABA und LAMA. Zusätzlich dazu wird bei einer Dreifach-Therapie ein ICS verabreicht. Die Patienten, die für Dupilumab geeignet sind, haben gemäß der deutschen Leitlinie somit bereits alle Therapiestufen des Behandlungsalgorithmus durchlaufen und zeigen unter einer Dreifach- bzw. Zweifach-Therapie, falls ICS nicht angebracht sind, eine unzureichend kontrollierte und progrediente Erkrankung. Tritt nachfolgend zur Zweifach- oder Dreifach-Therapie eine Exazerbation auf, sind keine weiteren Eskalationsschritte und auch keine Therapiealternativen empfohlen. Es besteht die regulatorische Möglichkeit, Roflumilast als *Add-on*-Therapie einzusetzen. Diese Option ist allerdings beschränkt auf Patienten mit schwerer COPD mit einem forcierten expiratorischen Einsekundenvolumen (*Forced Expiratory Volume in 1 Second*, FEV₁) < 50 %, ausgeprägter chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen (≥ 2 pro Jahr) [1, 7] und sollte nur in begründeten Fällen erwogen werden [5], da die Therapie u. a. mit erheblichen Nebenwirkungen einhergeht [3, 8].

Für die frühe Nutzenbewertung sind die Studien BOREAS und NOTUS relevant [10, 11], die in Modul 4 ausführlich beschrieben werden. In den beiden Studien wurden COPD-Patienten mit einem post-bronchodilatatorischen (Post-BD)-FEV₁ zwischen > 30 % und ≤ 70 % vom Soll eingeschlossen. Der Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei Erwachsenen mit COPD mit einer erhöhten Anzahl an Eosinophilen im Blut, 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, erfolgt gegenüber Placebo, wobei die etablierte medikamentöse Langzeittherapie mit LABA und LAMA und ggf. ICS, sofern angebracht, fortgeführt wurde. Da Roflumilast, wie oben beschrieben, nur für einen Teil der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet infrage kommt, wurden die *Intention-to-treat*-Populationen der Studien BOREAS und NOTUS jeweils modifiziert, um eine Übereinstimmung der Analysepopulation mit der vom G-BA benannten zVT zu gewährleisten. Die Umsetzung der zVT 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. Es wird angenommen, dass der geringe Anteil an Patienten unter Behandlung mit Roflumilast den Versorgungsanteil widerspiegelt und darauf zurückzuführen ist, dass die Therapie wie bereits beschrieben mit erheblichen Nebenwirkungen einhergeht, die bereits in den Zulassungsstudien mit einem vermehrten Behandlungsabbruch assoziiert waren [3]. Für die Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll) können aus den genannten Gründen keine Studienergebnisse gegenüber der zVT dargestellt werden. Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Dupilumab erfolgt für die Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll), die Patienten mit einem Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll aus den Studien BOREAS und NOTUS umfasst, 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.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Quellen wurden die Niederschrift zum Beratungsgespräch [4] sowie die Fachinformation von Dupilumab (Dupixent®) [9] herangezogen. Außerdem wurden die deutsche und die europäische konsensbasierte Leitlinie sowie das *Disease-Management-Programm* (DMP) des G-BA herangezogen [2, 5, 6].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca. Fachinformation Daxas® 500 Mikrogramm Filmtabletten: Stand: November 2023. 2010. www.fachinfo.de. [Zugriff: 04.07.2024].
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie - COPD Teilpublikation der Langfassung: 2. Auflage. Version 1. 2021. <https://www.leitlinien.de/themen/copd/2-auflage/2-auflage>. [Zugriff: 04.07.2024].
3. Calverley PMA, Rabe KF, Goehring U-M, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374:685–94.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-319. Dupilumab als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung 2024.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V: (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL). 2024. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3454/DMP-A-RL_2023-11-16_iK-2024-07-01.pdf. [Zugriff: 08.07.2024].
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2024 Report. 2024. <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>. [Zugriff: 04.07.2024].
7. HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG. Fachinformation Roflumilast Heumann 250 Mikrogramm Tabletten: Stand: Februar 2023. 2022. www.fachinfo.de. [Zugriff: 04.07.2024].
8. Jafari Andarian S, Olyaeemanesh A, Hosseini SA, Akbari Sari A, Firoozbakhsh S, Nouhi Jadesi M, Mobinizadeh M. The safety and effectiveness of the current treatment regimen with or without roflumilast in advanced COPD patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med J Islam Repub Iran*. 2016;30:332.
9. Sanofi Winthrop Industrie. Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC): Stand: Juni 2024. 2017.

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240628163134/anx_163134_de.pdf. [Zugriff: 04.07.2024].

10. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Sanofi). Clinical Study Report: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 52-week pivotal study to assess the efficacy, safety, and tolerability of dupilumab in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with type 2 inflammation (BOREAS) 2023.
11. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Sanofi). Clinical Study Report: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 52-week pivotal study to assess the efficacy, safety, and tolerability of dupilumab in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with type 2 inflammation (NOTUS) 2023.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Überblick über die Erkrankung der COPD

Die COPD ist eine chronische, für gewöhnlich progrediente Atemwegs- und Lungenerkrankung. Sie ist gekennzeichnet durch eine Entzündung und anhaltende, oft progrediente Verengung (Obstruktion) der Atemwege, die auch nach der Einnahme von Bronchien-erweiternden Medikamenten, sog. Bronchodilatoren, nicht vollständig reversibel ist. Darüber hinaus geht die COPD mit einer chronisch obstruktiven Bronchitis und/oder einer Überblähung der Lunge (Lungenemphysem) einher [19].

Die vorrangige Symptomatik der COPD umfasst anhaltende Atemwegssymptome, wie chronischen Husten, Sputum und Atemnot (Dyspnoe). Die Dyspnoe tritt anfangs nur unter Belastung, bei schleichendem Fortschreiten der COPD bereits in Ruhe, auf. Auch die anderen Symptome verschlimmern sich mit Fortschreiten der Erkrankung. So tritt der Husten zu Beginn vermehrt morgens auf. Im Verlauf leiden die Patienten auch tagsüber unter dem Husten [10, 29, 36]. Dies führt zu einer reduzierten körperlichen Aktivität, einer verminderten Lebensqualität und psychischen Verfassung sowie Schlafstörungen [61].

Neben dem Auftreten der chronischen Symptome kann sich der Gesundheitszustand immer wieder akut verschlimmern. Diese akute, über mindestens 2 Tage anhaltende Verschlechterung der respiratorischen Symptome, die eine Intensivierung der COPD-Therapie erfordert, wird als Exazerbation bezeichnet [19, 36]. Das Auftreten einer Exazerbation kann das Fortschreiten der Erkrankung begünstigen und hat einen irreversiblen Verlust der Lungenfunktion zur Folge [10, 67]. Dabei führt jede schwere Exazerbation zu einer erhöhten Sterblichkeit in den Wochen nach dem Auftreten. Nach jeder 2. schweren Exazerbation kommt es zu einer raschen Verschlechterung des Gesundheitszustands. Außerdem verringert sich mit jeder neuen schweren Exazerbation die Zeit zwischen weiteren aufeinanderfolgenden Exazerbationen [80]. Deshalb ist das primäre Therapieziel bei der COPD, die Frequenz und die Schwere von Exazerbationen sowie die Symptome zu reduzieren und somit den Gesundheitszustand und die Belastbarkeit der Patienten zu erhöhen [19, 36].

Die COPD ist mit 3,2 Millionen COPD-bedingten Todesfällen im Jahr 2019 die dritthäufigste Todesursache weltweit [85]. Von der COPD sind hauptsächlich Erwachsene betroffen [42]. Mehrere Studien haben gezeigt, dass Männer häufiger an COPD erkranken als Frauen. Häufig

bricht die Erkrankung ab dem 40. Lebensjahr aus. Die Häufigkeit, an COPD zu erkranken, nimmt ab dem 50. Lebensjahr deutlich zu und erreicht ab dem 6. Lebensjahrzehnt ihren Höhepunkt [42, 58].

Die relevante Zielpopulation für Dupilumab in diesem Nutzendossier umfasst erwachsene 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 [71].

Klinisches Erscheinungsbild

Klinisch ist die COPD durch das Auftreten einer Dyspnoe charakterisiert [51]. Die meisten Patienten entwickeln zusätzlich zur Dyspnoe weitere Symptome. Darunter wird am häufigsten über das Auftreten von Husten mit oder ohne Sputum, einem Engegefühl in der Brust und einem Giemen im Zuge der Ausatmung berichtet [51, 61].

Dyspnoe

Das Auftreten einer Dyspnoe ist in allen Stadien der COPD weit verbreitet. Typischerweise wird sie als ein Gefühl der erhöhten Anstrengung beim Atmen, ein Schweregefühl in der Brust oder als Luftnot empfunden. Die Empfindung dieses Symptoms ist jedoch stark individuell und vom Alter sowie dem Geschlecht abhängig [30, 36].

Chronischer Husten

Chronischer Husten wird meist als erstes Symptom der COPD berichtet. Er wird von den Patienten häufig als erwartete Folge des Rauchens und/oder der Umweltbelastung abgetan. Dabei ist er neben der Dyspnoe oft das häufigste Symptom der COPD. Dieser kann anfangs intermittierend auftreten, mit zunehmender Verschlechterung der Symptome tritt er oft den ganzen Tag über auf. Der Husten ist oft produktiv, kann aber auch unproduktiv sein. Dies bedeutet, dass der Husten mit oder ohne der Produktion von Schleim einhergehen kann [36, 60].

Schleimproduktion und Sputum

Typischerweise husten Patienten mit COPD im Verlauf ihrer Erkrankung kleine Mengen zähen Schleim ab. Dieser Schleim wird unabhängig von der zugrundeliegenden Pathogenese und meist schubweise produziert. Das Ausmaß der Schleimproduktion ist oft schwer zu beurteilen, da die Patienten den Schleim eher schlucken als abhusten. Diese Gewohnheit unterliegt kulturellen und geschlechtsspezifischen Unterschieden [36].

Enge in der Brust und Giemen

Häufig tritt bei Patienten mit COPD nach Anstrengung ein Gefühl der Enge in der Brust auf. Dieses Gefühl ist von den Patienten schlecht lokalisierbar und kann durch Zusammenziehen der Zwischenrippenmuskulatur entstehen [36]. Neben dem Engegefühl in der Brust tritt häufig ein typisches Atemgeräusch beim Ausatmen, das sogenannte Giemen, auf. Es entsteht als Folge der Verengung der Atemwege und ist durch ein kontinuierliches, grobes pfeifendes Geräusch

charakterisiert [13]. Das Giemen sowie das Engegefühl in der Brust sind Symptome, welche von Tag zu Tag und im Laufe eines Tages variieren können [36].

Histologisch zeichnet sich die COPD durch eine Entzündung des Lungengewebes aus, die zum dauerhaften Husten mit Sputum führt. Die mit der chronischen Bronchitis einhergehende Atemwegsobstruktion beeinträchtigt aufgrund der eingeschränkten Fähigkeit der Atemwege, sich zu weiten, besonders die Ausatmung und verursacht damit die Dyspnoe. Im Gegensatz dazu führt das Lungenemphysem zu einer Verminderung des Lungenvolumens, welches zum Gasaustausch zur Verfügung steht, und zu einem Absterben der Lungenalveolen. Auch dies zeichnet sich klinisch durch das Auftreten der Dyspnoe aus [10, 19, 29, 36]. Die histologischen Veränderungen der COPD sind in Abbildung 3-1 dargestellt.

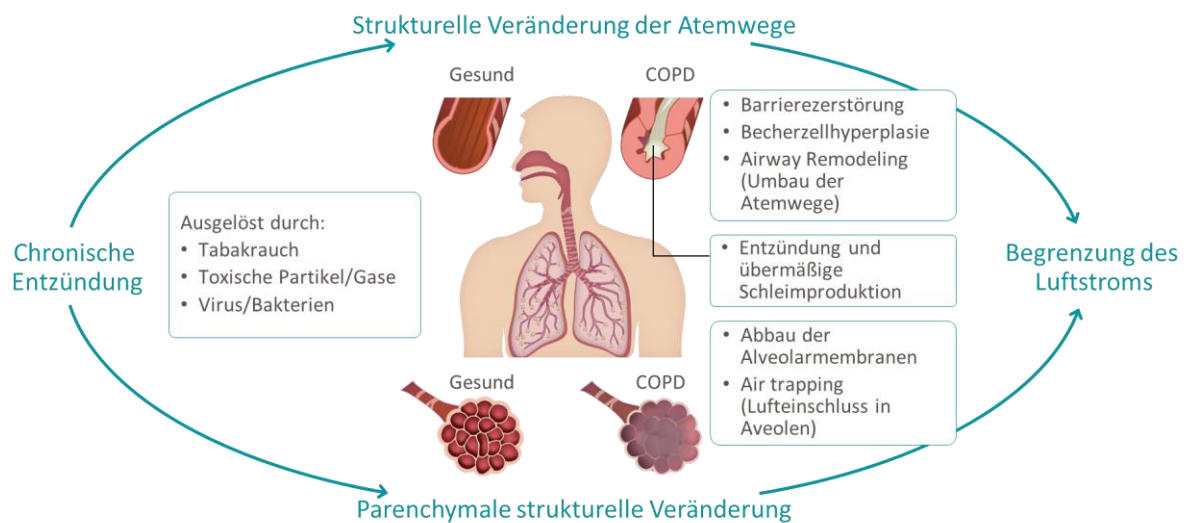


Abbildung 3-1: Histologische Veränderung der COPD

COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Quelle: Eigene Darstellung von Sanofi, modifiziert nach [10, 36, 54]

Die beschriebenen Symptome führen zu erheblichen negativen Auswirkungen auf den Gesundheitszustand, die Lebensqualität und die täglichen Aktivitäten [61]. Aufgrund der Symptome beginnen die Patienten schon früh im Krankheitsverlauf, ihre körperlichen Aktivitäten zu reduzieren und sich sozial zu isolieren, um Symptome wie u. a. Dyspnoe und Husten zu vermeiden [61]. Zusätzlich kann die Schleimbildung in der Nacht ein Gefühl des Erstickens verursachen, wodurch Patienten Panikattacken erleiden können und die Qualität des Schlafes erheblich eingeschränkt wird [27].

Risikofaktoren

Risikofaktoren, die die Entwicklung der COPD begünstigen, können sowohl exogene als auch genuine Faktoren sein. Dabei kommt es beispielsweise aufgrund von schädlichen Stoffen aus der Umwelt und/oder Mutationen zur Schädigung und der typischen Veränderung der normalen Entwicklungs-/Alterungsprozesse der Lunge sowie zum Auslösen der Symptome [36].

Die exogenen Risikofaktoren sind bei Nichtrauchern oft Stoffe aus der Luft, wie z. B. die Verbrennungsprodukte aus Biomasse, berufsbedingter Staub und inhalative Noxen, Feinstaub aufgrund der Luftverschmutzung und der passive inhalative Tabakkonsum [36]. Bei Rauchern hingegen ist der Hauptrisikofaktor der Zigarettenrauch und die darin enthaltenden schädlichen Substanzen, die zur Bildung von u. a. reaktiven Sauerstoffspezies im Lungengewebe beitragen [70]. Zusätzlich sind sowohl für Raucher als auch Nichtraucher eine Atemwegsinfektionen, besonders in der Kindheit, oder eine Infektion mit Tuberkulose relevante Risikofaktoren für die Entwicklung einer COPD [19]. Neben den exogenen Risikofaktoren gibt es verschiedene genetische Veränderungen, die zu einer verminderten Lungenfunktion und einem erhöhten Risiko für COPD führen können. Zu den wichtigsten genetischen Risikofaktoren für COPD, die bisher identifiziert wurden, zählen Mutationen im SERPINA1-Gen, die zu einem α 1-Antitrypsin-Mangel führen [36]. Darüber hinaus können eine bronchiale Hyperreaktivität (Asthma) und Störungen des Lungenwachstums die Entwicklung einer COPD fördern [19].

Ätiologie und Pathogenese

Aufgrund der beschriebenen Risikofaktoren kommt es zur Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies und/oder einer Imbalance von Proteasen/Proteaseninhibitoren am Lungenepithel [2, 10]. Dadurch kann die Verbindung zwischen den Epithelzellen nicht mehr aufrechterhalten werden, woraus eine Durchlässigkeit der Epithelbarriere resultiert. Somit können z. B. gefährliche Stoffe aus der eingeatmeten Luft an die darunterliegende subepitheliale Schicht gelangen. Dies führt zu einer Modulation von verschiedenen Signalwegen, welche an der Differenzierung und Reparatur des Epithelgewebes beteiligt sind. Zusätzlich wird eine proinflammatorische Reaktion ausgelöst, die die bedeutsamste pathophysiologische Veränderung bei der COPD darstellt und einen überwiegenden Teil der Symptome auslöst [2].

Die proinflammatorische Reaktion wird in eine Typ-1/3- und eine Typ-2-Inflammation unterschieden. Die Mehrzahl der Patienten mit COPD weist eine Typ-1/3-Inflammation auf, welche mit einer Aktivierung von Makrophagen und Neutrophilen und einer erhöhten Anzahl von zytotoxischen T-Zellen und Typ-1-T-Helferzellen (Th1) sowie Typ-17-T-Helferzellen (Th17) einhergeht [11]. Im Gegensatz dazu weist die Typ-2-Inflammation eine Aktivierung des Typ-2-T-Helferzellen (Th2)-Signalweges auf [12, 68]. Die Zellen, die an den Inflammationen beteiligt sind, sezernieren unterschiedliche Zytokine und aktivieren damit unterschiedliche Immunzellen. Th1-Zellen schütten vermehrt Interferon- γ , Interleukin (IL)-2 und Tumornekrosefaktor- α sowie Lymphotoxin- α aus, während Th17-Zellen die Zytokine IL-17 und IL-22 freisetzen. Charakteristisch für den Th2-Signalweg ist die Ausschüttung der Typ-2-Zytokine IL-4, IL-5 und IL-13 [68, 77]. Im Gegensatz zur Typ-1/3-Inflammation, die eine Aktivierung von Neutrophilen und Makrophagen auslöst, hat die Typ-2-Inflammation u. a. eine Aktivierung von Eosinophilen zur Folge [31, 68, 77]. Die Beziehung zwischen der Aktivierung von Eosinophilen bei Patienten mit COPD und der Schwere der Erkrankung ist bislang nur unvollständig geklärt. Jedoch wird die Typ-2-Inflammation bei Patienten mit Exazerbationen in der medizinischen Vorgeschichte mit einem höheren Risiko für zukünftige Exazerbationen in Verbindung gebracht [68].

Ausgelöst durch eingedrungene schädliche Stoffe setzen Epithelzellen sogenannte Alarmine wie IL-33 frei. Bei den Alarminen handelt es sich um endogene Moleküle, die nach einer Gewebeerletzung als Gefahrensignal fungieren und den Entzündungsprozess in der Zelle aktivieren können [15]. IL-33 bindet an das *interleukin 1 receptor-like 1-protein*, welches auch ST2-Rezeptor genannt wird und sich u. a. auf der Oberfläche der undifferenzierten Th-Zellen (Th0-Zellen) befindet [28]. Nach der Spezialisierung der Th0-Zellen zu Th2-Zellen sezernieren diese die bereits genannten charakteristischen Typ-2-Zytokine IL-4, IL-13 und IL-5 [89]. Diese Typ-2-Zytokine aktivieren verschiedene Zellen des Immunsystems und führen zu unterschiedlichen pathologischen Veränderungen [31, 77]. Der pathophysiologische Mechanismus der Typ-2-Inflammation ist in Abbildung 3-2 dargestellt.

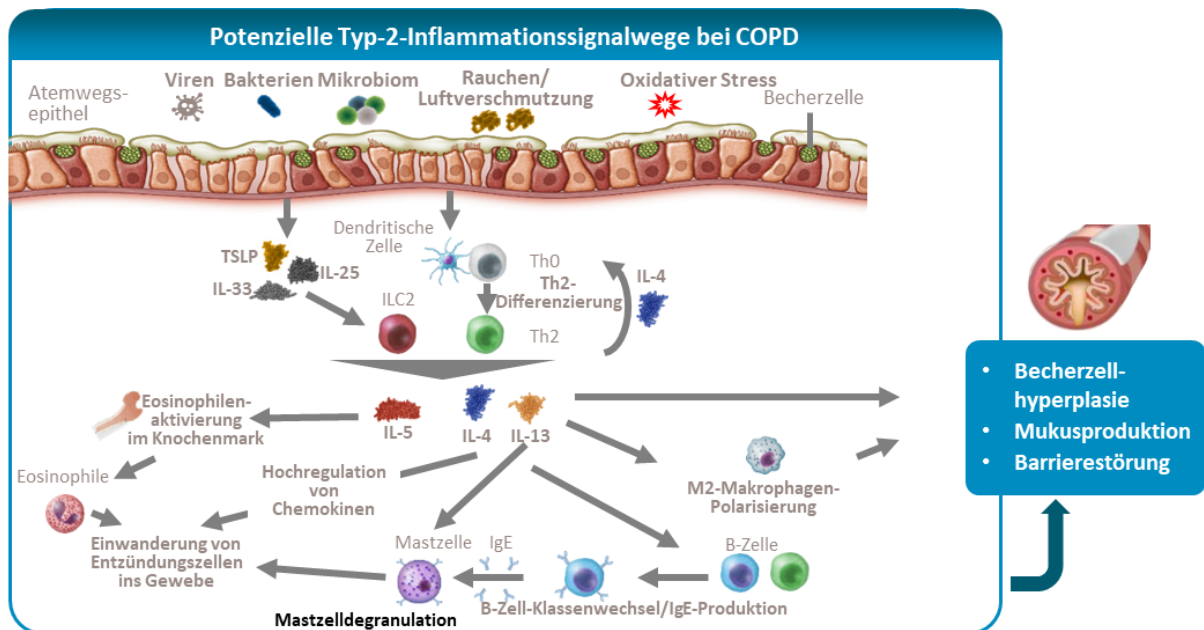


Abbildung 3-2: Molekularer Pathomechanismus der Typ-2-Inflammation bei der COPD

COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; IgE: Immunglobulin E; IL: Interleukin; ILC2: *Type 2 Innate Lymphoid Cell*; Th0: Undifferenzierte T-Helferzelle; Th2: Typ-2-T-Helferzelle; TSLP: *Thymic Stromal Lymphopoietin*

Quelle: Eigene Darstellung von Sanofi

Zu den Haupttreibern der Typ-2-Inflammation und deren pathologischen Veränderung gehören die Typ-2-Zytokine IL-4 und IL-13 [59]. Erhöhte Werte dieser Interleukine konnten bei Patienten mit COPD während einer akuten Exazerbation beobachtet werden [81]. Diese Schlüsselzytokine fördern den Isotypenwechsel von B-Zellen zu Immunglobulin (Ig)E. Dies begünstigt die Degranulation von Basophilen und Mastzellen, was zur anschließenden Freisetzung von entzündungsfördernden Mediatoren sowie zur Störung der epithelialen Barriere und zum Umbau von Gewebe führt [59]. Zusätzlich führen IL-4 und IL-13 zur Aktivierung der M2-Makrophagen [6]. M2-Makrophagen verstärken über entzündungsfördernde Mediatoren die Schleimsekretion und begünstigen die Bildung eines Emphysems. Die Aktivierung der Makrophagen und deren Sezernierung regen Wachstumsfaktoren an, die die Fibroblastenproliferation aktivieren. Dies führt zu einer Fibrose

und Atemwegsobstruktion [6, 54, 55, 86]. IL-4 und IL-13 fördern zusätzlich eine Infiltration von Eosinophilen und Th2-Zellen in das Lungengewebe und führen zu einer vermehrten Bildung von fraktioniertem exhalierendem Stickstoffmonoxid (*Fractional Exhaled Nitric Oxide*, FeNO) [59]. Die aktivierten Mastzellen sowie Basophilen und Eosinophilen schütten als Teil des angeborenen Immunsystems u. a. IL-4 und IL-13 aus, was die Immunreaktion und die Symptome weiter verstärkt [59]. Zusammenfassend kann gezeigt werden, dass die Sekretion von IL-4 und IL-13 die Entzündungen und den Umbau von Gewebe maßgeblich stimuliert. Dies führt zu einer Schleimhypersekretion durch Becherzellen, einer Fibrose, Veränderungen der glatten Muskulatur und einer Hyperreaktivität der Atemwege [59].

Neben IL-4 und IL-13 gehört ebenso IL-5 zu den Typ-2-Zytokinen. Dieses Zytokin hat eine starke überlebensverlängernde-, chemokinetische und aktivierende Wirkung auf Eosinophile, welche bei Patienten mit COPD im Sputum, Bronchialgewebe und Blut bestimmt werden konnten [14, 59]. Eosinophile sezernieren ebenso proinflammatorische Mediatoren und Wachstumsfaktoren, die eine anhaltende Entzündung fördern und zu Exazerbationen beitragen. Außerdem konnte ein möglicher Zusammenhang zwischen erhöhten Eosinophilen im Blut und der Atemwegsobstruktion gezeigt werden [82].

Eine Typ-2-Inflammation, welche durch eine erhöhte Eosinophilenzahl im Blut und/oder Sputum gekennzeichnet ist, kann bei ca. 11,1–37,5 % der Patienten mit COPD vorliegen (siehe Abschnitt 3.2.4) [3, 66]. Die Bestimmung der erhöhten Eosinophilen im Blut unterliegt aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns in den Publikationen einer hohen Heterogenität [3, 24, 40, 62, 63, 66, 83, 87]. Dabei ist die Typ-2-Inflammation mit einem spezifischen klinischen und histopathologischen Endotyp assoziiert [68]. Somit kann die Eosinophilenzahl als ein wichtiger Biomarker für den Verlauf und die Identifikation einer individuellen bestmöglichen Therapie gewertet werden [17, 65, 76].

Verlauf und Prognose

Der Verlauf der COPD ist durch eine progrediente Verschlechterung der Lungenfunktion und eine zunehmende Beeinträchtigung des Befindens gekennzeichnet. Dabei treten initial die charakteristischen Symptome Husten, Sputum und Dyspnoe mit unterschiedlichem Schweregrad zunächst vorübergehend auf. Im weiteren Verlauf äußern sich diese v. a. bei körperlicher Belastung und werden anschließend immer häufiger und schwerwiegender. Im Zuge der weiteren Krankheitsprogression weisen die Betroffenen die belastende Symptomatik auch im Ruhezustand auf [19].

Der Krankheitsverlauf kann u. a. durch das Alter und Geschlecht der Patienten sowie die vorangegangenen Raucherjahre negativ beeinflusst werden, da diese Faktoren das Auftreten von weiteren Komorbiditäten und Exazerbationen und/oder eine verringerte körperliche Konstitution hervorrufen können [19, 47]. Das Auftreten von schweren Exazerbationen und Komorbiditäten im Verlauf der COPD sind besonders hervorzuhebende prognostische Faktoren, weshalb ihr Einfluss nachfolgend detailliert beschrieben wird [80].

Exazerbationen

Akute Exazerbationen der COPD führen zu einer geringeren körperlichen Leistungsfähigkeit, einer geringeren Lebensqualität sowie einer schlechteren Prognose [46]. Außerdem führt bereits die 1. mittelschwere bis schwere Exazerbation zu einem Rückgang der Lungenfunktion [39]. Zusätzlich ist die Exazerbation eine der Hauptursachen für Krankenhauseinweisungen und macht in der Folge zwischen 40 % und 75 % der gesamten COPD-Gesundheitskosten aus [46]. Die Auswirkungen auf die Lungenfunktion und das Sterberisiko aufgrund der akuten Exazerbation wurden im Rahmen von Studien gut untersucht. So kann nach einer akuten Exazerbation bei etwa 25 % der Patienten eine Verschlechterung der Lungenfunktion nachgewiesen werden [67]. Diese kann sich durch eine Zunahme der Dyspnoe, des Hustens, des Sputumvolumens und der Sputumpurulenz äußern [84]. Außerdem nimmt mit jeder neuen schweren Exazerbation die mediane Zeit zwischen aufeinanderfolgenden schweren Exazerbationen ab und das Sterberisiko steigt. In der Studie von Suissa et al. zum langfristigen natürlichen Verlauf der COPD konnte gezeigt werden, dass die mediane Zeit zwischen der 1. und 2. schweren Exazerbation bei 5,4 Jahren liegt. Im Vergleich dazu liegt die mediane Zeit zwischen der 9. und 10. Exazerbation bei < 4 Monaten (siehe Abbildung 3-3A). Außerdem wird in dieser Studie gezeigt, dass das Sterberisiko nach der 10. schweren Exazerbation bis zu 5-mal höher als nach der 1. schweren Exazerbation ist (siehe Abbildung 3-3B). Es konnte des Weiteren dargelegt werden, dass 75 % der Patienten 7,7 Jahre und 96 % 17 Jahre nach dem Auftreten der 1. schweren Exazerbation verstorben sind [80]. Ähnliche Ergebnisse zeigen eine weitere Publikation, welche 5 Jahre nach Auftreten der Exazerbation eine Sterblichkeitsrate von 65 % ausweist [25]. Die Sterblichkeit erreicht in der 1. Woche nach Exazerbationsbedingter Einweisung in ein Krankenhaus ihren Höhepunkt und stabilisiert sich nach 3 Monaten [80].

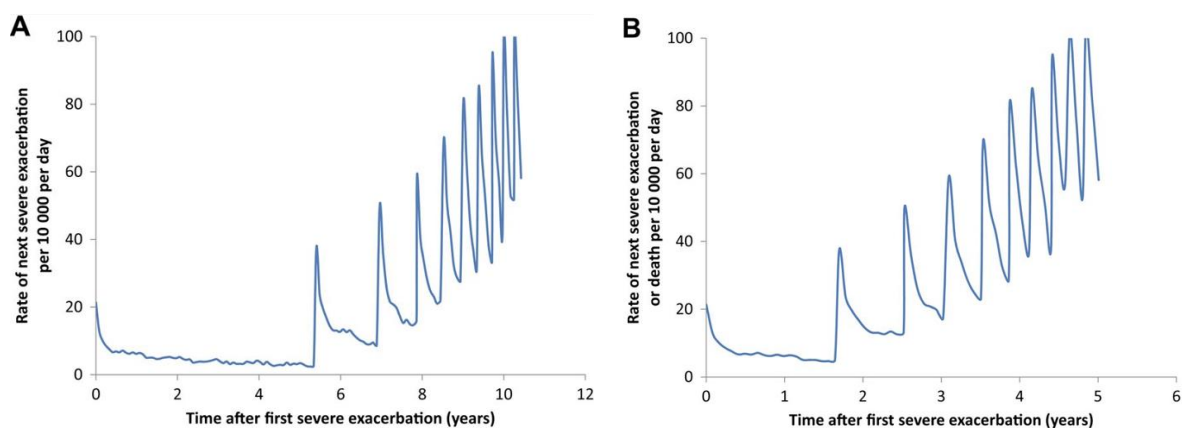


Abbildung 3-3: Darstellung der Zeit bis zum Auftreten der nächsten schweren Exazerbationen (A) und dem Tod (B)

Quelle: [80]

Insgesamt wurde beobachtet, dass u. a. folgende Faktoren einen Einfluss auf das Auftreten von Exazerbationen und somit den Verlauf der COPD haben könnten [47]:

- Alter
- *Body Mass Index*
- Eosinophilenzahl
- Exazerbationen in der Vorgeschichte
- Komorbiditäten
- Krankheitsschwere
- Rauchen
- Temperatur und Luftverschmutzung

Die dargestellten prognostischen Faktoren können Ärzten helfen, Patienten zu identifizieren, die ein hohes Risiko für Exazerbationen haben. Insbesondere die Exazerbationen in der Vorgeschichte konnten als ein wichtiger Faktor für das Auftreten erneuter Exazerbationen identifiziert werden. Da die Exazerbation eine der Hauptursachen für die hohe Krankheitslast von Patienten mit COPD ist, ist eine Vorhersage hinsichtlich des Auftretens essenziell [47].

Komorbiditäten

Die häufigsten Komorbiditäten bei Patienten mit COPD sind kardiovaskuläre Erkrankungen, Tabakabhängigkeit, das metabolische Syndrom, Adipositas, Osteoporose, Depressionen und Angststörungen, Lungenkrebs sowie Lungenentzündung und Muskelschwäche [19, 36]. Diese Begleiterkrankungen treten aufgrund von ähnlichen Risikofaktoren, welche die COPD begünstigen, auf. So sind z. B. das Rauchen oder das Alter ein Risikofaktor für Begleiterkrankungen. Auch die COPD selbst kann als Risikofaktor für das Auftreten von Komorbiditäten angesehen werden [36].

Komorbiditäten, wie andere chronische Erkrankungen, verschlechtern den allgemeinen Gesundheitszustand und die Atemwegsobstruktion. Des Weiteren erhöhen sie die Sterblichkeit und lassen das Risiko von schweren Exazerbationen ansteigen [36]. Bisher wurden die kausalen Zusammenhänge zwischen COPD und Komorbiditäten nur ungenügend untersucht [84]. Jedoch zeigt eine Studie von Celli et al., dass die Mehrheit der beobachteten Patienten mit COPD an Begleiterkrankungen, wie Ateminsuffizienz (61 %), Myokardinfarkt (14 %) und Lungenkrebs (12 %) verstarben [25].

Diagnose und Abgrenzung zu anderen Atemwegserkrankungen

Die Diagnose einer COPD sollte bei jedem Patienten in Betracht gezogen werden, der unter Dyspnoe, chronischem Husten oder Auswurf leidet und/oder in der Anamnese Risikofaktoren für die Krankheit aufweist [19, 36, 84]. Jedoch können diesen Symptomen auch andere Atemwegserkrankungen, wie z. B. verschiedene Erkrankungen mit Bronchialobstruktion, mit chronischem Husten, mit Atemnot und insbesondere Asthma bronchiale zugrunde liegen. Um

eine gesicherte Diagnose der COPD zu erhalten, wird von der NVL ein strukturiertes diagnostisches Vorgehen bei Patienten mit COPD empfohlen. Dazu zählen neben der sorgfältigen Anamnese eine körperliche Untersuchung, eine Expositionsanamnese sowie die Durchführung eines bildgebenden Verfahrens des Thorax und einer Lungenfunktionsdiagnostik (siehe Abbildung 3-4) [19].

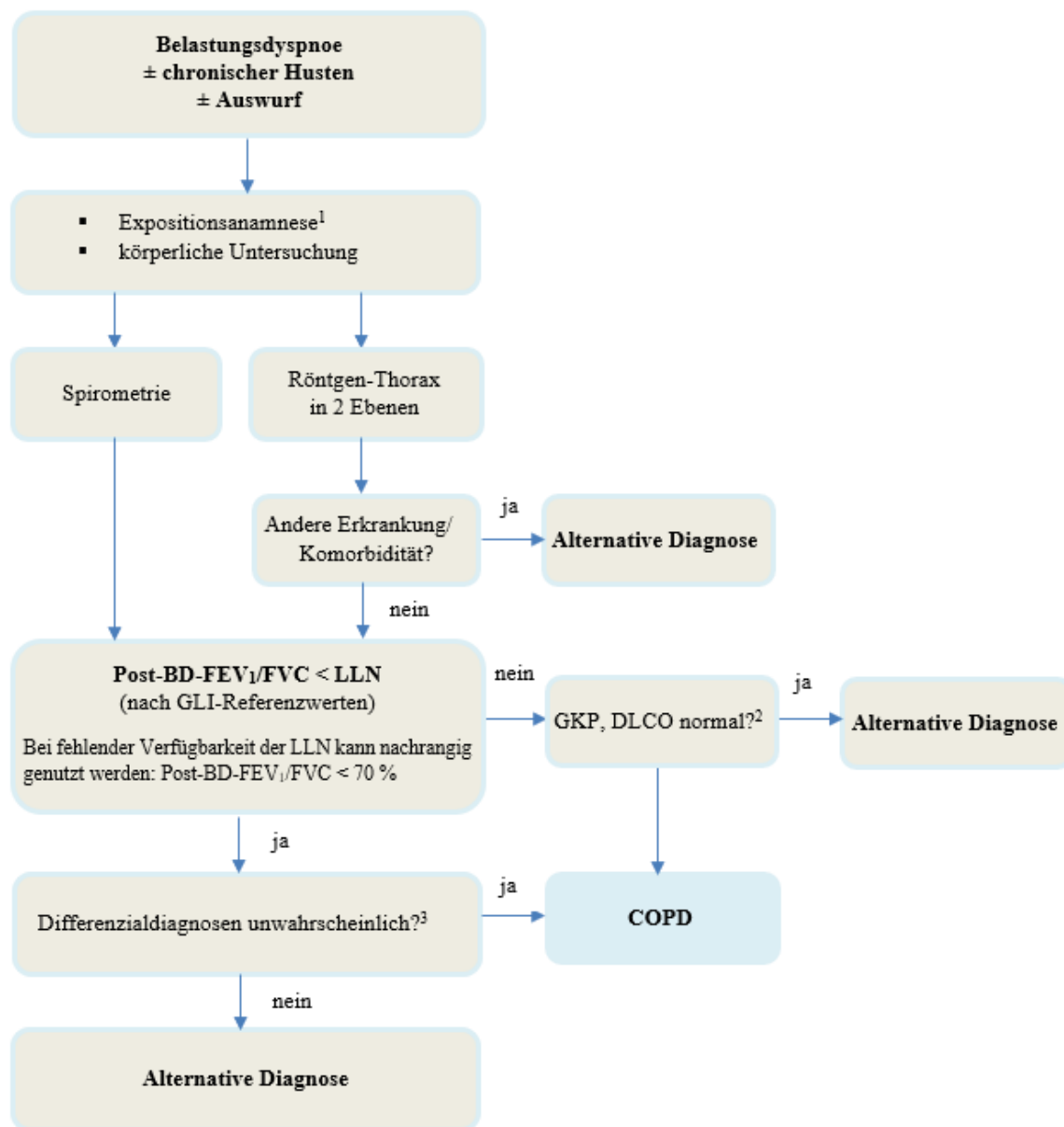


Abbildung 3-4: Diagnostischer Algorithmus zur Identifikation der COPD

1: z. B. Tabakanamnese, berufliche Anamnese

2: Es ist unwahrscheinlich, aber grundsätzlich möglich, dass in Spirometrie und GKP unauffällige Befunde erhoben werden, sich in der DLCO-Messung aber ein deutlich verminderter Wert ergibt. Das kann einerseits durch ein Emphysem bedingt sein, andererseits z. B. auch durch interstitielle Lungenerkrankungen, eine kardiale Grunderkrankung oder eine pulmonale Hypertonie. Eine restriktive Lungenerkrankung ist bei normalem Tiffeneau-Index und erniedrigter TLC in der GKP bzw. auch erniedrigter DLCO differenzialdiagnostisch in Betracht zu ziehen.

3: Bei diagnostischen Diskrepanzen, Diskrepanzen zwischen Lungenfunktion und Beschwerden oder nach klinischem Eindruck inadäquatem Therapieansprechen eignet sich die hochauflösende/dünnschichtige Computertomographie für die weiterführende Diagnostik.

COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; DLCO: Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid; FEV₁/FVC: Relative Einsekundenkapazität (Tiffeneau-Index); GKP: Ganzkörperplethysmografie; GLI: *Global Lung Initiative*; LLN: *Lower Limit of Normal*; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; TLC: Totale Lungenkapazität

Quelle: Eigene Darstellung von Sanofi, modifiziert nach [19]

In dem beschriebenen Algorithmus wird bei Patienten mit Belastungsdyspnoe, chronischem Husten und/oder Auswurf als erstes eine Expositionsanamnese und eine körperliche Untersuchung empfohlen. Diese umfassen die Beurteilung der Hauptsymptome, die Angaben über Erkrankungen in der Familiengeschichte sowie die Erfassung von Risikofaktoren und deren Exposition und Komorbiditäten [19, 84].

Anschließend wird empfohlen, sowohl eine Messung der Lungenfunktion (Spirometrie) als auch ein bildgebendes Verfahren durchzuführen. Die bildgebenden Verfahren umfassen dabei die Durchführung von Röntgenaufnahmen- und ggf. einer Computertomografie des Thorax. Dadurch können strukturelle Veränderung der Atemwege, bedeutsame Komorbiditäten, wie z. B. ein Lungenkarzinom und die Ausprägung eines Lungenemphysems erkannt werden [84]. Durch die Spirometrie kann das FEV₁ und die forcierte Vitalkapazität (*Forced Vital Capacity*, FVC) bestimmt werden. Das FEV₁ ist zur Bestimmung des Schweregrades und des Therapieansatzes entscheidend. Dieser Wert beschreibt das Volumen, welches innerhalb der 1. Sekunde rasch unter größter Anstrengung ausgeatmet werden kann. Auch die FVC, welche das Lungenvolumen, das nach maximaler Einatmung mit maximaler Geschwindigkeit ausgeatmet werden kann, beschreibt, wird zur Diagnostik der COPD herangezogen [84].

Können in der Spirometrie und in der bildgebenden Diagnostik Veränderungen der Atemwege charakterisiert und diese nicht auf Komorbiditäten und andere Erkrankungen zurückgeführt werden, sollen das FEV₁ und die FVC nach Verabreichung von Bronchodilatoren bestimmt werden und der Quotient daraus gebildet werden, um die COPD zu bestätigen. Dieser Wert wird als relative Einsekundenkapazität (FEV₁/FVC-Wert) bezeichnet und beschreibt damit den Anteil der gesamten maximalen Ausatemluft, welche in einer Sekunde ausgeatmet werden kann. Ist dieser kleiner als die untere Normgrenze (*Lower Limit of Normal*, LLN) nach *Global Lung Initiative* (GLI)-Referenzwerten nach der Verabreichung von Bronchodilatation, ist dies ein klares Anzeichen für das Vorliegen einer COPD [19, 36]. Zusammenfassend gilt die Verdachtsdiagnose der COPD aus der Anamnese als gesichert, wenn der FEV₁/FVC-Wert kleiner als die untere Normgrenze nach GLI ist [33].

Differenzialdiagnostisch sind die Veränderungen im FEV₁/FVC-Wert ein wichtiger Indikator, um andere Atemwegserkrankungen auszuschließen. Eine Reversibilität der Atemwegsobstruktion nach Verabreichung von Bronchodilatation ist ein definierendes Merkmal des Asthma bronchiale, welche eine der wichtigsten Differenzialdiagnosen der COPD ist. Dabei ist das Ausmaß der Reversibilität gegenüber der COPD in der Regel größer. Jedoch ist eine eindeutige Differenzierung durch den FEV₁/FVC-Wert schwierig. Es gilt: „*Je größer die Reversibilität, umso wahrscheinlicher ist die Diagnose Asthma bronchiale*“. Deshalb kann der FEV₁/FVC-Wert nicht als eindeutiger alleiniger Parameter zur Stellung der Diagnose COPD herangezogen werden [19, 84]. Die Durchführung eines Reversibilitätstests wird dementsprechend zur Klärung von Differenzialdiagnosen empfohlen [19].

Zusätzlich können auch weitere Parameter in der Spirometrie untersucht werden, die u. a. eine Abschätzung des Verlaufs zulassen. So kann die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid bestimmt sowie eine Ganzkörperplethysmografie und eine Blutgasanalyse durchgeführt werden [84]. Zusätzlich zur Abschätzung des Verlaufs können diese Parameter auch zur Diagnose

herangezogen werden. Trotz eines normalen FEV₁/FVC-Wertes kann durch einen auffälligen Befund in den hier aufgeführten Untersuchungen die Diagnose der COPD bestätigt werden.

Weiterführend können im diagnostischen Algorithmus eine Laboruntersuchung, eine Sputumdiagnostik, ein Elektrokardiogramm und eine Echokardiografie durchgeführt werden, um eine bestmögliche Therapie für die Patienten mit COPD abzuleiten und weitere Differenzialdiagnosen auszuschließen [84]. Aus der Bestimmung des Differenzialblutbildes kann sich eine therapeutische Konsequenz ergeben. Am wichtigsten ist dabei die Bestimmung der Eosinophilen, da dies ein wichtiger Marker für den Verlauf der Erkrankung und für die Wirksamkeit bei der Verabreichung von ICS ist [19, 36]. Zusätzlich ist die Bestimmung der Elektrolyte und der Nierenfunktion sowie bei häufig exazerbierenden Patienten die Bestimmung der Immunglobuline und des C-reaktiven Proteins im Serum sinnvoll. Bei Patienten unter 45 Jahren sollte das Vorliegen eines Alpha-1-Protease-Inhibitor-Mangels untersucht werden [84]. Führt eine akute Exazerbation zu einer Klinikeinweisung sollte eine Sputumdiagnostik in Betracht gezogen werden. Diese kann Hinweise auf eine bakterielle Infektion der oberen und unteren Atemwege liefern [84]. Um eventuelle kardiovaskuläre Erkrankungen auszuschließen und den Einfluss der COPD auf das Herz-Kreislaufsystem zu prüfen, sollte zusätzlich ein Elektrokardiogramm und eine Echokardiografie durchgeführt werden [84].

Schweregradeinteilung der COPD

Für die COPD gibt es im deutschen Versorgungskontext 2 aktuelle Leitlinien, die für die Schweregradeinteilung herangezogen werden können. Zum einen beschäftigt sich die GOLD-Leitlinie international mit der COPD und wird jährlich aktualisiert [36]. Zum anderen gibt es eine nationale Empfehlung zur Behandlung der COPD, die NVL, die von der Bundesärztekammer (BÄK), der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) gemeinsam herausgegeben wurde [19]. Bei der Erstellung der NVL wurden die im Jahr 2021 aktuellen internationalen Leitlinien, insbesondere die GOLD-Leitlinien von 2018 und 2020, berücksichtigt [18].

Die Empfehlungen zu medikamentösen Therapieoptionen berücksichtigen in beiden Leitlinien die Ausprägung der COPD-Erkrankung. Jedoch gibt es bei der Einteilung der Schweregrade Unterschiede. Im Gegensatz zur NVL konzentriert sich die GOLD-Leitlinie bei der Einteilung auf das Ausmaß der Atemwegsobstruktion und der aktuellen Symptome sowie die Schwere und Anzahl der Exazerbationen [36]. Obwohl die NVL die GOLD-Leitlinie berücksichtigt, bezieht sie sich bei der Schweregradeinteilung lediglich auf das Ausmaß der aktuellen Symptome und die aufgetretenen Exazerbationen [18, 19]. Zusätzlich zur NVL existiert in Deutschland die S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem. Diese wurde im Jahr 2018, also vor der Herausgabe der neuesten NVL, veröffentlicht und kann somit als veraltet und nicht relevant für die Schweregradeinteilung angesehen werden [84].

Internationale GOLD-Leitlinie

In der GOLD-Leitlinie wird der Schweregrad der Atemwegsobstruktion anhand des Einstufungssystems der Spirometrie in die GOLD-Stadien 1–4 eingeteilt (siehe Tabelle 3-1). Dabei entspricht der Grad 1 einer nicht signifikanten Abnahme des FEV₁-Wertes (FEV₁ ≥ 80 % vom Soll). Grad 2 kennzeichnet eine Atemwegsobstruktion mit einer mittelschweren FEV₁-Verminderung (50 % ≤ FEV₁ < 80 % vom Soll) und bei Schweregrad 3 ist eine stärkere Verminderung des FEV₁-Wertes zu verzeichnen (30 % ≤ FEV₁ < 50 % vom Soll). Bei Schweregrad 4 weisen die Patienten eine erhebliche Reduktion des FEV₁-Wertes (FEV₁ < 30 % vom Soll) auf [36].

Tabelle 3-1: Schweregradeinteilung der COPD aufgrund der Atemwegsobstruktion nach GOLD-Leitlinie

Stadium	Schweregrad	FEV ₁
GOLD 1	leicht	FEV ₁ ≥ 80 % vom Soll
GOLD 2	mittelschwer	50 % ≤ FEV ₁ < 80 % vom Soll
GOLD 3	schwer	30 % ≤ FEV ₁ < 50 % vom Soll
GOLD 4	sehr schwer	FEV ₁ < 30 % vom Soll

FEV₁: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*
 Quelle: Eigene Darstellung von Sanofi, modifiziert nach [36]

Gemäß GOLD-Leitlinie können die Schweregrade der COPD, zusätzlich zur Einteilung anhand der Atemwegsobstruktion, auch aufgrund der Symptomlast und der Exazerbationen in der Vorgeschichte abgebildet werden (siehe Abbildung 3-5) [36]. Bei diesem sog. „ABE-Schema“ wird die Symptomlast der Patienten anhand 2 validierter Fragebögen, dem (*Modified*) *Medical Research Council* (mMRC) und dem *COPD Assessment Test* (CAT™) ermittelt. Der mMRC ist eine Skala, welche die Dyspnoe kategorisiert. Der CAT™ ermittelt, welchen Einfluss die COPD-Symptome auf den Alltag der Patienten haben. Weist der Patient keine oder eine mittelschwere Exazerbation auf, die nicht zu einer Hospitalisierung führt, und erreicht er durch den mMRC-Fragebogen die Stufen 0 oder 1 mit einem gleichzeitigen CAT™-Score < 10, wird diesem der Schweregrad „A“ zugeordnet. Bei gleicher Exazerbationslage und höherer Symptomlast wird er dem Schweregrad „B“ zugeordnet. Die Einteilung in die weiteren Schweregrade basiert hauptsächlich auf den aufgetretenen Exazerbationen. Dabei wird der Patient, bei dem ≥ 2 mittelschwere Exazerbationen oder ≥ 1 schwere Exazerbation mit stationärem Klinikaufenthalt im Jahr in der Vorgeschichte auftrat(en), unabhängig von der Symptomlast für den höchsten Schweregrad „E“ klassifiziert. Patienten bei denen 0–1 mittelschwere Exazerbation(en) im Jahr auftrat(en), die nicht zu einem Krankenhausaufenthalt führten, werden je nach Symptomlast den Schweregraden „A“ oder „B“ zugeordnet [36].

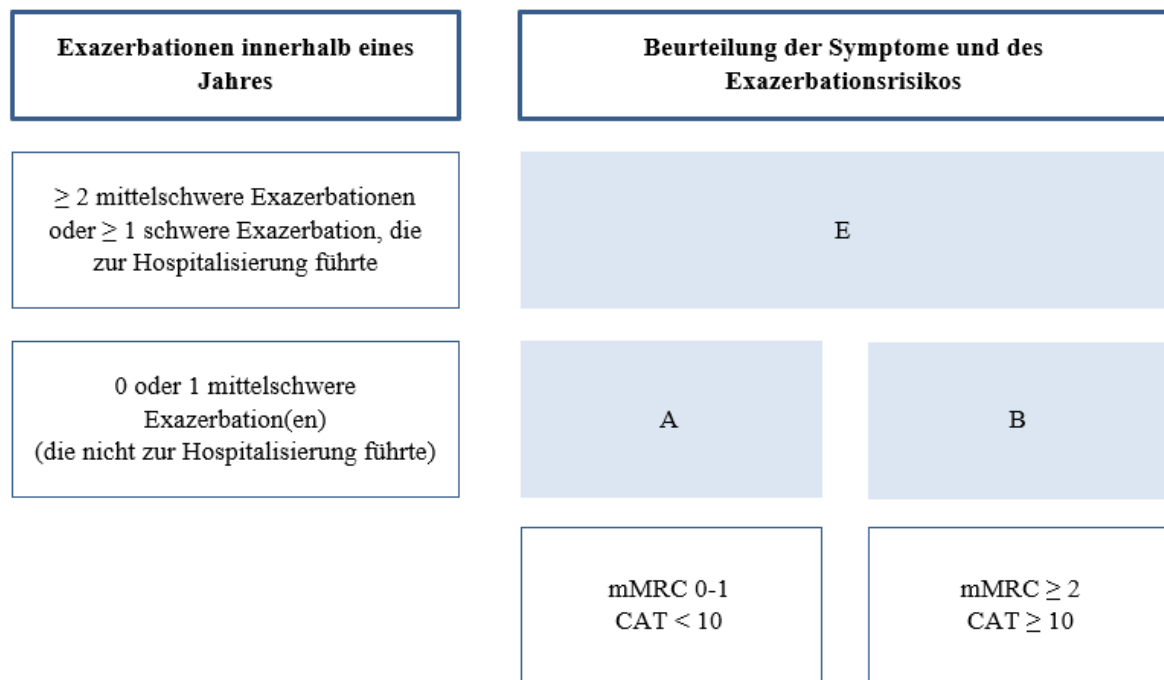


Abbildung 3-5: Schweregradeinteilung der COPD aufgrund der Symptome und Exazerbationen nach GOLD-Leitlinie

CAT: COPD Assessment Test; mMRC: (Modified) Medical Research Council

Quelle: Eigene Darstellung von Sanofi, modifiziert nach [36]

Das Heranziehen der unterschiedlichen Schweregradeinteilungen wirkt sich auf die empfohlene pharmakologische Therapie aus. Dabei wird zwischen initialer und nachfolgender Therapie unterschieden. Bei der initialen Therapie wird das ABE-Schema herangezogen. Bei den Empfehlungen zur nachfolgenden Therapie werden die Empfehlungen zwischen der Ausprägung der Dyspnoe und der aufgetretenen Exazerbation unterschieden [36].

Die akute Exazerbation der COPD stellt ein wichtiges Ereignis für die Patienten dar, da dies einen negativen Einfluss auf die körperliche Leistungsfähigkeit, die Lungenfunktion, die Lebensqualität sowie die Mortalität hat [46]. Um das Ausmaß des Einflusses der akuten Exazerbationen zu bestimmen, ist die Klassifikation der Schwere der akuten Exazerbation wichtig. Die akute Exazerbation wird gemäß GOLD-Leitlinie anhand der Behandlung der Exazerbation in die Schweregrade leicht, mittelschwer und schwer kategorisiert. Dabei zeichnet sich die leichte Exazerbation durch die Gabe von kurzwirksamen Bronchodilatoren zur Behandlung der Exazerbation aus. Die Exazerbation wird als mittelschwer klassifiziert, wenn die Patienten bei einer akuten Exazerbation mit kurzwirksamen Bronchodilatoren und oralen Corticosteroiden und/oder Antibiotika behandelt wurden. Eine schwere Exazerbation liegt vor, wenn der Patient aufgrund einer akuten Exazerbation ins Krankenhaus eingeliefert werden musste oder die Notaufnahme aufsuchte. Die schwere Exazerbation kann auch mit einem akuten Atemversagen verbunden sein [36].

NVL

In der deutschen NVL werden Empfehlungen zur Therapie der COPD anhand der Intensität der Hauptsymptome und der aufgetretenen Exazerbation unterschieden [19]. Die Intensität der Hauptsymptome (siehe Tabelle 3-2) kann in der Versorgungspraxis anhand eines Erhebungsinstruments, welches durch die BÄK, KBV und AWMF erstellt wurde, bestimmt werden. Dieses ist, im Gegensatz zu den Fragebögen aus der GOLD-Leitlinie, nicht validiert. Das Instrument berücksichtigt die Ausprägung der Atemnot, des Hustens und des Auswurfes. Bei einer leichten COPD leidet der Patient an einer geringgradigen Atemnot unter Belastung und meist nur morgens an Husten und Auswurf. Die mittelgradige COPD tritt ein, wenn der Patient unter einer Atemnot unter Belastung leidet und mehrfach am Tag Husten sowie Auswurf aufweist. Eine schwergradige COPD ist durch Atemnot in Ruhe und ständigen, mehrfach am Tag auftretenden Husten und Auswurf charakterisiert [19].

Tabelle 3-2: Beurteilung der Intensität der Hauptsymptome der COPD nach NVL

	Beurteilung der Schwere (qualitativ)¹		
	leicht	mittelgradig	schwergradig
Atemnot	geringgradig unter Belastung: Keine Pause nach ≥ 3 Stockwerken	unter Belastung: Pause nach > 1 bis < 3 Stockwerken	in Ruhe; bei geringster Belastung: Pause nach ≤ 1 Stockwerk
Husten Norm: < 2 Hustenstöße/Stunde	überwiegend nur morgens	mehrfach am Tage	ständig (am Tage), auch in der Nacht
Auswurf	nur morgens; keine Beschwerden am Tage oder in der Nacht	mehrfach täglich	ständig verschleimt, Abhusten stark erschwert
1: Einordnung des Symptoms, das am schwersten ausgeprägt ist, auch wenn 2 andere Hauptsymptome minderschwer abschneiden Quelle: Eigene Darstellung von Sanofi, modifiziert nach [19]			

Neben der Intensität der Hauptsymptome teilt die NVL die aufgetretenen Exazerbationen in 4 Schweregrade ein (siehe Tabelle 3-3). Im leichten Stadium profitieren die Patienten noch von kurzwirksamen Bronchodilatoren, welche sie sich selbst verabreichen. Bei der mittelschweren Exazerbation erfolgt eine Behandlung darüber hinaus mit Corticosteroiden und/oder einem Antibiotikum. Ab der schweren Exazerbation muss die Behandlung des Patienten intensiviert und ggf. stationär fortgesetzt werden. Eine sehr schwere Exazerbation tritt auf, wenn eine Behandlung des Patienten auf einer Intensivstation oder einer *Intermediate Care Unit* erforderlich ist [19].

Tabelle 3-3: Einteilung des Schweregrades der Exazerbation nach NVL

Schweregrad der Exazerbation	Definition
Leichte Exazerbationen	Werden nur mit zusätzlichen Gaben von kurzwirksamen Bronchodilatoren von Patienten selbst behandelt und oft dem Behandelnden nicht berichtet.
Mittelschwere Exazerbation	Der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin verordnet darüber hinaus ein systemisches Corticosteroid und/oder ein Antibiotikum.
Schwere Exazerbation	Eine intensivierete, ggf. stationäre Behandlung erfolgt. ¹
Sehr schwere Exazerbation	Ereignisse, bei denen eine intensivierete Therapie auf einer Intensivstation oder eine <i>Intermediate Care Unit</i> als erforderlich angesehen wird.
1: Diese Klassifikation wird auch in pharmakologischen Studien angewendet. Es wird dabei in Kauf genommen, dass die Hospitalisationsrate in den europäischen Ländern um das 10-fache variiert [84]. Quelle: Eigene Darstellung von Sanofi, modifiziert nach [19]	

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers umfasst erwachsene 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.

Art und Größe der Zielpopulation werden in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 hergeleitet.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Krankheitslast

Die COPD ist eine fortschreitende und bislang nicht heilbare Lungenkrankheit die mit einer chronisch obstruktiven Bronchitis und/oder einem Lungenemphysem einhergeht. Sie äußert sich durch anhaltende Atemwegssymptome in unterschiedlichen Schweregraden, welche initial auch nur vorübergehend auftreten können, sich dann jedoch progredient verschlechtern. Im Verlauf weisen die Betroffenen die belastende Symptomatik nicht nur bei körperlicher Belastung, sondern auch im Ruhezustand auf [19].

Die im Abschnitt 3.2.1 beschriebenen charakteristischen Symptome der COPD beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten erheblich. Dies ist u. a. darauf zurückzuführen, dass sie ihre körperliche Aktivität schon früh im Krankheitsverlauf einschränken, vermeintlich alltägliche Aufgaben und Situationen zur Herausforderung werden und somit auch die Eigenständigkeit

mit fortschreitender Erkrankung zunehmend verloren geht. Im Speziellen beeinflusst der chronische Husten u. a. die Fähigkeit, Gespräche zu führen und verleitet andere Menschen dazu, ihre Hilfe anzubieten. Dies bringt die Patienten meist noch mehr in Verlegenheit [61]. Beispielsweise befürchten die Betroffenen auch Hustenanfälle während des Autofahrens zu erleiden, was zu einer Einschränkung des Fahrens oder einer Abhängigkeit von Anderen führt [27]. Deshalb vermeiden Patienten mit COPD häufig soziale Interaktionen und die Ausübung von Freizeitaktivitäten [27, 61]. Zusätzlich benötigen sie zum Abhusten des Schleimes Pausen bei der Ausübung der alltäglichen Aufgaben [61]. Weiterhin fällt es den Patienten und ihren Angehörigen schwer, die täglichen Aufgaben zu erledigen, da sie aufgrund der deutlich verminderten Qualität des Schlafes und der daraus resultierenden Müdigkeit ein geringes Energieniveau am Tag aufweisen [27]. Da die Symptome der COPD häufig am Vormittag am schwersten auftreten, weisen die Patienten zudem hohe Fehlzeiten am Arbeitsplatz auf [61].

Neben der Einschränkung der Lebensqualität leiden die Patienten unter einer hohen psychischen Belastung. In einer Online-Umfrage berichteten Patienten, dass sie sich schuldig und verurteilt fühlten, da sie (und andere) den Eindruck hatten, sie hätten die Krankheit durch das Rauchen selbst verursacht und durch das Weiterräumen auch selbst aufrechterhalten. Dies verstärkt die psychische Belastung der Patienten [27]. Außerdem kann die soziale Isolation bei einigen Patienten Angstzustände und Depressionen hervorrufen oder verstärken. Psychische Erkrankungen wie z. B. Angstzustände und Depressionen gelten als wichtige Komorbiditäten bei Patienten mit COPD und haben negative Auswirkungen auf die Sterblichkeit, die Exazerbationsraten, die Dauer des Krankenhausaufenthalts und die Lebensqualität [61].

Im Zuge der progredienten Verschlechterung der Symptome treten im Verlauf der COPD auch häufiger Exazerbationen auf [36]. Diese schwerwiegenden Ereignisse bedeuten eine weitere Verschlechterung des ohnehin schon eingeschränkten Gesundheitszustandes des Patienten und ein Fortschreiten der Erkrankung [10, 52]. Patienten mit COPD berichten im Zusammenhang mit Exazerbationen von Energielosigkeit, Depressionen und Angstzuständen [46]. Dies kann, wie im Abschnitt 3.2.1 dargelegt, starke negative Auswirkung auf die Lebensqualität haben – Auch das Risiko für weitere Exazerbationen erhöht sich [19, 67, 80]. Beispielsweise führt meist schon eine mittelschwere Exazerbation zu einer stationären Aufnahme des Patienten [19]. Erschwerend kommt hinzu, dass ungefähr 2–19 % der hospitalisierten Patienten mit COPD mit akuter Exazerbation auf die Intensivstation verlegt werden müssen [67]. Im Gegensatz zur mittelschweren Exazerbation führt die schwere Exazerbation zu einer Abnahme der medianen Zeit zwischen aufeinanderfolgenden schweren Exazerbationen sowie zur Erhöhung der Sterblichkeit der Patienten [80]. Aufgrund der beschriebenen Auswirkungen der akuten Exazerbation stellt diese eine große psychische Belastung für den Patienten und ein wichtiges prognostisches Kriterium der Erkrankung dar [33].

Aufgrund der Unheilbarkeit der Erkrankung, dem unvorhersehbaren, progredienten Verlauf und den im Verlauf immer schwerwiegender und öfter auftretenden Symptomen ist die Lebensqualität der Patienten mit COPD stark eingeschränkt. Die Patienten sind durch die chronische Erkrankung von einer dauerhaften Therapie abhängig, die jedoch zu einem Auftreten von Nebenwirkungen führen kann. Dies führt nicht nur zu einer weiteren Minderung

der Lebensqualität, sondern auch zu erheblichen psychischen Belastungen. Deshalb sollte die Belastung durch eine Therapie so gering wie möglich sein. Geringe Nebenwirkungen, ein einfaches Einnahmeschema und eine anwenderfreundliche Art der Applikation sind hierbei wichtige Faktoren [19].

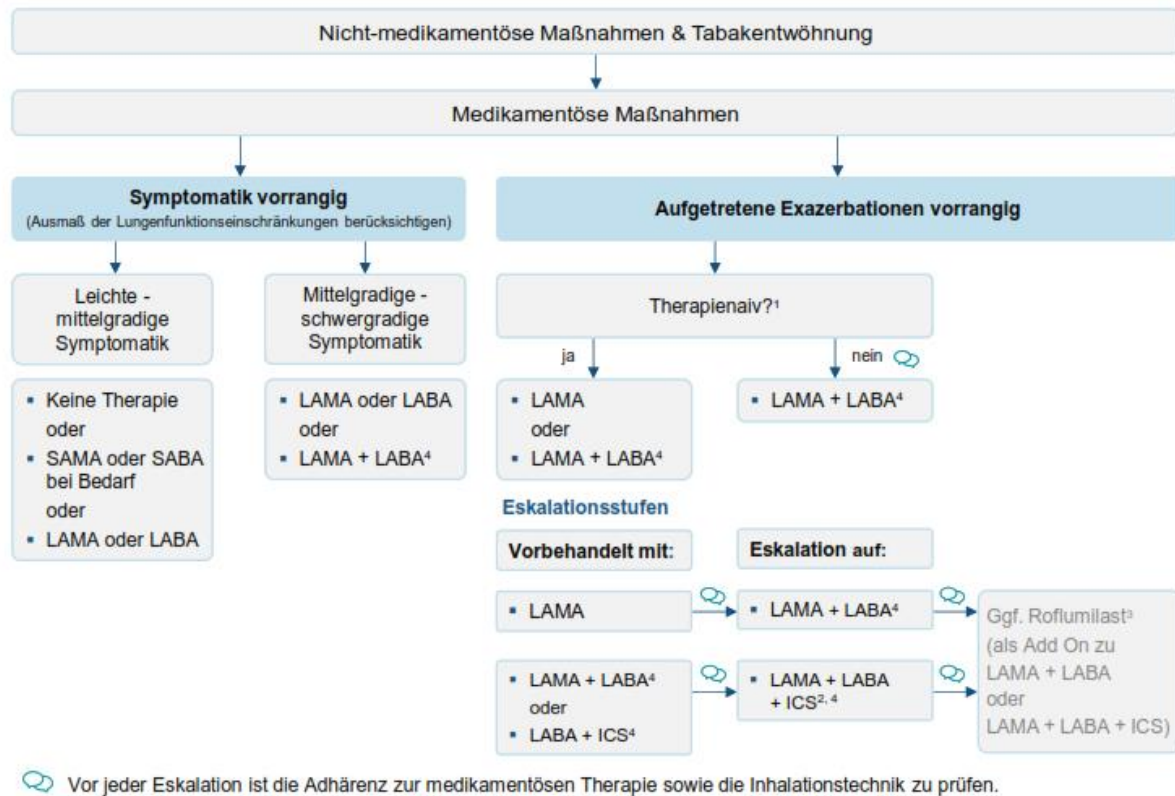
Bisherige Behandlungsmöglichkeiten

Therapeutische Grundprinzipien

Da es sich bei der COPD um eine nicht heilbare Erkrankung handelt, konzentriert sich das Behandlungsziel auf die Vermeidung oder Reduktion der akuten und chronischen Krankheitsbeeinträchtigungen, insbesondere der Rate der Exazerbationen. Außerdem soll langfristig die Aufrechterhaltung der Lebensqualität sowie der körperlichen und sozialen Aktivität im Alltag sichergestellt und das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamt werden. Diese Ziele sollten gemeinsam mit dem Patienten auf Basis der individuellen Risikoabschätzung und der allgemeinen Therapieziele festgelegt werden [33]. Die Behandlungsoptionen sind im Rahmen der NVL [19] und der GOLD-Leitlinie [36] dargestellt und werden im nachfolgenden Abschnitt zusammengefasst. Generell sind die Empfehlungen der deutschen Leitlinie an die Empfehlungen der internationalen Leitlinie adaptiert und damit weitgehend kongruent [18].

Aufgrund der derzeitig verfügbaren Behandlungsoptionen kann nur durch eine symptomorientierte Therapie versucht werden, das Therapieziel der COPD zu erfüllen. Die Therapie umfasst dabei sowohl die Behandlung der intensiven Beschwerden während der akuten Exazerbation als auch die Behandlung chronisch auftretender Symptome [19]. Die Behandlung der Symptome zielt insbesondere darauf ab, den Spannungszustand der Bronchialmuskulatur durch Bronchodilatoren zu senken, was zu einer Erweiterung der Bronchien führt. Dies bedingt eine Abnahme des Atemwegswiderstandes bzw. eine Zunahme des FEV₁. Zusätzlich besteht die Option, die Immunreaktion durch ICS zu unterdrücken und damit die Beschwerden zu mildern [84]. Dabei kann bei der Behandlung der COPD-Symptomatik zwischen Bedarfstherapeutika (Medikamente, die z. B. bei Dyspnoe eingenommen werden) und medikamentösen Langzeittherapien (Medikamente, die regelmäßig eingenommen werden) unterschieden werden [19].

Bei der Therapie der COPD wird aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung auf eine gute Verträglichkeit geachtet, damit die Behandlungsziele im Rahmen einer kontinuierlichen Anwendung erreicht werden können. Dabei können sowohl nicht-medikamentöse Maßnahmen als auch symptomatische medikamentöse Behandlungen zum Einsatz kommen. Da die Krankheitsaktivität und somit die Beschwerden variieren können, sollte je nach individuellem Krankheitsverlauf eine Anpassung der Therapie erfolgen (siehe Abbildung 3-6) [19, 36].



¹ Bei bereits mit der Kombination LABA/ICS vorbehandelten Patient*innen ist die Überprüfung der Indikation für eine ICS-Gabe zu prüfen.

² Die Kombination LABA/LABA/ICS kann bei höheren Eosinophilenwerten zum Einsatz kommen. Vor Eskalation ist generell die Indikation für ein ICS zu prüfen.

³ Die Gabe von Roflumilast ist bei Patient*innen mit COPD möglich, die trotz Therapie wiederholt exazerbieren, dem „chronische Bronchitis“-Phänotyp zuzuordnen sind und eine FEV₁ < 50% haben. Roflumilast kann hierbei als Add On sowohl zusätzlich zu der Kombination LABA/LAMA als auch zu LAMA/LABA/ICS gegeben werden.

⁴ Wenn Patient*innen mit COPD über einen längeren Zeitraum beschwerdearm oder beschwerdefrei sind; sie von einer Eskalation nicht profitieren oder unerwünschte Nebenwirkungen auftreten, ist die Möglichkeit der Deeskalation medikamentöser Therapiemaßnahmen unter engmaschiger Kontrolle zu prüfen.

Abbildung 3-6: Algorithmus zur Behandlung der COPD

COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV₁: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; LABA: Langwirksamer Beta-2-Agonist; LAMA: Langwirksamer Muskarin antagonist; SABA: Kurzwirksamer Beta-2-Agonist; SAMA: Kurzwirksamer Muskarin antagonist

Quelle: [19]

Nicht-medikamentöse Therapieoptionen

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Beschwerden ist die Ausschöpfung der nicht-medikamentösen Therapiemaßnahmen zunächst ausreichend. Dazu zählen insbesondere die Tabakentwöhnung, Krankengymnastik mit dem Schwerpunkt Atemtherapie, Trainingsmaßnahmen und strukturierte Schulungs- und Behandlungsprogramme. Nicht-medikamentöse Therapien sollen gemäß NVL insgesamt an die individuellen Voraussetzungen der Patienten optimal angepasst werden sowie die wichtigsten Aspekte wie Multimorbidität angemessen berücksichtigen [19].

Während des alleinigen Einsatzes nicht-medikamentöser Maßnahmen ist ständig zu prüfen, inwieweit diese die aufgetretenen Beschwerden weiterhin wirksam lindern können. Ist eine Symptomlinderung aufgrund der Progression der Erkrankung nicht mehr möglich oder sind bei den Patienten in der Vorgeschichte bereits schwere Exazerbationen aufgetreten, ist eine

medikamentöse Therapie unabdingbar. Diese kann supportiv durch die dargestellten nicht-medikamentösen Therapieoptionen individuell und bedarfsmäßig unterstützt werden [19].

Medikamentöse Therapieoptionen

Die Langzeittherapie der stabilen COPD umfasst regelhaft sowohl medikamentöse als auch nicht-medikamentöse Therapieverfahren. Diese ist durch eine schrittweise Steigerung der medikamentösen Therapiemaßnahmen in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung gekennzeichnet. Diese stufenweise Eskalation der medikamentösen Therapieoption orientiert sich zum einen an der vorliegenden Symptomatik und zum anderen an der Schwere und Häufigkeit bereits erfolgter Exazerbationen und berücksichtigt die Vorbehandlung der Patienten. Dabei stehen zur Behandlung der COPD grundsätzlich kurz- und langwirksame Bronchodilatoren der Wirkstoffklassen der Muskarinantagonisten und der selektiven Beta-2-Agonisten zur Verfügung. Zusätzlich können noch ICS verabreicht werden. Vor jeder Therapieeskalation soll die Inhalationstechnik, die korrekte Anwendung des Inhalators und die Therapieadhärenz geprüft werden [19].

Bei nicht vorbehandelten Patienten ohne aufgetretene Exazerbation, die aufgrund ihrer Symptomatik nicht mehr für eine nicht-medikamentöse Behandlung infrage kommen, werden, in Abhängigkeit von den vorliegenden Beschwerden, kurz- und/oder langwirksame Bronchodilatoren empfohlen. Bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Symptomatik und keiner aufgetretenen Exazerbation wird eine ausschließlich bedarfsorientierte Therapie mit kurzwirksamen Bronchodilatoren, den kurzwirksamen selektiven Beta-2-Agonisten (*Short-acting Beta2-Agonist*, SABA) oder kurzwirksamen Muskarinantagonisten (*Short-acting Muscarinic Antagonist*, SAMA) empfohlen. Im Gegensatz dazu kann bei nicht-vorbehandelten Patienten mit COPD ohne Exazerbationen und einer ausgeprägten Symptomatik eine regelmäßige Anwendung von langwirksamen Bronchodilatoren indiziert sein, welche die LABA und LAMA umfassen. Auch eine Anwendung der Bronchodilatoren als Kombinationstherapie ist bei schwergradiger Symptomatik von Beginn an eine mögliche Option. Tritt bei therapie-naiven Patienten eine Exazerbation auf, wird eine dauerhafte Therapie mit LAMA oder eine Kombinationstherapie aus LAMA und LABA empfohlen [19].

Bei Patienten, bei denen trotz optimalem Therapiemanagement und ausreichender Therapietreue unter der anfänglichen Therapie eine Exazerbation auftritt, ist eine weitere Therapieeskalation vorgesehen. Eine Eskalation auf die Kombinationstherapie mit beiden langwirksamen Bronchodilatoren wird bei Patienten, die eine Vortherapie mit LAMA aufweisen, empfohlen. Erleiden die Patienten auch unter einer Kombinationstherapie mit LAMA + LABA weitere Exazerbationen, kann bei entsprechender Eosinophilenzahl (≥ 300 Zellen/ μl) auf eine Dreifach-Therapie unter Hinzunahme von ICS eskaliert werden, sofern keine Kontraindikation gegen ICS vorliegt. Bei einer Zweifach-Therapie mit LABA + ICS wird beim Auftreten weiterer Exazerbationen die zusätzliche Gabe von LAMA empfohlen [19].

Patienten im Anwendungsgebiet von Dupilumab haben gemäß NVL bereits alle Therapiestufen des Behandlungsalgorithmus durchlaufen und zeigen unter einer Dreifach-Therapie bzw.

Zweifach-Therapie, wenn ICS nicht angebracht sind, eine unzureichend kontrollierte und progrediente Erkrankung. Bei diesen Patienten ist die maximale Therapieeskalationsstufe mit einem LAMA + LABA und ICS angezeigt, welche die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet im Einklang mit den Leitlinienempfehlungen als medikamentöse Langzeittherapie anwenden. Tritt nachfolgend zur Zweifach- oder Dreifach-Therapie eine Exazerbation auf, sind keine weiteren Eskalationsschritte und auch keine Therapiealternativen empfohlen. Es besteht die regulatorische Möglichkeit, Roflumilast als *Add-on*-Therapie einzusetzen. Diese Option ist allerdings beschränkt auf Patienten mit schwerer COPD mit einem $FEV_1 < 50\%$ vom Soll, ausgeprägter chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen (≥ 2 pro Jahr) und sollte 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 erwogen werden [19, 33]. Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung sollte dabei auf eine gute Verträglichkeit geachtet werden, damit eine kontinuierliche Anwendung erreicht werden kann [19, 36].

Da für die Mehrheit der Patienten im Anwendungsgebiet kein wirksamer etablierter Therapiestandard empfohlen werden kann, setzen die Patienten ihre etablierte medikamentöse Langzeittherapie in Form einer symptomatischen Dauertherapie fort und können diese ggf. durch eine Bedarfsmedikation ergänzen, um Symptome zu lindern und die Lebensqualität zu erhalten.

Limitationen der bisherigen Therapieoptionen

Bronchodilatoren

Um die Symptome der COPD zu mindern und die Lungenfunktion zu erhöhen, stellen inhalative Bronchodilatoren, zu welchen die effektiven Wirkstoffklassen LAMA und LABA gehören, die Basis der medikamentösen Therapie dar. Dabei hängt die Wahl der Wirkstoffklasse vom individuellen Ansprechen des Patienten und den Nebenwirkungen ab. Jedoch ist in den nationalen Leitlinien keine explizite Empfehlung für den Einsatz von Bronchodilatoren bei Patienten mit einer erhöhten Eosinophilenzahl vorzufinden, da es keine Studien gibt, die dies untersucht. Somit ist die Evidenz für diese Therapieeskalation für Patienten im Anwendungsgebiet als gering anzusehen [19].

Zudem greifen Bronchodilatoren aufgrund ihres Wirkmechanismus nicht in die Typ-2-Inflammation und die damit einhergehenden erhöhten Eosinophilen im Blut ein. Bronchodilatoren senken den Spannungszustand der Bronchialmuskulatur und erweitern die Bronchien, was zu einer Abnahme des Atemwegwiderstandes bzw. einer Zunahme des FEV_1 und somit zu einer Verringerung der Symptome führt [84]. Dabei vernachlässigen sie jedoch die Komponenten der Typ-2-Inflammation, da sie die Aktivierung von Eosinophilen, die maßgeblich eine anhaltende Entzündung fördern, und deren Infiltration ins Lungengewebe nicht unterbinden können [82].

Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden Patienten, für die Corticosteroide nicht angebracht sind und die nicht für die Gabe vom Roflumilast geeignet sind, auch beim Auftreten weiterer

mittelschwerer und schwerer Exazerbationen mit einer Kombination aus LAMA und LABA behandelt [19]. Daraus resultierend leiden Patienten ohne eine adäquate Therapieoption nicht nur unter Nebenwirkungen, sondern auch weiterhin unter den Symptomen der COPD, einer Einschränkung der Lebensqualität sowie Ängsten und Depressionen aufgrund der chronischen Erkrankung [61].

ICS

Im Gegensatz zu Bronchodilatoren haben ICS einen Effekt auf die pulmonale und systemische Inflammation der COPD. Dabei unterdrücken ICS eine Vielzahl an Genen, die an der Entzündungsreaktion in den Epithelzellen der Atemwege beteiligt sind. Dies resultiert auch in einer Abnahme der Eosinophilen im Sputum [9]. Jedoch ist die Gabe von ICS mit deutlichen Nebenwirkungen, insbesondere Veränderungen des Mikrobioms der Atemwege, ein erhöhtes Risiko für Hautblutungen, Blutergüsse, heisere Stimme und Lungenentzündungen, verbunden. Zusätzlich zu den Nebenwirkungen kann die Gabe von ICS zu Resistenzen führen, die einer kontinuierlichen Anwendung entgegenstehen [36]. Deshalb ist eine zielgerichtete Therapie für Patienten mit Typ-2-Inflammation und den damit einhergehenden erhöhten Eosinophilen im Blut unabdingbar.

Neben dem Auftreten von Nebenwirkungen konnte in Studien gezeigt werden, dass die Wirksamkeit von ICS in Kombination mit LAMA und LABA in der hier vorliegenden Patientenpopulation unzureichend ist, um Exazerbationen weitestgehend vorzubeugen, auch wenn die Wirksamkeit höher ist als bei Patienten ohne erhöhte Eosinophilenzahl [19, 36]. Die Patienten weisen somit, trotz einer medikamentösen Therapie, welche mit Nebenwirkungen verbunden ist, Exazerbationen auf. Eine Studie zeigt, dass ca. 50 % der Patienten unter einer Dreifach-Therapie aus LAMA, LABA und ICS weiterhin mittelschwere bis schwere Exazerbation aufweisen [41]. Dies geht mit einer gesteigerten Mortalitätsrate einher [80].

Patienten, die eine Dreifach-Therapie erhielten, nicht für die Gabe von Roflumilast geeignet sind und weiterhin Exazerbationen aufweisen, steht keine weitere adäquate Therapieoption zur Verfügung [19]. Dies führt meist zu einer Verschlechterung der Symptome und Lebensqualität sowie zu einer enormen psychischen Belastung der Patienten [61].

Roflumilast

Wie im Abschnitt zu den bisherigen Behandlungsmöglichkeiten beschrieben, stellt Roflumilast zwar für eine Teilpopulation eine regulatorische Behandlungsoption dar, die Evidenzqualität wird allerdings als gering eingeschätzt, sodass die Anwendung nur in begründeten Fällen in Erwägung gezogen werden kann [19]. Zudem weisen die Studiendaten auf erhebliche Nebenwirkungen hin [23, 49]. In den Zulassungsstudien brach ein größerer Anteil der Patienten unter Roflumilast die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab als unter Placebo (14 % vs. 11 %) [23]. Auch in nachfolgenden Studien lag der Anteil der Studienabbrecher aufgrund von Nebenwirkungen unter Roflumilast höher als unter Placebo (11,3 % vs. 5,6 %) [57]. Dies kann auch mit Daten aus der Versorgungsrealität bestätigt werden, welche zeigen, dass Patienten die Anwendung aufgrund der erheblichen Nebenwirkungen abbrachen [26, 50]. Gewichtsverlust unter Roflumilast war eine der Hauptnebenwirkungen in den

Zulassungsstudien [23, 49]. Da Untergewicht bei fortgeschrittener COPD nicht selten vorkommt („pulmonale Kachexie“) und einen prognostisch ungünstigen Faktor darstellt [16], sollten sich Patienten mit dieser Konstellation nach derzeitigem Kenntnisstand regelmäßigen Gewichtskontrollen unterziehen und im Fall eines unerklärlichen und klinisch bedeutsamen Gewichtsverlustes die Therapie mit Roflumilast beenden [7, 45]. Zudem wurden die Lebensqualität stark einschränkende Nebenwirkungen, z. B. gastrointestinale Beschwerden wie Durchfall und Übelkeit sowie Appetitlosigkeit, Schlafstörungen und Kopfschmerzen berichtet [49]. Des Weiteren ist die Behandlung mit Roflumilast mit einem erhöhten Risiko von psychiatrischen Störungen, wie Schlafstörungen, Angstzuständen, Nervosität und Depressionen verbunden [7]. In klinischen Studien zeigte sich, dass in Abhängigkeit von der Dosis bis zu zwei Drittel der Patienten die Behandlung mit Roflumilast im 1. Jahr aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen abbrechen [50, 64, 69]. Versorgungsdaten aus Deutschland zeigen darüber hinaus, dass nur ein geringer Teil der Patienten, für die eine Behandlung mit Roflumilast theoretisch möglich wäre, diese auch erhalten. In der Auswertung von 2.281 Patienten der nationalen COPD-Kohorte COSYCONET (*COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network*) zeigten 786 Patienten unter der Dreifach-Therapie weiterhin Exazerbationen in dem früheren üblichen GOLD-Stadium D. Lediglich 16,5–19,4 % dieser Patienten, die regulatorisch für Roflumilast geeignet waren, nahmen diesen Wirkstoff auch tatsächlich ein [38]. Zusätzlich zeigt sich im Rahmen einer aktuellen Analyse von Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), dass über 69 % dieser Patienten nach durchschnittlich 142 Tagen die Behandlung abbrechen [5]. Dies bestätigt, dass Roflumilast nur für einen sehr kleinen Teil der Patienten eine medikamentöse Langzeittherapie darstellt.

Dupilumab adressiert den ungedeckten therapeutischen Bedarf von Erwachsenen mit COPD

Für Patienten in der Zielpopulation von Dupilumab, d. h. Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichneter 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 diesen Wirkstoff vorliegt [19, 36]. 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 [33], die Evidenzqualität wird allerdings als gering eingeschätzt [19]. 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 Therapieanpassung um einen wirksamen Antikörper, der IL-4 und IL-13 als Haupttreiber der Typ-2-Inflammation direkt adressiert.

Dupilumab ist ein rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG4-Antikörper, der die Signalwege von IL-4 und IL-13 hemmt, indem es die alpha-Untereinheit des IL-4-Rezeptors (IL-4R α) blockiert. Bei IL-4 und IL-13 handelt es sich um nahverwandte Zytokine, die zu den Typ-2-Zytokinen zählen, aber insgesamt von einer Vielzahl an Zellen sezerniert werden [32]. Diese Zytokine sind wichtige Treiber der Typ-2-Inflammation, die u. a. mit der Aktivierung und Infiltration von Eosinophilen in das Lungengewebe sowie der Aktivierung von Mastzellen verbunden sind und verschiedene entzündliche immunologische Erkrankungen auslösen können. Sie spielen also eine maßgebliche Rolle bei der Gruppe der Patienten mit COPD mit Typ-2-Inflammation, welche durch eine Eosinophilenzahl ≥ 300 Zellen/ μ l im Blut charakterisiert werden kann [53, 59]. Den IL-4-Signalweg hemmt Dupilumab über den Typ-I-Rezeptor (IL-4R α/γ c) und sowohl den IL-4- als auch den IL-13-Signalweg über den Typ-II-Rezeptor (IL-4R α /IL-13R α 1). Damit reguliert Dupilumab den Prozess der Typ-2-Inflammation, die bei einer Reihe von immunologischen Erkrankungen, darunter der atopischen Dermatitis, schwerem Asthma, chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (*Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps*, CRSwNP), eosinophiler Ösophagitis (*Eosinophilic Esophagitis*, EoE) und möglicherweise anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen eine zentrale Rolle spielt [43].

Die wichtigsten Therapieziele bei der Behandlung der COPD sind die Senkung des Sterberisikos und Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit COPD. Diese sollten durch die Vermeidung von Exazerbationen und die Verbesserung der Symptome, insbesondere der Dyspnoe, erreicht werden. Bisher gibt es jedoch keine Studie mit der spezifischen Patientengruppe im Anwendungsgebiet von Dupilumab, in der die in den Leitlinien empfohlenen Therapien des Behandlungsalgorithmus ausreichend untersucht wurden [19, 36]. Es wird davon ausgegangen, dass Eosinophile zusammen mit Basophilen und Mastzellen an wichtigen pathologischen Prozessen, wie der Fibrose und dem Umbau des Lungengewebes sowie der Störung der Epithelbarrierefunktion und Erhöhung der Schleimproduktion, beteiligt sind [8, 59]. 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 andere Entzündungszellen wie Mastzellen und Basophile hervorrufen. Neben der klinischen Verbesserung der COPD sollte bei der Behandlung auf eine gute Verträglichkeit und damit einhergehend eine möglichst kontinuierliche Anwendung der Behandlung geachtet werden. Dies ist bei den bisherigen Therapieoptionen, insbesondere bei ICS und Roflumilast, nur eingeschränkt möglich. So zeigte sich in den Zulassungsstudien für Roflumilast, dass 14 %

der Patienten die Behandlung mit diesem Wirkstoff aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen. Im Gegensatz dazu brachen im Placebo-Arm nur 11 % der Patienten die Behandlung ab [23]. Auch in nachfolgenden Studien lag der Anteil der Studienabbrecher aufgrund von Nebenwirkungen unter Roflumilast höher als unter Placebo (11,3 % vs. 5,6 %) [57].

Aufgrund der Daten aus der IPD-Meta-Analyse der Phase-III-Studien BOREAS und NOTUS (siehe Modul 4), die die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab gegenüber Placebo in Kombination mit der etablierten medikamentösen Langzeittherapie mit LABA + LAMA ± ICS untersuchen, kann davon ausgegangen werden, dass Dupilumab ein gutes Verträglichkeitsprofil aufweist. Dies geht v. a. aus der deutlichen Verbesserung von schwerwiegenden krankheits-spezifischen Symptomen, die unter Dupilumab erreicht wird, hervor. Hierbei zeigt sich eine statistisch signifikante 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 der Reduktion 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 unterstützen die Überlegenheit von Dupilumab gegenüber der zVT.

Des Weiteren zeigen sich in der Studie BOREAS bei den Anteilen der Patienten mit einer Verbesserung des *Evaluating Respiratory Symptoms* (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 (*St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ)-Gesamt-Score). 45,7 % der Patienten im Dupilumab-Arm erreichten 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.

Insgesamt 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 und mit einer sehr guten Verträglichkeit einhergehen, somit eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder

geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Quellen zur Prävalenz und Inzidenz der COPD

Um geeignete Quellen zur Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz der COPD zu identifizieren, wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt (siehe Abschnitt 3.2.6). Die Prävalenz der COPD unterliegt aufgrund der divergierenden Herleitungen in den identifizierten Publikationen großen Schwankungen. Zur Schätzung der Inzidenz konnten keine Publikationen identifiziert werden. Insgesamt lässt die Literatur somit keine belastbaren Rückschlüsse auf die Inzidenz und Prävalenz von Erwachsenen mit COPD in Deutschland zu. Um dennoch die epidemiologischen Kennzahlen valide bestimmen zu können, werden diese durch eine Analyse von GKV-Routinedaten dargestellt.

Im folgenden Abschnitt 3.2.3 werden zunächst die identifizierten Quellen beschrieben. Anhand der relevanten Publikationen werden anschließend Angaben zur Prävalenz der COPD bei der erwachsenen Bevölkerung insgesamt gemacht. Außerdem werden die Ergebnisse der durchgeführten Analyse von GKV-Routinedaten dargestellt. Die Prognose zur Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz in den kommenden 5 Jahren wird für die COPD bei Erwachsenen auf Grundlage der Analyse der GKV-Routinedaten getroffen, wie im vorherigen Abschnitt erläutert. Anschließend wird in Abschnitt 3.2.4 die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Dupilumab entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet anhand der Prävalenz der COPD, welche durch die Analyse der GKV-Routinedaten bestimmt wurde, hergeleitet.

Publizierte Kennzahlen zur Epidemiologie der COPD

Prävalenz der COPD bei Erwachsenen in Deutschland

Zur Prävalenz der COPD wurden Übersichtsarbeiten und Einzelstudien identifiziert, die im Folgenden kurz beschrieben werden. Daraus ergeben sich für Deutschland mehrere publizierte Kennzahlen (siehe Tabelle 3-4). Diese sind jedoch, u. a. aufgrund unterschiedlicher zugrundeliegender *International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, German Modification (ICD-10-GM)-Codes*, mit großen Unsicherheiten behaftet.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020

Das Arbeitspapier des IQWiG basiert auf der Nutzung der anonymisierten Daten des Wissenschafts-Data-Warehouse (WDWH), welche die BARMER auf Antrag von Wissenschaftlern zur Verfügung stellt. Die Datenbank beinhaltet Daten von ca. 8,6 Millionen Versicherten dieses Kassenverbands. Dies entspricht knapp 12,3 % aller Versicherten der GKV. In die Auswertung wurden alle Patienten, die zwischen 2015 und 2017 mit den ICD-10-GM-Code der Diagnosegruppe J44.- (Sonstige chronisch obstruktive Lungenerkrankung) und deren entsprechenden Untergruppen J44.0-, J44.1-, J44.8- und J44.9- codiert wurden, eingeschlossen. Das primäre Ziel des Generalauftrags durch das IQWiG war die Prüfung der

Validität der Bestimmung der GKV-Zielpopulation in den Jahren 2015, 2016, 2017 in der Indikation COPD bei Erwachsenen mit unterschiedlichen Schweregraden für die Nutzenbewertung. Dabei konnte für das Bezugsjahr 2017 eine Prävalenz von **4,13 %** für erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit COPD in der GKV-Population bestimmt werden (siehe Tabelle 3-4) [48].

Akmatov et al. 2020

In der nicht-interventionellen Querschnittsstudie von Akmatov et al. wurde die Prävalenz des *Asthma-COPD Overlap Syndroms* bestimmt. Hierfür wurde auch die Prävalenz der COPD in Deutschland durch eine Auswertung der gestellten Diagnosen von Vertragsärzten aller 17 Kassenärztlichen Vereinigungen im Jahr 2017 dargestellt. Der Datensatz umfasst erwachsene Patienten ab dem 40. Lebensjahr, die eine gesicherte COPD-Diagnose gemäß ICD-10-GM erhielten und der Diagnosegruppe J44.- zugeordnet wurden. Die Studienpopulation umfasst ca. 86 % der deutschen Gesamtbevölkerung und knapp 99 % der gesamten GKV-Population. Für das Bezugsjahr 2017 konnte eine Prävalenz von **4,99 %** für alle Erwachsenen (≥ 40 Jahre), die in der GKV versichert sind, bestimmt werden (siehe Tabelle 3-4) [4].

Gillissen et al. 2023

Die Deutsche Lungenstiftung e. V. und die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. veröffentlichten gemeinsam 2023 das „*Weißbuch Lunge*“ und stellen darin u. a. Daten zu epidemiologischen und ökonomischen Aspekten von verschiedenen chronischen Erkrankungen dar. Grundlage für die Bestimmung der 1-Jahres-Diagnoseprävalenz der COPD sind die Daten des WDWH der BARMER. Diese Auswertung beinhaltet erwachsene Patienten mit der ICD-10-GM Diagnose J44.-. In dem veröffentlichten „*Weißbuch Lunge*“ wurde für das Bezugsjahr 2019 eine Prävalenz von **4,48 %** für Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit einer COPD-Erkrankung in Deutschland dargestellt (siehe Tabelle 3-4) [35].

Marshall et al. 2022

Bei der nicht-interventionellen Studie von Marshall et al. wurden epidemiologische Kennzahlen aus der *Global Burden of Disease* (GBD)-Datenbank für die Mitgliedstaaten der Europäischen Union und das Vereinigte Königreich dargestellt. Die GBD-Datenbank ist eine umfangreiche, öffentlich zugängliche Datenbank, die Datensätze aus 127 Ländern beinhaltet. Sie beinhaltet Daten aus systematischen Übersichtsarbeiten, Umfragen, Krankheitsregistern, Krankenhausverwaltungsdaten, gemeldeten Diagnosen sowie stationäre und ambulante Daten. Zur Bestimmung der altersstandardisierten Prävalenzraten in der Indikation COPD wurden Umfragedaten, welche eine Spirometriemessung beinhaltet, und eine Meta-Analyse von Adeloje et al. [1] verwendet. In der Umfrage wurde die Diagnose der COPD anhand der Ergebnisse der Spirometrie nach der Gabe von Bronchodilatoren gemäß GOLD-Leitlinie ($FEV_1/FVC \leq 0,7$) gestellt. Die Meta-Analyse beinhaltet Patienten mit den ICD-10-GM Diagnosen J41.-, J42.-, J43.-, J44.- und J47.-. Die Autoren geben für das Bezugsjahr 2019 eine Prävalenz von **3,21–3,69 %** für Erwachsene in Deutschland an (siehe Tabelle 3-4) [56].

Heidemann et al. 2021

In der Studie „*Gesundheit in Deutschland aktuell*“, die zwischen April 2019 und September 2020 durchgeführt wurde und ein wesentliches Standbein des kontinuierlichen Gesundheitsmonitorings am Robert Koch-Institut ist, wurde die Prävalenz von Erwachsenen mit COPD anhand des *European Health Interview Surveys* dargestellt. Dabei mussten die Befragten angeben, ob sie in den letzten 12 Monaten an einer Erkrankung aus einer im Fragebogen nachgeschalteten Liste erkrankt sind. Für die Bezugsjahre 2019–2020 ergab sich für Erwachsene (≥ 18 Jahre) eine Prävalenz von **6,10 %** in Deutschland (siehe Tabelle 3-4) [44].

Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) 2023

Die dargestellte Prävalenz wurde auf Grundlage der bundesweiten pseudonymisierten, krankenkassenübergreifenden vertragsärztlichen Abrechnungsdaten der Jahre 2015–2021 bestimmt. Zusätzlich wurde die Prävalenz für das Beobachtungsjahr 2021 berichtet. In dieser Auswertung wurden Patienten als prävalente Fälle erfasst, die in mindestens 2 Quartalen im jeweiligen Jahr der Beobachtung eine mit dem Zusatzkennzeichen „gesichert“ codierte ICD-10-GM Diagnose J44.- aufwiesen. Die Prävalenz der COPD bei Erwachsenen (≥ 18 Jahre) in der GKV im Jahr 2021 betrug gemäß Zi **3,74 %** (siehe Tabelle 3-4) [88].

Wissenschaftliches Institut der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) (WiDO) 2023

Diese Auswertung von Routinedaten der AOK schließt Erwachsene ein, welche ≥ 40 Jahre alt sind und die ICD-10-GM Diagnosen J43.- sowie J44.- im Jahr 2021 aufwiesen. Dabei wurden alle Patienten mit entsprechender dokumentierter stationärer Hauptdiagnose berücksichtigt. Im ambulanten Setting mussten die Patienten das „*mindestens 2 Quartale*“ (M2Q)-Kriterium erfüllen oder eine Arzneimittelverordnung über Medikamente zur Behandlung der COPD vorweisen. Dabei wurden die Medikamente der Wirkstoffklassen Betasympathomimetika und Muskarinantagonisten sowie Xanthine oder Roflumilast als pharmakologische Therapie zur Behandlung der COPD gewertet. Das WiDO konnte für das Bezugsjahr 2021 eine Prävalenz der COPD von **6,89 %** für alle Erwachsenen (≥ 40 Jahre) in Deutschland bestimmen (siehe Tabelle 3-4) [34].

Unter Berücksichtigung der Datenlage zur Prävalenz der COPD in Deutschland und der Heterogenität der verfügbaren Studien, wird insgesamt eine Prävalenz von 3,21–6,89 % angenommen.

Tabelle 3-4: Übersicht publizierter Kennzahlen zur Prävalenz der COPD in Deutschland

Quelle	Datenbasis	Bezugszeitraum	Studienpopulation	Prävalenz in %
IQWiG 2020 [48]	Routinedaten (Deutschland) ^a	2017	Erwachsene (≥ 18 Jahre) der GKV-Population	4,13
Akmatov et al. 2020 [4]	Routinedaten (Deutschland) ^b	2017	Erwachsene (≥ 40 Jahre) der GKV-Population	4,99
Gillissen et al. 2023 [35]	Routinedaten (Deutschland) ^c	2019	Erwachsene (≥ 18 Jahre)	4,48
Marshall et al. 2022 [56]	Befragungsdaten und Meta-Analyse ^c (Deutschland)	2019	Erwachsene ^e	3,21–3,69
Heidmann et al. 2021 [44]	Befragungsdaten mittels EHIS-Fragebogen ^d (Deutschland)	01.04.2019–30.09.2020	Erwachsene (≥ 18 Jahre)	6,10
Zi in Deutschland 2023 [88]	Routinedaten (Deutschland) ^c	2021	Erwachsene der GKV-Population (≥ 18 Jahre)	3,74
WiDO 2023 [34]	Routinedaten (Deutschland) ^c	2021	Erwachsene (≥ 40 Jahre)	6,89

a: In der Datenbank des WDWH konnten für das Jahr 2017 Datensätze von 7.660.636 durchgängig versicherten Erwachsenen ≥ 18 Jahren identifiziert werden. Als Basis für die Hochrechnungen ergab sich hieraus eine Anzahl von 62.961.759 GKV-versicherten Erwachsenen in Deutschland. Davon wiesen 2.603.207 die Diagnose COPD auf.

b: Von 40.477.745 Versicherten, die während des Beobachtungszeitraums im Rahmen der Datenbank erfasst waren, wiesen 2.021.600 Erwachsene über 40 Jahre die Diagnose COPD auf.

c: Es wurden keine Angaben zur Grundgesamtheit dargestellt.

d: Von 22.708 Befragten gaben 6,1 % an, in den letzten 12 Monaten an COPD erkrankt zu sein. Um Abweichungen der Stichprobe von der Bevölkerungsstruktur zu korrigieren, wurde die Auswertung mit einem Gewichtungsfaktor korrigiert.

e: In der vorliegenden Publikation wurde das Alter der Population nur für die Befragungsdaten angegeben. Dieses lag bei ≥ 30 Jahren.

COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EHIS: *European Health Interview Survey*; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10-GM: *International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, German Modification*; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; WDWH: Wissenschafts-Data-Warehouse; WiDO: Wissenschaftliches Institut der Allgemeinen Ortskrankenkasse; Zi: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung

Fazit zur publizierten Prävalenz der COPD bei Erwachsenen in Deutschland

Es konnten insgesamt 7 spezifische Quellen zur Prävalenz der COPD bei Erwachsenen in Deutschland bestimmt werden. Basierend auf diesen kann für Deutschland eine Prävalenz der COPD bei Erwachsenen von 3,21–6,89 % ermittelt werden.

Die verfügbare Literatur zur Prävalenz der COPD ist aufgrund der unterschiedlichen Bezugszeiträume, Auswertungsmethoden und Studienpopulationen nicht geeignet, weshalb diese nicht für die Herleitung der Zielpopulation herangezogen wird. Dies wurde auch im Rahmen der systematischen Übersichtsarbeit von Gothe et al. bestätigt [37]. Um die Prävalenz der COPD in Deutschland für die vorliegende Fragestellung auf Grundlage aktueller Daten zu bestimmen, wurde eine zusätzliche Analyse von GKV-Routinedaten (Krankenkassenabrechnungsdaten) durchgeführt, deren Methodik und Ergebnisse im Folgenden dargestellt sind.

Analyse von GKV-Routinedaten

Datenbasis

Zur Herleitung versorgungsepidemiologischer Daten, die den Abschnitten zur Prävalenz und Inzidenz sowie der Kostenberechnung des Dossiers zugrunde liegen, wurde eine Analyse von GKV-Routinedaten durchgeführt. Diese Analyse basiert auf Daten des Zeitraums vom 01. Januar 2015–31. Dezember 2020 der anonymisierten Forschungsdatenbank des Wissenschaftlichen Instituts für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2-Institut). Die Datenbank greift auf eine Stichprobe von etwa 4,5 Millionen Versichertenanonyme (repräsentativ in Bezug auf Alter und Geschlecht in Deutschland) zu und ermöglicht eine longitudinale Betrachtung der Versicherten über mehrere Jahre hinweg [73].

Methodik zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der COPD

Die Prävalenz der COPD wurde auf Basis der Daten von Patienten bestimmt, die im Jahr 2019 mindestens 18 Jahre alt und durchgehend versichert waren. Für die Herleitung der Inzidenz mussten die Patienten zusätzlich in den 5 vorhergehenden Jahren durchgehend versichert gewesen sein, um eine Erstdiagnose der Erkrankung im Aufgreifjahr 2019 bzw. einen diagnosefreien Vorbeobachtungszeitraum darstellen zu können.

Zur Identifikation der Diagnose wird die ICD-10-GM Codierung J44 herangezogen, die spezifisch für die Diagnose COPD ist. Demgegenüber konnten bei der orientierenden Literaturrecherche Studien identifiziert werden, die die ICD-10-GM Codierungen J41, J42, J43, und/oder J47 umfassen und zur Bestimmung der Prävalenz verwendet wurden [34, 56]. Diese Codes umfassen die Erkrankungsbilder der einfachen und schleimig-eitrigen chronischen Bronchitis, der nicht näher bezeichneten chronischen Bronchitis, des Emphysems sowie der Bronchiektasen, welche mit der COPD assoziiert werden können [19, 20]. Aufgrund der Unschärfe in der Terminologie und damit verbundenen Unsicherheiten in der Codierung der Erkrankung kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass eine Beschränkung auf den ICD-10-GM Code J44 zu einer Unterschätzung der Prävalenz führt.

Gleichwohl liefert nur die Verwendung des ICD-10-GM Codes J44 gesicherte Angaben über die Anzahl der Patienten, die an COPD leiden, und wird in der vorliegenden Analyse zur Bestimmung der Prävalenz und Herleitung der Zielpopulation verwendet.

Eine gesicherte COPD-Diagnose auf Basis der ICD-10-GM Codierung J44 im Rahmen dieser Analyse ist wie folgt definiert [73]:

- stationäre Hauptdiagnose J44
ODER
- mindestens 2 ambulante J44-Diagnosen (M2Q)
ODER
- ambulante J44-Diagnose plus stationäre Nebendiagnose (M2Q)
ODER
- mindestens 2 stationäre Nebendiagnosen (M2Q)

Da es sich bei COPD um eine chronische Erkrankung handelt, wurde das etablierte M2Q-Kriterium angewendet, d. h. die Patienten mussten 2-mal in unterschiedlichen Quartalen eine COPD-Diagnose gestellt bekommen haben. Eine stationäre Hauptdiagnose gilt als ausreichend sicher, sodass hier eine einzige Diagnosestellung genügt. Stationäre Nebendiagnosen wurden wie ambulante Diagnosen behandelt (M2Q).

Aus den oben genannten Angaben lässt sich die Prävalenz der COPD ableiten. Zur Bestimmung der Inzidenz der COPD durften die Patienten darüber hinaus in dem Vorbeobachtungszeitraum von 5 Jahren keine J44-Diagnose gehabt haben. Die so ermittelten Häufigkeiten wurden anschließend auf die GKV-Versicherten sowie auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands hochgerechnet, um die Prävalenz- und Inzidenzrate der COPD zu ermitteln. Dabei erfolgte die Hochrechnung auf die GKV-Versicherten auf Basis der Statistik über Versicherte der GKV (KM 6-Statistik) [21]. Für die Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands wurden die Bevölkerungszahlen der GENESIS-Online-Datenbank des Statistischen Bundesamtes zugrunde gelegt [79]. Sofern die Altersgruppen der öffentlichen Statistik nicht deckungsgleich zu der betrachteten Altersgruppe in der Analyse waren, erfolgte eine Schätzung unter Annahme der Gleichverteilung innerhalb der Altersgruppe. So wurde für das Aufgreifen der Anzahl der Versicherten im Alter von 18–19 Jahren aus der KM 6-Statistik die Angabe für die Altersgruppe der 15–19-Jährigen mit dem Faktor 2/5 multipliziert. Durch den generellen Rückgang der Arztbesuche aufgrund der pandemischen Lage im Jahr 2020 stellen die Daten für das Jahr 2019 die letzte verlässliche Datengrundlage dar und werden daher für die Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz herangezogen (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Prävalenz und Inzidenz der COPD (alle Schweregrade) bei Erwachsenen für das Jahr 2019 auf Basis der Analyse von GKV-Routinedaten

	Anzahl Personen in Datenbank (vollversichert, ≥18 Jahren)	Gesicherte Diagnose J44	Hochrechnung Deutschland Gesamt- bevölkerung	Hochrechnung Anteil der GKV- Versicherten
Prävalenz	2.591.201	126.321	3.418.835	3.006.233
Inzidenz ^a	2.007.506	6.788	197.585	173.062
a: Für die Berechnung der Inzidenz mussten die Versicherten 5 Jahre vor 2019 beobachtbar und diagnosefrei sein. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: Auswertung anhand der Datenbank des WIG2-Instituts [72]				

Von den 2.591.201 in die Analyse eingeflossenen Versicherten hatten 126.321 eine gesicherte J44-basierte Diagnose und damit laut der oben beschriebenen Methodik eine COPD im Jahr 2019. Hochgerechnet auf die GKV-Versicherten entspricht dies 3.006.233 erwachsenen Patienten. Bezogen auf die **GKV-Population** (61.414.285) zum Stichtag 01. Juli 2019 kann somit eine **Prävalenz von 4,90 %** bestimmt werden. Bei einer Hochrechnung auf die **Gesamtbevölkerung Deutschlands** ergibt dies im Jahr 2019 3.418.835 Patienten mit COPD. Bezogen auf die insgesamt 69.527.370 Erwachsenen zum Stichtag vom 31. Dezember 2019 lässt sich eine **Prävalenz von 4,92 %** ableiten.

In die Bestimmung der Inzidenz der COPD flossen insgesamt 2.007.506 Versicherte ein. 6.788 Versicherte wiesen im Jahr 2019 erstmalig eine J44-Diagnose auf und waren in den vorangegangenen 5 Jahren versichert und hatten keine COPD-Diagnose. Hochgerechnet auf die GKV-Versicherten entspricht dies 173.062 erwachsenen Patienten mit COPD. Bezogen auf die **GKV-Population** (61.414.285) zum Stichtag 01. Juli 2019 kann somit eine **Inzidenz von 0,28 %** bestimmt werden. Für die Gesamtbevölkerung in Deutschland ergeben sich 197.585 erwachsene Patienten mit COPD. Bezogen auf die insgesamt 69.527.370 Erwachsenen zum Stichtag vom 31. Dezember 2019 lässt sich für die **Gesamtbevölkerung Deutschlands** ebenso eine **Inzidenz von 0,28 %** ableiten.

Angaben zur Unsicherheit der Schätzungen zur Prävalenz und Inzidenz

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz unterliegen gewissen Unsicherheiten. Dazu gehört u. a. der zeitlich begrenzte Beobachtungszeitraum der Analyse der GKV-Routinedaten. Außerdem bestehen Unsicherheiten bezüglich des sozioökonomischen Status oder der Region der Personen, die in die Datenbank eingeschlossen wurden. Jedoch kann in einer anderen Studie bestätigt werden, dass die Datenbank für die gesamte GKV-Population in Bezug auf Alter, Geschlecht und Morbidität repräsentativ ist [78].

Außerdem kann aufgrund des Studiendesigns von Unsicherheiten ausgegangen werden. So sind retrospektive Studien anfällig für falsche Assoziationen. Das Fehlen einer Gruppenrandomisierung in Beobachtungsstudien kann zu Verzerrungen aufgrund von Störvariablen führen.

Gesamtfazit zur Prävalenz und Inzidenz der COPD bei Erwachsenen in Deutschland

Durch die Analyse der GKV-Routinedaten konnte eine Prävalenz der COPD bei GKV-versicherten Erwachsenen von 4,90 % in Deutschland bestimmt werden. Diese Prävalenz liegt in der beschriebenen Spanne von 3,21–6,89 %, welche durch die identifizierten Quellen für Deutschland angenommen werden kann (siehe Abschnitt 3.2.3). Besonders hervorzuheben ist die Analyse des IQWiG mit dem Ziel, die Zielpopulation in den Jahren 2015, 2016, 2017 in der Indikation COPD bei Erwachsenen mit unterschiedlichen Schweregraden für die Nutzenbewertung zu bestimmen. Dabei konnte für die GKV-Population eine Prävalenz von 4,13 % bestimmt werden [48]. Die durch die Analyse der GKV-Routinedaten bestimmte Prävalenz stimmt mit der Auswertung des IQWiG zur Prävalenz hinreichend überein. Im Gegensatz zur Prävalenz in der GKV-Population lag die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung bei 4,92 %. Dies ist ähnlich zu der Routinedatenauswertung von Gillissen et al., welche von einer Prävalenz von 4,48 % in der Gesamtbevölkerung in Deutschland ausgeht [35]. Zusammenfassend kann, im Vergleich zu den identifizierten Quellen, gezeigt werden, dass trotz der Unsicherheiten, die Analyse der GKV-Routinedaten als valide anzusehen ist.

Zusätzlich zur Prävalenz konnte durch die Analyse der GKV-Routinedaten eine Inzidenz von 0,28 % bei Erwachsenen, sowohl in der GKV-Population als auch für die Gesamtbevölkerung, für das Jahr 2019 bestimmt werden. Da es keine publizierten Daten zur Inzidenz der COPD in Deutschland gibt, kann keine abschließende Einschätzung über die Validität der Daten gegeben werden. Jedoch kann aufgrund der ähnlichen Methodik zur Bestimmung der Prävalenz davon ausgegangen werden, dass diese, trotz der Unsicherheiten, als valide angesehen werden können.

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede der Prävalenz und Inzidenz der COPD

In der Literatur wird eine Häufung der Prävalenz ab dem 50. Lebensjahr, welche ab dem 6. Lebensjahrzehnt ihren Höhepunkt erreicht, beschrieben [42]. Dies kann durch die Analyse der GKV-Routinedaten bestätigt werden. Dabei konnten für das Jahr 2019 11.167 in die Analyse eingeflossene versicherte Patienten mit COPD zwischen dem 30. und 49. Lebensjahr identifiziert werden. Im Vergleich dazu konnten in der Analyse der GKV-Routinedaten 61.521 versicherte Patienten mit COPD zwischen 50 und 69 Jahren beobachtet werden. Ab einem Alter von 70 Jahren sinkt die Prävalenz wieder. In der Analyse der GKV-Routinedaten konnten für das Jahr 2019 ab dem 70. Lebensjahr nur noch 52.410 prävalente Fälle identifiziert werden, die eine Abnahme der Prävalenz somit bestätigen [72]. Die altersspezifischen Unterschiede der Prävalenz sind in Übereinstimmung mit der Literatur als valide zu erachten. Dies trifft ebenfalls auf die Ableitung der Inzidenz zu [42]. In der Analyse der GKV-Routinedaten konnte für das Jahr 2019 eine Inzidenz von 3.579 versicherten Patienten zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr identifiziert werden. Im Vergleich dazu konnte anhand der Analyse der GKV-Routinedaten eine geringere Inzidenz für die Altersspanne von 30–49 Jahren (855 Patienten) und ab einem Alter von 70 Jahren (2.252 Patienten) charakterisiert werden [72].

Mehrere Studien haben außerdem gezeigt, dass Männer häufiger an COPD erkranken als Frauen [42, 58]. Dies ist hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass Männer häufiger rauchen als Frauen [22]. Die höhere Erkrankungshäufigkeit bei Männern steht in Übereinstimmung zur Analyse der GKV-Routinedaten. Dort wurde eine erhöhte Prävalenz bei Männern über alle

Altersgruppen hinweg gezeigt [72]. Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass die geschlechtsspezifischen Unterschiede der Prävalenz in Übereinstimmung mit der Literatur als valide zu erachten sind. In der Analyse der GKV-Routinedaten konnte auch eine erhöhte Inzidenz für Männer bestimmt werden.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Wird die Prävalenz der COPD für die Jahre 2015–2020 basierend auf der oben beschriebenen Methodik betrachtet, zeigt sich eine leichte Zunahme der Prävalenz bis zum Jahr 2019 (siehe Tabelle 3-6). Dies könnte möglicherweise auf eine vermehrte Diagnosestellung der Erkrankung und auf den demographischen Wandel zurückgeführt werden [36].

Für das Jahr 2020 ist eine leichte Abnahme der Prävalenz zu verzeichnen. Dies ist durch den generellen Rückgang der Arztbesuche aufgrund der pandemischen Lage durch das *Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2* (Sars-CoV-2) zu erklären und stellt somit keinen verlässlichen Wert dar. Aus diesem Grund werden, wie auch für die Herleitung der Prävalenz und Inzidenz, nur die Jahre 2015–2019 für die Prognose der Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz herangezogen.

Für die Inzidenz der COPD kann gemäß Analyse der GKV-Routinedaten eine Abnahme für die Jahre 2015–2020 verzeichnet werden (siehe Tabelle 3-7). Dies könnte im Zusammenhang mit der Abnahme der Raucher in Deutschland stehen, da das Rauchen von Zigaretten einer der häufigsten Risikofaktoren für die Entwicklung der COPD ist [22, 70].

Tabelle 3-6: Entwicklung der Prävalenz der COPD von 2015–2020 basierend auf der Analyse von GKV-Routinedaten

Jahr	Erwachsene Gesamtbevölkerung	Patientenzahl Gesamtbevölkerung	Prävalenz
2015	68.863.223	3.135.544	4,55 %
2016	69.070.624	3.288.499	4,76 %
2017	69.214.405	3.349.643	4,84 %
2018	69.404.062	3.393.927	4,89 %
2019	69.527.370	3.418.835	4,92 %
2020	69.434.451	3.345.747	4,82 %

Quelle: Eigene Berechnung von Sanofi auf Basis der Auswertung der Datenbank des WIG2-Instituts [72]

Tabelle 3-7: Entwicklung der Inzidenz der COPD von 2015–2020 basierend auf der Analyse von GKV-Routinedaten

Jahr	Erwachsene Gesamtbevölkerung	Patientenzahl Gesamtbevölkerung	Inzidenz
2015	68.863.223	226.368	0,33 %
2016	69.070.624	232.184	0,34 %
2017	69.214.405	213.457	0,31 %
2018	69.404.062	203.614	0,29 %
2019	69.527.370	197.585	0,28 %
2020	69.434.451	166.088	0,24 %

Quelle: Eigene Berechnung von Sanofi auf Basis der Auswertung der Datenbank des WIG2-Instituts [72]

Um die Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz für die nächsten 5 Jahre zu prognostizieren, wurde aus den Prävalenzen und Inzidenzen der Jahre 2015–2019 mit der folgenden Formel jeweils eine jährliche Steigerungsrate berechnet:

$$\text{Steigerungsrate} = \frac{\text{Fallzahl} - \text{Fallzahl vorheriges Jahr}}{\text{Fallzahl} * \text{Beobachtungszeitraum in Jahren}} * 100$$

Aus dieser Formel ergibt sich eine mittlere Steigerungsrate für die **Prävalenz** für die Jahre 2015–2019 von **2,13 %** (siehe Tabelle 3-8). Für die **Inzidenz** konnte eine mittlere Steigerungsrate für denselben Zeitraum von **-3,54 %** bestimmt werden (siehe Tabelle 3-9). Unter der Annahme einer gleichbleibenden Wachstums- bzw. Senkungsrate werden die Prävalenz bzw. Inzidenz anschließend für die nächsten 5 Jahre linear fortgeschrieben. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-8 und Tabelle 3-9 dargestellt.

Tabelle 3-8: Prognostizierte Änderung der Prävalenz der COPD für die nächsten 5 Jahre

Jahr	Patientenzahl Gesamtbevölkerung	Prävalenz
2019	3.418.835	4,92 %
[...]		
2024	3.798.414	5,46 %
2025	3.879.244	5,58 %
2026	3.961.794	5,70 %
2027	4.046.101	5,82 %
2028	4.132.202	5,94 %

Quelle: Eigene Berechnung von Sanofi auf Basis der Auswertung der Datenbank des WIG2-Instituts [72]

Tabelle 3-9: Prognostizierte Änderung der Inzidenz der COPD für die nächsten 5 Jahre

Jahr	Patientenzahl Gesamtbevölkerung	Inzidenz
2019	197.016	0,28 %
[...]		
2024	164.544	0,24 %
2025	158.723	0,23 %
2026	153.107	0,22 %
2027	147.690	0,21 %
2028	142.465	0,21 %
Quelle: Eigene Berechnung von Sanofi auf Basis der Auswertung der Datenbank des WIG2-Instituts [72]		

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichneter 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	4.767–16.103	4.191–14.160
Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichneter 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	828–2.796	728–2.458
COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, ICS: Inhalatives Corticosteroid; LABA: Langwirksamer selektiver Beta-2-Agonist; LAMA: Langwirksamer Muskarinantagonist Quelle: Eigene Berechnung von Sanofi auf Basis der Auswertung der Datenbank des WIG2-Instituts [72]		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Dupilumab (Dupixent®) ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichneter 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 [71]. Die Herleitung der Zielpopulation von Dupilumab in dem hier relevanten Anwendungsgebiet basiert auf erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre bezogen auf den 01. Januar 2019), die im Beobachtungszeitraum durchgängig versichert waren.

Für die Herleitung der Zielpopulation von Dupilumab wird zunächst die in Abschnitt 3.2.3 durch die Analyse der GKV-Routinedaten ermittelte Prävalenz der COPD innerhalb Deutschlands insgesamt angenommen. Entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet erfolgt die Herleitung der Zielpopulation in 4 aufeinanderfolgenden Schritten, wobei sich

Schritt 1 und Schritt 2 für die beiden Teilpopulationen (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll vs. Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll) nicht unterscheiden. Die Schritte 3 und 4 werden für jede Teilpopulation separat dargestellt. Dabei umfasst die Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll) Patienten, die gemäß Analyse der GKV-Routinedaten mit einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA therapiert wurden und trotzdem Exazerbationen aufwiesen. Patienten der Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll) bekamen gemäß Analyse der GKV-Routinedaten zusätzlich zu einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA Roflumilast verschrieben. Zusammenfassend sind die jeweiligen Herleitungsschritte in der Abbildung 3-7 dargestellt.

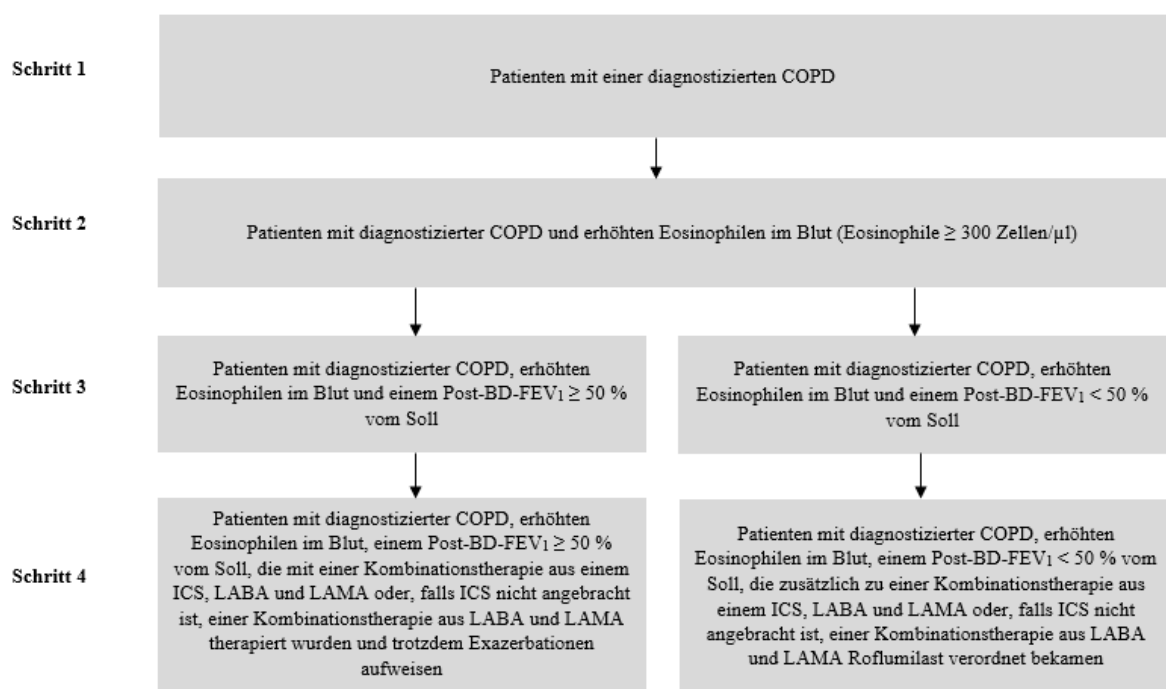


Abbildung 3-7: Herleitungsschritte zur Berechnung der GKV-Zielpopulation von Dupilumab für beide Teilpopulationen (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll vs. Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll)

COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV₁: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; LABA: Langwirksamer selektiver Beta-2-Agonist; LAMA: Langwirksamer Muskarinantagonist; Post-BD: Nach der Bronchodilatation

Quelle: Eigene Darstellung von Sanofi

Die in den jeweiligen Analyseschritten ermittelten absoluten Häufigkeiten wurden, wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, auf die GKV-Versicherten sowie auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands hochgerechnet.

Schritt 1 und 2 für beide Teilpopulationen (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll vs. Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll)***Schritt 1: Patienten mit einer diagnostizierten COPD***

Im 1. Schritt wurde die Anzahl der Patienten mit einer gesicherten COPD-Diagnose, d. h. Patienten, die der ICD-10-GM Diagnosegruppe J44.- zugeordnet wurden, bestimmt. Im Rahmen dieser Analyse gelten für die gesicherte Diagnose einer COPD dieselben Kriterien, die in Abschnitt 3.2.3 für die Herleitung der Prävalenz verwendet und erläutert wurden. Daher entspricht diese Analyse der Bestimmung der Prävalenz der COPD in Abschnitt 3.2.3.

Für die GKV-Population ergeben sich nach Hochrechnung 3.006.233 erwachsene Patienten mit einer diagnostizierten COPD, für die Gesamtbevölkerung Deutschlands 3.418.835 erwachsene Patienten [72].

Schritt 2: Patienten mit einer diagnostizierten COPD und erhöhten Eosinophilen im Blut

Gemäß dem Anwendungsgebiet von Dupilumab müssen die Patienten eine COPD mit erhöhten Eosinophilen im Blut aufweisen. Da die erhöhten Eosinophilen im Blut und die damit einhergehende Typ-2-Inflammation nicht durch eine ICD-10-GM Diagnosegruppe bestimmbar ist, wird die Auswertung der GKV-Routinedaten für die Herleitung der Zielpopulation in diesem Schritt durch Angaben aus weiteren Quellen ergänzt. Die Bestimmung der erhöhten Eosinophilen im Blut unterliegt aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns in den Publikationen einer hohen Heterogenität [3, 24, 40, 62, 63, 66, 83, 87]. Aus diesem Grund wird im Folgenden eine Spanne aus dem geringsten und höchsten prozentualen Anteil dargestellt. Daraus resultierend werden die Publikationen von Prins et al. 2017 und Ajithkumar et al. 2018 als Unter- und Obergrenze herangezogen [3, 66]. Prins et al. 2017 untersuchten die Assoziationen zwischen erhöhter Eosinophilenzahlen im Blut, die die Typ-2-Inflammation charakterisiert, und das Therapieversagen bei der Behandlung einer Exazerbation. In der Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die älter als 40 Jahre waren und die eine Diagnose der COPD anhand der Ergebnisse der Spirometrie nach der Gabe von Bronchodilatoren (FEV₁/FVC ≤ 0,7) gemäß GOLD-Leitlinie aufwiesen. Außerdem mussten die Patienten eine akute Exazerbation, die gemäß GOLD-Leitlinie zu einer Hospitalisierung führt, haben und ehemalige oder derzeitige Raucher mit über 10 Packungsjahren sein. In der Studie wurden sowohl die Eosinophilenzahl im peripheren Blut als auch die absoluten Eosinophilen im Blut untersucht. Dabei wiesen von den 209 untersuchten Patienten 11,1 % sowohl eine 2 %-ige Eosinophilenzahl im peripheren Blut als auch eine absolute Eosinophilenzahl von ≥ 300 Zellen/μl im Blut auf [66]. In der Publikation von Ajithkumar et al. 2018 wurden Patienten untersucht, die älter als 40 Jahre, Raucher mit mindestens 10 Packungsjahren waren und eine dokumentierte Diagnose der COPD gemäß GOLD-Leitlinie aufwiesen. Daher entsprechen die untersuchten Patienten näherungsweise der Studienpopulation der Studien BOREAS und NOTUS, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab im Anwendungsgebiet untersucht. In dieser Publikation wiesen von den 120 eingeschlossenen Patienten mit COPD 45 eine Eosinophilenzahl im Blut ≥ 440 μl/Zellen, also eine Typ-2-Inflammation auf. Dies bedeutet, dass 37,5 % der Studienpopulationen Anzeichen einer Typ-2-Inflammation hatten [3]. Zusammenfassend kann, basierend auf den Publikationen von Prins et

al. 2017 und Ajithkumar et al. 2018, davon ausgegangen werden, dass zwischen 11,1 % und 37,5 % der prävalenten Personen aus der Analyse der GKV-Routinedaten eine erhöhte Eosinophilenzahl im Blut und somit Anzeichen einer Typ-2-Inflammation aufweisen.

Daraus ergibt sich eine Spanne von 333.692–1.127.337 Patienten mit COPD mit erhöhten Eosinophilen im Blut, die gesetzlich krankenversichert sind bzw. eine Spanne von 379.491–1.282.063 Patienten innerhalb der Gesamtbevölkerung Deutschlands, die eine diagnostizierte COPD mit erhöhten Eosinophilen im Blut aufweisen [72].

Schritt 3 und 4 für die Teilpopulation (Post-BD- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll)

Schritt 3: Patienten mit einer diagnostizierten COPD, erhöhten Eosinophilen im Blut und einem Post-BD- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll

Da Roflumilast, welches Teil der zVT ist, nur für Patienten mit einem $FEV_1 < 50$ % vom Soll und chronischer Bronchitis in Betracht kommt, werden die Patienten im Schritt 3 nach FEV_1 aufgeteilt. Dies kann in der Analyse der GKV-Routinedaten durch die entsprechenden Untergruppen der Diagnosegruppe J44.- durchgeführt werden. Der Diagnosecode J44.- lässt an der 5. Stelle des Codes eine Codierung des Schweregrads der Obstruktion zu. Dabei gibt es insgesamt 4 unterschiedliche Diagnosecodes für die jeweiligen Schweregrade sowie einen Diagnosecode für einen unklaren Schweregrad. Im Unterschied zu der Schweregradeinteilung gemäß GOLD-Leitlinie weichen die Grenzwerte der Schweregradeinteilung im ICD-10-GM Code ab (siehe Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Gegenüberstellung der Grenzwerte des FEV_1 in der Zielpopulation und im ICD-10-GM

Schweregrad	FEV_1 gemäß GOLD-Leitlinie	FEV_1 nach ICD-10-GM
GOLD 1	$FEV_1 \geq 80$ % vom Soll	$70 \leq FEV_1$ vom Soll
GOLD 2	$50 \leq FEV_1 < 80$ % vom Soll	$50 \leq FEV_1 < 70$ % vom Soll
GOLD 3	$30 \leq FEV_1 < 50$ % vom Soll	$35 \leq FEV_1 < 50$ % vom Soll
GOLD 4	$FEV_1 < 30$ % vom Soll	$FEV_1 < 35$ % vom Soll

FEV₁: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; ICD-10-GM: *International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, German Modification*
Quelle: [21, 36]

Die im ICD-10-GM verwendeten Grenzwerte entsprechen zwar nicht exakt den der Schweregradeinteilung gemäß GOLD-Leitlinie, jedoch lassen sie eine Einteilung der Zielpopulation nach Post-BD- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll und Post-BD- $FEV_1 < 50$ % vom Soll zu. Sowohl aus der Analyse der GKV-Routinedaten als auch dem Arbeitspapier des IQWiG ist ersichtlich, dass ein Großteil der Patienten mit einem unklaren Schweregrad codiert wird [48, 72].

Für die Teilpopulation (Post-BD- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll) wurden Patienten, die mit dem Grad 2 gemäß ICD-10-GM Klassifikation codiert wurden, eingeschlossen. Dabei wiesen in der Analyse der GKV-Routinedaten 9,55 % der Patienten diesen Schweregrad auf. Zusätzlich wurden die Patienten, welche in der Analyse der GKV-Routinedaten einen unklaren Schweregrad aufwiesen, gleichermaßen auf die Grade 1 und 2 aufgeteilt. In der Analyse der GKV-Routinedaten wiesen 66,77 % der eingeschlossenen Patienten einen unklaren Schweregrad auf. Werden diese Patienten gleichermaßen auf die Grade 1 und 2 aufgeteilt, ergibt sich daraus, dass 33,39 % der Patienten dem Grad 2 zugeordnet werden können. Insgesamt hatten in der Analyse der GKV-Routinedaten somit 42,94 % ein Post-BD- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll.

Die Aufteilung der unklaren Schweregrade auf die Grade 1 und 2 kann als sachgerecht angesehen werden, da im deutschen Versorgungsalltag davon auszugehen ist, dass Patienten mit höheren Schweregraden gut erfasst bzw. codiert werden, da die Symptome stärker ausgeprägt sind und die Konsultation eines Arztes und somit auch die Diagnosestellung häufiger stattfindet als bei Patienten mit geringeren Schweregraden. Auch das IQWiG beschreibt in seinem Arbeitspapier zur Prüfung der Validität der Bestimmung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation in der COPD, dass die Verteilung von Patienten mit unklarem Schweregrad eher in Richtung der Fälle mit weniger ausgeprägtem Schweregrad verschoben sein könnte [48].

Für Schritt 3 ergibt sich demzufolge ein Anteil von 143.287–484.079 Patienten innerhalb der GKV-Population bzw. ein Anteil von 162.953–550.518 Patienten innerhalb der Gesamtbevölkerung Deutschlands, die eine diagnostizierte COPD mit erhöhten Eosinophilen im Blut und ein Post-BD- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll aufweisen [72].

Schritt 4: Patienten mit einer diagnostizierten COPD, erhöhten Eosinophilen im Blut, einem Post-BD- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll, die mit einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA therapiert wurden und trotzdem Exazerbationen aufweisen

Im Schritt 4 wird der Anteil der Patienten in der Analyse der GKV-Routinedaten bestimmt, der mindestens eine mittelschwere oder schwere Exazerbation in der Vorgeschichte hatte, eine Dreifach-Therapie oder Zweifach-Therapie, sofern ICS nicht angebracht war, erhielt und weiterhin mindestens eine mittelschwere oder schwere Exazerbation aufwies. Als Grundlage dafür wurden die prävalenten Patienten aus der Analyse der GKV-Routinedaten verwendet.

Dreifach-Therapie (bestehend aus LABA + LAMA + ICS):

In diese Analyse wurden Personen eingeschlossen, die die folgenden Merkmale aufwiesen [73]:

- Patienten, die ≥ 1 mittelschwere und schwere Exazerbation im Aufgreifjahr 2019 aufwiesen und
- 30 Tage oder länger vor dieser Exazerbation eine Dreifach-Therapie begonnen haben und

- ≥ 1 mittelschwere oder schwere Exazerbation in den 4 Quartalen vor der 1. mittelschweren und schweren Exazerbation im Aufgreifjahr 2019 aufwiesen und in dieser Zeit versichert waren und
- 5 Jahre vor der 1. Exazerbation im Aufgreifjahr 2019 versichert waren

Gemäß Analyse der GKV-Routinedaten wiesen die Patienten eine mittelschwere oder schwere Exazerbation auf, wenn eines der folgenden Kriterien in der Analyse der GKV-Routinedaten erfüllt wurde [73]:

- ≥ 1 Verschreibung von systemischen Corticosteroiden (intravenös oder oral, für mindestens 5 Tage in einer täglichen Dosierung von 10–40 mg eines Prednisolon-Äquivalents, ausgenommen davon sind Packungen zur Dauertherapie (N2 und N3)) aufgrund einer J44.-Diagnose
- ≥ 1 Krankenhausaufenthalt aufgrund einer Hauptdiagnose auf Basis der ICD-10-GM Codierung J44.-
- ≥ 1 stationäre UND/ODER ambulante Diagnose auf Basis der ICD-10-GM Codierung J44.1.- UND ≥ 1 Verschreibung von systemischen Corticosteroiden aufgrund einer J44.1.-Diagnose

Basierend hierauf wurden Patienten selektiert, die in der Vorgeschichte mindestens eine mittelschwere oder schwere Exazerbation aufwiesen, eine Dreifach-Therapie erhielten und 30 Tage oder länger nach der Dreifach-Therapie mindestens eine mittelschwere oder schwere Exazerbation erlitten haben. Diese Merkmale wiesen 3.502 der insgesamt 126.321 prävalenten Patienten in der Datenbank auf, was einem Anteil von 2,77 % entspricht.

Zweifach-Therapie (bestehend aus LABA + LAMA):

In diese Analyse wurden Personen eingeschlossen, die die folgenden Merkmale aufwiesen [73]:

- Patienten die ≥ 1 mittelschwere und schwere Exazerbation im Aufgreifjahr 2019 aufwiesen und
- 30 Tage oder länger vor dieser Exazerbation eine Zweifach-Therapie begonnen haben und
- ≥ 1 mittelschwere oder schwere Exazerbation in den 4 Quartalen vor der 1. mittelschweren und schweren Exazerbation im Aufgreifjahr 2019 aufwiesen und
- mindestens 1-mal die Diagnose einer Pneumonie und/oder einer Mykobakterium Infektion zwischen den Jahren 2013 und 2019 erhielten und
- bei der erstmaligen Diagnose einer Pneumonie und/oder einer Mykobakterium Infektion keine ICS oder orale Corticosteroide verschrieben bekamen und

- in den 4 Quartalen vor der 1. mittelschweren und schweren Exazerbation im Aufgreifjahr 2019 versichert waren und
- 5 Jahre vor der 1. mittelschweren und schweren Exazerbation im Aufgreifjahr 2019 versichert waren

Die Definition der mittelschweren oder schweren Exazerbation entspricht der oben bereits aufgeführten Erläuterung zur Dreifach-Therapie. Basierend hierauf wurden Patienten selektiert, die in der Vorgeschichte mindestens eine mittelschwere oder schwere Exazerbation aufwiesen, eine Zweifach-Therapie erhielten, eine Unverträglichkeit gegenüber ICS aufwiesen und 30 Tage oder länger nach der Zweifach-Therapie mindestens eine mittelschwere oder schwere Exazerbation erlitten haben. Diese Merkmale wiesen 253 der insgesamt 126.321 prävalenten Patienten in der Datenbank auf, was einem Anteil von 0,20 % entspricht.

Der Anteil der Patienten, der mindestens eine mittelschwere oder schwere Exazerbation in der Vorgeschichte hatte, eine Dreifach-Therapie oder Zweifach-Therapie, sofern ICS nicht angebracht war, erhielt und weiterhin mindestens eine mittelschwere oder schwere Exazerbation aufwies, belief sich auf 3.695 der insgesamt 126.321 Patienten, was einem Anteil von 2,93 % entspricht. Dabei wurden Patienten, die sowohl eine Dreifach- als auch eine Zweifach-Therapie erhielten, ausgeschlossen. Basierend hierauf ergibt sich für Schritt 4 ein Anteil von 4.191–14.160 Patienten innerhalb der GKV-Population bzw. ein Anteil von 4.767–16.103 Patienten innerhalb der Gesamtbevölkerung Deutschlands, die eine diagnostizierte COPD mit erhöhten Eosinophilen im Blut haben, mit einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA therapiert wurden und trotzdem Exazerbationen aufweisen.

Im Folgenden wird in Tabelle 3-12 die Größe der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Dupilumab für die Teilpopulation ($\text{Post-BD-FEV}_1 \geq 50\%$ vom Soll) auf Basis der oben erläuterten Schritte hergeleitet.

Tabelle 3-12: Herleitung der Zielpopulation von Dupilumab im Anwendungsgebiet für die Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll) auf Basis der Analyse von GKV-Routinedaten

Schritt	Bezeichnung	Anzahl in Datenbank		Hochrechnung GKV-Versicherte		Hochrechnung Gesamtbevölkerung	
		min	max	min	max	min	max
1	COPD	126.321		3.006.233		3.418.835	
2	Erhöhte Eosinophilen im Blut	14.022	47.370	333.692	1.127.337	379.491	1.282.063
3	Post-BD-FEV ₁ ≥ 50 % vom Soll	6.021	20.341	143.287	484.079	162.953	550.518
4	Patienten, die mit einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA therapiert wurden und trotzdem Exazerbationen aufwiesen	176	595	4.191	14.160	4.767	16.103

COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV₁: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICS: Inhalatives Corticosteroid; LABA: Langwirksamer selektiver Beta-2-Agonist; LAMA: Langwirksamer Muskarinantagonist; Post-BD: Nach der Bronchodilatation
Quelle: Eigene Berechnung von Sanofi auf Basis der Auswertung der Datenbank des WIG2-Instituts [72]

Die Zielpopulation der Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichneten 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, umfasst innerhalb der GKV-Population 4.191–14.160 Erwachsene. Für die Gesamtbevölkerung Deutschlands ergibt sich eine Spanne von 4.767–16.103 erwachsenen Patienten [72].

Schritt 3 und 4 für die Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll)

Schritt 3: Patienten mit einer diagnostizierten COPD, erhöhten Eosinophilen im Blut und einem Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll

Wie im Rahmen des Schrittes 3 für die Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll) beschrieben, ist Roflumilast aufgrund seiner Zulassung nur für Patienten mit einem FEV₁ < 50 % vom Soll und chronischer Bronchitis geeignet. Deshalb werden für die vorliegende Teilpopulation nur Patienten mit Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll eingeschlossen, welche sich durch die Untergruppe der ICD-10-GM Diagnosegruppe J44.- bestimmen lassen kann. Die Stadieneinteilung erfolgt anhand der Grenzwerte des FEV₁ nach ICD-10-GM Klassifikation (siehe Tabelle 3-11). In der Analyse der GKV-Routinedaten wurden 5,74 % der

Patienten mit Grad 3 und 11,85 % mit Grad 4 identifiziert. Insgesamt hatten in der Analyse der GKV-Routinedaten somit 17,59 % ein Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll.

Für Schritt 3 ergibt sich demzufolge ein Anteil von 58.696–198.229 Patienten innerhalb der GKV-Population bzw. ein Anteil von 66.752–225.515 Patienten innerhalb der Gesamtbevölkerung Deutschlands, die eine diagnostizierte COPD mit erhöhten Eosinophilen im Blut und ein Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll aufweisen [72].

Schritt 4: Patienten mit einer diagnostizierten COPD, erhöhten Eosinophilen im Blut, einem Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll, die zusätzlich zu einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA, Roflumilast verordnet bekamen

In diesem Schritt werden die Patienten beschrieben, die zusätzlich zur Dreifach-Therapie oder Zweifach-Therapie, sofern ICS nicht angebracht war, Roflumilast verordnet bekamen. Als Grundlage dafür wurden die prävalenten Patienten aus der Analyse der GKV-Routinedaten verwendet. Zusätzlich mussten die Patienten mindestens eine Verschreibung mit Roflumilast im Aufgreifjahr 2019 haben und in den 4 Quartalen vor der 1. mittelschweren und schweren Exazerbation im Aufgreifjahr 2019 versichert gewesen sein. Außerdem sollten die Patienten eine kontinuierliche Versicherung in 5 Jahren vor der 1. mittelschweren und schweren Exazerbation im Aufgreifjahr 2019 aufweisen [73].

Basierend hierauf wurden Patienten selektiert, die aufgrund der Zulassung von Roflumilast für diese Therapie geeignet waren und diese im Jahr 2019 verordnet bekamen. Diese Merkmale wiesen 1.566 der insgesamt 126.321 prävalenten Patienten in der Datenbank auf, was einem Anteil von 1,24 % entspricht.

Für Schritt 4 ergibt sich demzufolge ein Anteil von 728–2.458 Patienten innerhalb der GKV-Population bzw. ein Anteil von 828–2.796 Patienten innerhalb der Gesamtbevölkerung Deutschlands, die eine diagnostizierte COPD mit erhöhten Eosinophilen im Blut haben, mit einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA therapiert wurden und Roflumilast verordnet bekamen [72].

Im Folgenden wird in Tabelle 3-13 die Größe der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Dupilumab für die Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll) auf Basis der oben erläuterten Schritte hergeleitet.

Tabelle 3-13: Herleitung der Zielpopulation von Dupilumab im Anwendungsgebiet für die Teilpopulation (Post-BD- $FEV_1 < 50\%$ vom Soll) auf Basis der Analyse von GKV-Routinedaten

Schritt	Bezeichnung	Anzahl in Datenbank		Hochrechnung GKV-Versicherte		Hochrechnung Gesamtbevölkerung	
		min	max	min	max	min	max
1	COPD	126.321		3.006.233		3.418.835	
2	Erhöhte Eosinophilen im Blut	14.022	47.370	333.692	1.127.337	379.491	1.282.063
3	Post-BD- $FEV_1 < 50\%$ vom Soll	2.466	8.332	58.696	198.299	66.752	225.515
4	Patienten, die zusätzlich zu einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA Roflumilast verordnet bekamen	31	103	728	2.458	828	2.796

COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV_1 : Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICS: Inhalatives Corticosteroid; LABA: Langwirksamer selektiver Beta-2-Agonist; LAMA: Langwirksamer Muskarinantagonist; Post-BD: Nach der Bronchodilatation
Quelle: Eigene Berechnung von Sanofi auf Basis der Auswertung der Datenbank des WIG2-Instituts [72]

Die Zielpopulation der 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 zusätzlich Roflumilast verordnet bekamen, umfasst innerhalb der GKV-Population 728–2.458 Erwachsene. Für die Gesamtbevölkerung Deutschlands ergibt sich eine Spanne von 828–2.796 erwachsenen Patienten [72].

Gesamtfazit zur Herleitung der Zielpopulation

Die Herleitung der Zielpopulation von Dupilumab basiert auf der in Abschnitt 3.2.3 durch die Analyse der GKV-Routinedaten ermittelten Prävalenz der COPD innerhalb Deutschlands. Anschließend erfolgte die Herleitung der Zielpopulation in 4 Schritten, wobei sich Schritt 1 und Schritt 2 für die beiden Teilpopulationen nicht unterscheiden und die Population zunächst auf Patienten mit COPD und erhöhten Eosinophilen im Blut eingrenzt. Die Schritte 3 und 4 wurden für jede Teilpopulation separat dargestellt. Dabei umfasst die Teilpopulation (Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$ vom Soll) Patienten, die gemäß Analyse der GKV-Routinedaten mit einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA therapiert wurden und trotzdem

Exazerbationen aufwiesen. Der Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll) können Patienten zugeordnet werden, die gemäß Analyse der GKV-Routinedaten zusätzlich zu einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA Roflumilast verschrieben bekamen. Die Ergebnisse der jeweiligen Herleitungsschritte sind in Abbildung 3-8 zusammengefasst.

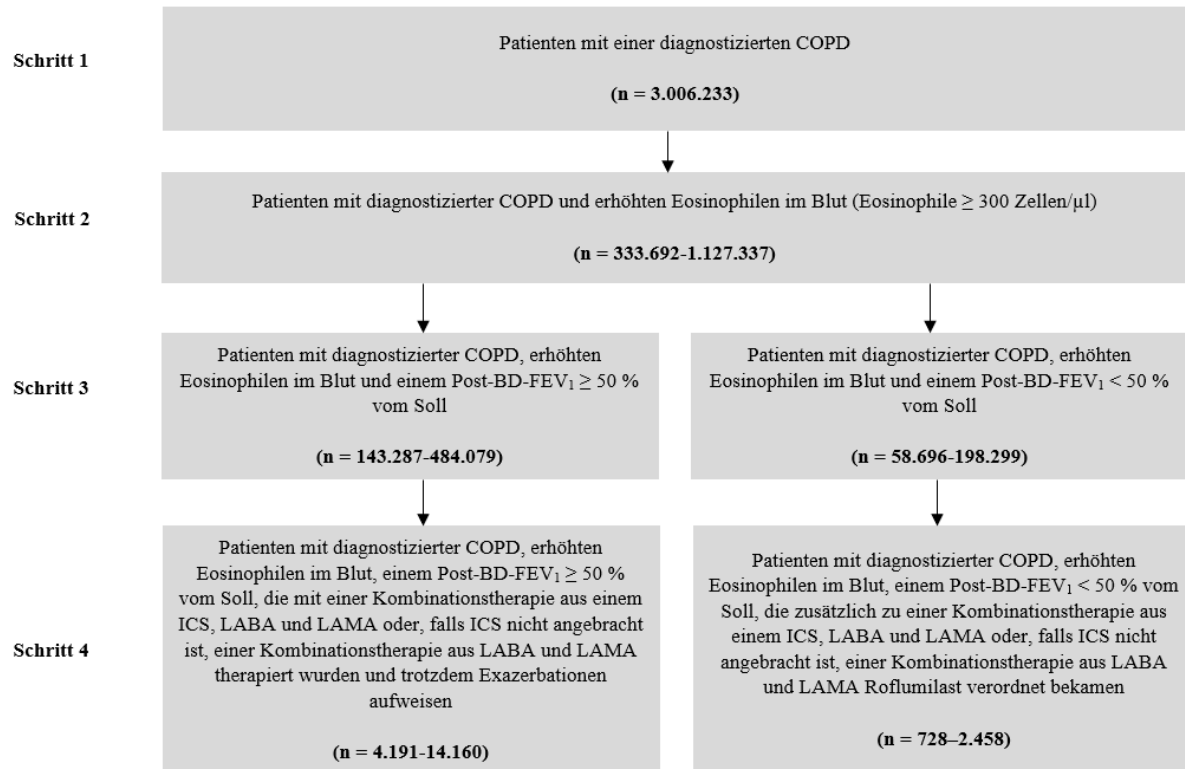


Abbildung 3-8: Berechnung der GKV-Zielpopulation von Dupilumab (Schritt 1–4) für beide Teilpopulationen (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll vs. Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll)

COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV₁: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; LABA: Langwirksamer selektiver Beta-2-Agonist; LAMA: Langwirksamer Muskarinantagonist; Post-BD: Nach der Bronchodilatation

Quelle: [72]

Basierend auf der beschriebenen Herleitung kann für die Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll) eine Spanne von 4.191–14.160 Erwachsenen in der GKV-Population bestimmt werden (siehe Tabelle 3-12). Die Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll) umfasst innerhalb der GKV-Population 728–2.458 Erwachsene (siehe Tabelle 3-13). Für die Gesamtpopulation von Dupilumab ergeben sich im Anwendungsgebiet insgesamt 4.919–16.618 gesetzlich versicherte Erwachsene.

Angaben zur Unsicherheit zur Herleitung der Zielpopulation

Für beide Teilpopulationen (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll vs. Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll) wird im Schritt 2 mithilfe von Publikationen, welche in einer orientierenden Literaturrecherche identifiziert wurden, der Anteil der Patienten mit erhöhten Eosinophilen bestimmt. In diesen Publikationen wurden unterschiedliche Schwellenwerte der

Eosinophilenzahlen als Grundlage verwendet. So wurden in der Publikation von Prins et al. 2017 Patienten mit einer absoluten Eosinophilenzahl von ≥ 300 Zellen/ μl im Blut sowie eine 2 %-ige Eosinophilenzahl im peripheren Blut in die Studie eingeschlossen [66]. Die absolute Eosinophilenzahl ist näherungsweise übereinstimmend zu dem Schwellenwert, der in den Studien BOREAS und NOTUS, die für die vorliegende frühe Nutzenbewertung relevant sind, herangezogen wurde [74, 75]. Im Gegensatz dazu wurden in der Publikation von Ajithkumar et al. 2018 Patienten mit einer Eosinophilenzahl von ≥ 440 Zellen/ μl im Blut in die Analyse eingeschlossen [3]. Die Patientenpopulationen in den Publikationen stimmen hinsichtlich Alter, COPD-Diagnose und Raucherstatus hinreichend mit der Patientenpopulation der Studien BOREAS und NOTUS überein [3, 66, 74, 75]. Darüber hinaus mussten die eingeschlossenen Patienten in der Publikation von Prins et al. 2017 eine akut exazerbierte COPD, welche im Krankenhaus behandelt werden musste, aufweisen [66]. Da die Patienten in den Studien BOREAS und NOTUS nicht hospitalisiert sein mussten, um in die Studie eingeschlossen zu werden, kann hier von einer Unterschätzung der Patientenpopulation ausgegangen werden. Um die Unsicherheiten ausreichend zu berücksichtigen, wurde eine Spanne aus den zur Verfügung stehenden Publikationen gebildet.

Für die Teilpopulation (Post-BD- $\text{FEV}_1 \geq 50$ % vom Soll) wurde im Schritt 4 der Anteil der Patienten in der Analyse der GKV-Routinedaten bestimmt, der mindestens eine mittelschwere oder schwere Exazerbation in der Vorgeschichte hatte, mit einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA therapiert wurde und weiterhin mindestens eine mittelschwere oder schwere Exazerbation aufwies. Diese Patienten wurden zunächst anhand der Verschreibung einer Dreifach- oder Zweifach-Therapie, falls ICS nicht angebracht war, identifiziert. Ohne Zugang zu den Patientenakten ist es nur schwer einschätzbar, warum die Patienten eine Zweifach-Therapie und keine Dreifach-Therapie erhielten. Daher wurden Patienten ausgewählt, die eine Zweifach-Therapie verordnet bekamen, und bei denen zwischen den Jahren 2013 und 2019 eine Pneumonie oder eine mykobakterielle Infektion diagnostiziert worden ist, die nicht mit ICS behandelt wurde. Damit kann annäherungsweise der Anteil der Patienten bestimmt werden, der eine Unverträglichkeit gegenüber ICS hatte und deshalb mit einer Zweifach-Therapie behandelt wurde. Anschließend wurden die Patienten identifiziert, die orale Corticosteroide und/oder Antibiotika aufgrund einer J44.- verschrieben bekamen. Die Verordnungen geben jedoch keinen Aufschluss darüber, wann das Medikament innerhalb des Verschreibungszeitraums eingenommen wurde. Deshalb ist die Bestimmung des genauen Zeitpunkts für das Auftreten einer Exazerbation nur schwer möglich. Um die damit verbundene Verzerrung zu verringern, wurde daher eine Methode gewählt, bei der auch stationäre Diagnosen oder eine Kombination aus ambulanten und medikamentösen Behandlungen in die Auswertung miteinfließen. So kann ein exakterer Zeitpunkt für das Auftreten einer Exazerbation bestimmt werden.

Für die Teilpopulation (Post-BD- $\text{FEV}_1 < 50$ % vom Soll) wurde im Schritt 4 der Anteil der Patienten in der Analyse der GKV-Routinedaten bestimmt, der mindestens eine mittelschwere oder schwere Exazerbation in der Vorgeschichte hatte, mit einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie

aus LABA und LAMA therapiert wurde und eine Verschreibung mit Roflumilast erhielt. Auch hier kann keine Aussage darüber getroffen werden, wie viele Patienten die Behandlung mit Roflumilast nach der Verschreibung tatsächlich begonnen haben. Versorgungsdaten aus Deutschland zeigen aber, dass zwischen 16,5–19,4 % der Patienten, für die eine Behandlung mit Roflumilast theoretisch möglich wäre, dieses Medikament auch tatsächlich einnehmen (siehe Abschnitt 3.2.2) [38]. Dies bedeutet, dass von den 728–2.458 Erwachsenen in der GKV-Population nur 120–477 Erwachsene eine Behandlung mit Roflumilast auch tatsächlich beginnen [72]. Zusätzlich zeigt sich im Rahmen einer Analyse von GKV-Routinedaten, dass über 69 % dieser Patienten Roflumilast nach durchschnittlich 142 Tagen abgesetzt haben [5]. Daraus resultierend ist davon auszugehen, dass in der Versorgungsrealität nur 37–148 Patienten in der GKV-Population Roflumilast tatsächlich einnehmen und auch nach durchschnittlich 142 Tagen weiternehmen würden [72].

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Dupilumab (Dupixent®)	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 <u>nicht</u> für Roflumilast geeignet sind	Beträchtlich	4.191–14.160
Dupilumab (Dupixent®)	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	Nicht belegt	728–2.458

COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICS: Inhalatives Corticosteroid; LABA: Langwirksamer Beta-2-Agonist; LAMA: Langwirksamer Muskarinantagonist

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientenpopulation, für die auf Basis der in Modul 4 J dargestellten Evidenz ein therapeutisch bedeutsamer beträchtlicher Zusatznutzen für die Anwendung von Dupilumab beansprucht wird (siehe Tabelle 3-14), entspricht der Teilpopulation (Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$ vom Soll), also Patienten mit einer diagnostizierten COPD, erhöhten Eosinophilen im Blut, einem Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$ vom Soll, die mit einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA therapiert wurden und trotzdem Exazerbationen aufweisen (siehe Tabelle 3-10). Die Herleitung dieser Patientenpopulation ist in Abschnitt 3.2.4 ausführlich beschrieben.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen

verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Beschreibung des Krankheitsbildes wurde medizinisch-wissenschaftliche Fachliteratur herangezogen. Informationen zu einzelnen Wirkstoffen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Zudem wurden internationale und national anerkannte Leitlinien herangezogen.

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der COPD in Deutschland wurde zunächst eine orientierende bibliographische Recherche in MEDLINE via PubMed durchgeführt. Zum Zweck einer ausreichend sicheren Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz von COPD auf Basis der aktuell verfügbaren Daten, welche auch eine Betrachtung des Schweregrades erlaubt, wurde eine Analyse von Routinedaten (Krankenkassenabrechnungsdaten) der GKV beauftragt, deren Methodik in Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 beschrieben wird [72]. Zur Bestimmung der Patienten mit erhöhten Eosinophilen wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt und die identifizierten Publikationen im Abschnitt 3.2.4 beschrieben.

Zur Hochrechnung der Zielpopulation und der Berechnung des Anteils an GKV-Patienten an der Zielpopulation wurden Daten des Statistischen Bundesamtes zur Gesamtbevölkerung in Deutschland sowie Informationen des Bundesministeriums für Gesundheit zum Versichertenstatus in der GKV verwendet [21, 79].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen

allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papi A, Theodoratou E, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5:20415.
2. Aghapour M, Raei P, Moghaddam SJ, Hiemstra PS, Heijink IH. Airway Epithelial Barrier Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Role of Cigarette Smoke Exposure. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2018;58:157–69.
3. Ajithkumar, C.S. Peripheral blood eosinophilia in COPD: prevalence and clinical characteristics. 2018;7:223–8.
4. Akmatov MK, Ermakova T, Holstiege J, Steffen A, Stillfried D von, Bätzing J. Comorbidity profile of patients with concurrent diagnoses of asthma and COPD in Germany. *Sci Rep*. 2020;10:17945. doi:10.1038/s41598-020-74966-1.
5. Albrecht I, Schild M, Greulich T, Azabdaftari D, Kossack N, Richter L, et al. Clinical and Economic Burden of COPD in Patients Poorly Controlled on LABA/LAMA or Inhaled Triple Therapy in Germany - A Retrospective Claims Data Analysis; 20.05.2024.
6. Arora S, Dev K, Agarwal B, Das P, Syed MA. Macrophages: Their role, activation and polarization in pulmonary diseases. *Immunobiology*. 2018;223:383–96.
7. AstraZeneca. Fachinformation Daxas® 500 Mikrogramm Filmtabletten: Stand: November 2023. 2010. www.fachinfo.de. [Zugriff: 04.07.2024].
8. Bade G, Khan MA, Srivastava AK, Khare P, Solaiappan KK, Guleria R, et al. Serum cytokine profiling and enrichment analysis reveal the involvement of immunological and inflammatory pathways in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of COPD*. 2014;9:759–73.
9. Barnes PJ. Inhaled Corticosteroids. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010;3:514–40.
10. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:16–27.
11. Barnes PJ. Targeting cytokines to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol*. 2018;18:454–66. doi:10.1038/s41577-018-0006-6.
12. Barnes PJ. Inflammatory endotypes in COPD. *Allergy*. 2019;74:1249–56.
13. Bhat A, Ashton RW. All that wheezes... *Cleve Clin J Med*. 2021;88:150–3.
14. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Colf LA, Bafadhel M, et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. *N Engl J Med*. 2023;389:205–14.
15. Blom L, Poulsen BC, Jensen BM, Hansen A, Poulsen LK. IL-33 Induces IL-9 Production in Human CD4⁺ T cells and Basophils. *PLoS One*. 2011;6:e21695.
16. Bösch D. Ernährungszustand und Körperzusammensetzung bei COPD – Was wissen wir? *Pneumologie*. 2009;63:380–6. doi:10.1055/s-0029-1214691.
17. Brusselle GG, Bracke K, Lahousse L. Targeted therapy with inhaled corticosteroids in COPD according to blood eosinophil counts. *Lancet Respir Med*. 2015;3:416–7.
18. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie - COPD Leitlinienreport: 2. Auflage. Version 1. 2021.

- https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-003m_S3_COPD_2021-09.pdf. [Zugriff: 04.07.2024].
19. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie - COPD Teilpublikation der Langfassung: 2. Auflage. Version 1. 2021. <https://www.leitlinien.de/themen/copd/2-auflage/2-auflage>. [Zugriff: 04.07.2024].
 20. Bundesministerium für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). ICD-10-GM Version 2024: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification. 2024. <https://klassifikationen.bfarm.de/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2024/index.htm>. [Zugriff: 04.07.2024].
 21. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Mitglieder und Versicherte – Informationen rund um Mitglieder und Versicherte der GKV: Statistik über Versicherte gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag jeweils zum 1. Juli des Jahres)-2019. 2019. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>. [Zugriff: 04.07.2024].
 22. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Rauchen. 2024. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/r/rauchen#:~:text=Raucherquoten%20in%20Deutschland,zu%2019%2C6%20Prozent%20rauchen>. [Zugriff: 04.07.2024].
 23. Calverley PMA, Rabe KF, Goehring U-M, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374:685–94.
 24. Casanova C, Celli BR, de-Torres JP, Martínez-Gonzalez C, Cosio BG, Pinto-Plata V, et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2017;50:1701162. doi:10.1183/13993003.01162-2017.
 25. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1005–12.
 26. Cilli A, Bal H, Gunen H. Efficacy and safety profile of roflumilast in a real-world experience. *J Thorac Dis*. 2019;11:1100–5.
 27. Cook N, Gey J, Oezel B, Mackay AJ, Kumari C, Kaur VP, et al. Impact of cough and mucus on COPD patients: primary insights from an exploratory study with an Online Patient Community. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:1365–76.
 28. Drake LY, Kita H. IL-33: Biological Properties, Functions and Roles in Airway Disease. *Immunol Rev*. 2017;278:173–84.
 29. Duffy SP, Criner GJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Evaluation and Management. *Med Clin North Am*. 2019;103:453–61.
 30. Elliott MW, Adams L, Cockcroft A, MacRae KD, Murphy K, Guz A. The Language of Breathlessness. Use of Verbal Descriptors by Patients with Cardiopulmonary Disease. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144:826–32.

31. Fieldes M, Bourguignon C, Assou S, Nasri A, Fort A, Vachier I, et al. Targeted therapy in eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *ERJ Open Res.* 2021;7:1–14.
32. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15:35–50.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V: (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL). 2024. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3454/DMP-A-RL_2023-11-16_iK-2024-07-01.pdf. [Zugriff: 08.07.2024].
34. Gesundheitsatlas Deutschland des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDO). Atemwegserkrankung COPD. 2021. <https://www.gesundheitsatlas-deutschland.de/erkrankung/copd?activeValueType=prevalence&activeLayerType=state>. [Zugriff: 04.07.2024].
35. Gillissen A, Jany B, Randerath W. Weißbuch Lunge 2023: Pneumologische Erkrankungen in Deutschland – Zahlen und Fakten. 2023. https://pneumologie.de/storage/app/media/uploaded-files/20230320_Wei%C3%9Fbuch_Lunge_2023.pdf. [Zugriff: 04.07.2024].
36. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2024 Report. 2024. <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>. [Zugriff: 04.07.2024].
37. Gothe H, Rajsic S, Vukicevic D, Schoenfelder T, Jahn B, Geiger-Gritsch S, et al. Algorithms to identify COPD in health systems with and without access to ICD coding: a systematic review. *BMC Health Serv Res.* 2019;19:737.
38. Graf J, Jörres RA, Lucke T, Nowak D, Vogelmeier CF, Ficker JH. Medical Treatment of COPD. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;155:599–605.
39. Halpin DMG, Decramer M, Celli BR, Mueller A, Metzdorf N, Tashkin DP. Effect of a single exacerbation on decline in lung function in COPD. *Respir Med.* 2017;128:85–91. doi:10.1016/j.rmed.2017.04.013.
40. Halpin DMG, Jong HJI de, Carter V, Skinner D, Price DB. Distribution, Temporal Stability and Appropriateness of Therapy of Patients With COPD in the UK in Relation to GOLD 2019. *EClinicalMedicine.* 2019;14:32–41. doi:10.1016/j.eclinm.2019.07.003.
41. Halpin DMG, Dransfield MT, Han MK, Jones CE, Kilbride S, Lange P, et al. The effect of exacerbation history on outcomes in the IMPACT trial. *Eur Respir J.* 2020;55:1901921.
42. Han MK. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Women: A Biologically Focused Review with a Systematic Search Strategy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:711–21.
43. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of Dupilumab. *Clin Exp Allergy.* 2020;50:5–14.
44. Heidemann C, Scheidt-Nave C, Beyer A-K, Baumert J, Thamm R, Maier B, Hapke U. Gesundheitliche Lage von Erwachsenen in Deutschland - Ergebnisse zu ausgewählten Indikatoren der Studie GEDA 2019/2020-EHIS. *Journal of Health Monitoring.* 2021;6:3–27.

45. HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG. Fachinformation Roflumilast Heumann 250 Mikrogramm Tabletten: Stand: Februar 2023. 2022. www.fachinfo.de. [Zugriff: 04.07.2024].
46. Hillas G, Perlikos F, Tzanakis N. Acute exacerbation of COPD: is it the "stroke of the lungs"? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:1579–86.
47. Hurst JR, Han MK, Singh B, Sharma S, Kaur G, Nigris E de, et al. Prognostic risk factors for moderate-to-severe exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic literature review. *Respir Res*. 2022;23:213.
48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzung von BARMER Versorgungsdaten im Verfahren der Dossierbewertung des IQWiG: Auftrag: GA17-04. 2020. https://www.iqwig.de/download/ga17-04_nutzung-von-versorgungsdaten-in-der-dossierbewertung_arbeitspapier_v1-0.pdf. [Zugriff: 04.07.2024].
49. Jafari Andarian S, Olyaeemanesh A, Hosseini SA, Akbari Sari A, Firoozbakhsh S, Nouhi Jadesi M, Mobinizadeh M. The safety and effectiveness of the current treatment regimen with or without roflumilast in advanced COPD patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med J Islam Repub Iran*. 2016;30:332.
50. Joo H, Han D, Lee JH, Rhee CK. Incidence of Adverse Effects and Discontinuation Rate between Patients Receiving 250 Micrograms and 500 Micrograms of Roflumilast: A Comparative Study. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2018;81:299–304.
51. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, Cazzola M, Vogelmeier CF, Leynaud D, Ostinelli J. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J*. 2011;37:264–72.
52. Ko FW, Chan KP, Hui DS, Goddard JR, Shaw JG, Reid DW, Yang IA. Acute exacerbation of COPD. *Respirology*. 2016;21:1152–65.
53. Kolsum U, Damera G, Pham T-H, Southworth T, Mason S, Karur P, et al. Pulmonary inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease with higher blood eosinophil counts. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:1181-1184.e7. doi:10.1016/j.jaci.2017.04.027.
54. Linden D, Guo-Parke H, Coyle PV, Fairley D, McAuley DF, Taggart CC, Kidney J. Respiratory viral infection: a potential "missing link" in the pathogenesis of COPD. *Eur Respir Rev*. 2019;28:N.A.
55. Lundblad LKA, Thompson-Figueroa J, Leclair T, Sullivan MJ, Poynter ME, Irvin CG, Bates JHT. Tumor Necrosis Factor-alpha Overexpression in Lung Disease: A Single Cause behind a Complex Phenotype. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:1363–70.
56. Marshall DC, Al Omari O, Goodall R, Shalhoub J, Adcock IM, Chung KF, Salciccioli JD. Trends in prevalence, mortality, and disability-adjusted life-years relating to chronic obstructive pulmonary disease in Europe: an observational study of the global burden of disease database, 2001-2019. *BMC Pulm Med*. 2022;22:289.
57. Martinez FJ, Rabe KF, Calverley PMA, Fabbri LM, Sethi S, Pizzichini E, et al. Determinants of Response to Roflumilast in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Pooled Analysis of Two Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:1268–78. doi:10.1164/rccm.201712-2493OC.

58. Maselli DJ, Bhatt SP, Anzueto A, Bowler RP, DeMeo DL, Diaz AA, et al. Clinical Epidemiology of COPD: Insights From 10 Years of the COPD Gene Study. *Chest*. 2019;156:228–38. doi:10.1016/j.chest.2019.04.135.
59. Maspero J, Adir Y, Al-Ahmad M, Celis-Preciado CA, Colodenco FD, Giavina-Bianchi P, et al. Type 2 inflammation in asthma and other airway diseases. *ERJ Open Res*. 2022;8:1–19.
60. Medical Research Council (MRC) Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. DEFINITION AND CLASSIFICATION OF CHRONIC BRONCHITIS FOR CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL PURPOSES. *The Lancet*. 1965;285:775–9.
61. Miravittles M, Ribera A. Understanding the impact of symptoms on the burden of COPD. *Respir Res*. 2017;18:67.
62. Oshagbemi OA, Burden AM, Braeken DCW, Henskens Y, Wouters EFM, Driessen JHM, et al. Stability of Blood Eosinophils in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and in Control Subjects, and the Impact of Sex, Age, Smoking, and Baseline Counts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:1402–4. doi:10.1164/rccm.201701-0009LE.
63. Oshagbemi OA, Franssen FME, van Kraaij S, Braeken DCW, Wouters EFM, Maitland-van der Zee AH, et al. Blood Eosinophil Counts, Withdrawal of Inhaled Corticosteroids and Risk of COPD Exacerbations and Mortality in the Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *COPD*. 2019;16:152–9. doi:10.1080/15412555.2019.1608172.
64. Park TS, Kang J, Lee JS, Oh Y-M, Lee S-D, Lee SW. Adherence to roflumilast under dose-escalation strategy in Korean patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:871–9.
65. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3:435–42. doi:10.1016/S2213-2600(15)00106-X.
66. Prins HJ, Duijkers R, Lutter R, Daniels JM, van der Valk P, Schoorl M, et al. Blood eosinophilia as a marker of early and late treatment failure in severe acute exacerbations of COPD. *Respir Med*. 2017;131:118–24. doi:10.1016/j.rmed.2017.07.064.
67. Qian Y, Cai C, Sun M, Lv D, Zhao Y. Analyses of Factors Associated with Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023;18:2707–23.
68. Rabe KF, Rennard SI, Martinez FJ, Celli BR, Singh D, Papi A, et al. Targeting Type 2 Inflammation and Epithelial Alarmins in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Biologics Outlook. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208:395–405.
69. Salvesen ØNU, Davidsen JR, Pottegård A, Henriksen DP. Roflumilast Usage from 2010 to 2016: A Danish Nationwide Drug Utilization Study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;123:314–9.
70. Salvi S. Tobacco Smoking and Environmental Risk Factors for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med*. 2014;35:17–27.
71. Sanofi Winthrop Industrie. Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigen - Zusammenfassung der Merkmale des

- Arzneimittels (SmPC): Stand: Juni 2024. 2017.
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240628163134/anx_163134_de.pdf. [Zugriff: 04.07.2024].
72. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi). Berechnung zur Epidemiologie und Herleitung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet COPD 2024.
 73. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi). Project Report - Epidemiology - Dupilumab as add-on maintenance therapy in adults with chronic obstructive pulmonary disease: longitudinal, retrospective cohort study design on a health claims research database. Germany 2024.
 74. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Sanofi). Clinical Study Report: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 52-week pivotal study to assess the efficacy, safety, and tolerability of dupilumab in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with type 2 inflammation (BOREAS) 2023.
 75. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Sanofi). Clinical Study Report: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 52-week pivotal study to assess the efficacy, safety, and tolerability of dupilumab in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with type 2 inflammation (NOTUS) 2023.
 76. Singh D, Agustí A, Martínez FJ, Papi A, Pavord ID, Wedzicha JA, et al. Blood Eosinophils and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Science Committee 2022 Review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206:17–24.
 77. Smithgall MD, Comeau MR, Yoon B-RP, Kaufman D, Armitage R, Smith DE. IL-33 amplifies both Th1- and Th2-type responses through its activity on human basophils, allergen-reactive Th2 cells, iNKT and NK cells. *Int Immunol*. 2008;20:1019–30.
 78. Ständer S, Ketz M, Kossack N, Akumo D, Pignot M, Gabriel S, Chavda R. Epidemiology of Prurigo Nodularis compared with Psoriasis in Germany: A Claims Database Analysis. *Acta Derm Venereol*. 2020;100:adv00309. doi:10.2340/00015555-3655.
 79. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Altersgruppen. Bevölkerung nach Altersgruppen 2011 bis 2023 in Prozent - Stand Juni 2024. 2024. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/bevoelkerung-altersgruppen-deutschland.html>. [Zugriff: 17.07.2024].
 80. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012;67:957–63.
 81. Sun J, Liu T, Yan Y, Huo K, Zhang W, Liu H, Shi Z. The role of Th1/Th2 cytokines played in regulation of specific CD4⁺ Th1 cell conversion and activation during inflammatory reaction of chronic obstructive pulmonary disease. *Scand J Immunol*. 2018;88:e12674.
 82. Tashkin DP, Wechsler ME. Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:335–49.

83. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193:965–74.
84. Vogelmeier CF, Buhr RG, Burghuber O, Criée C-P, Ewig S, Godnic-Cvar J, et al. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). [Guideline for the Diagnosis and Treatment of COPD Patients - Issued by the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Austrian Society of Pneumology]. *Pneumologie.* 2018;72:253–308.
85. World Health Organization (WHO). Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2023. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)). [Zugriff: 04.07.2024].
86. Yabluchanskiy A, Ma Y, Iyer RP, Hall ME, Lindsey ML. Matrix Metalloproteinase-9: Many Shades of Function in Cardiovascular Disease. *Physiology (Bethesda).* 2013;28:391–403.
87. Yun JH, Lamb A, Chase R, Singh D, Parker MM, Saferali A, et al. Blood eosinophil thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:2037-2047.e10. doi:10.1016/j.jaci.2018.04.010.
88. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland. Dashboard Versorgungsatlas: Chronisch-obstruktive Lungenkrankheit (COPD). 2023. https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/99/VA_19-06_Bericht-COPD_2019-08-20_V2_1.pdf. [Zugriff: 04.07.2024].
89. Zhu J, Yamane H, Paul WE. Differentiation of Effector CD4 T cell populations (*). *Annu Rev Immunol.* 2010;28:445–89.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab (Dupixent®) Fertigspritze bzw. Fertigen	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	1-mal alle 2 Wochen, subkutan	26	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Zweifach-Therapie bestehend aus LAMA und LABA				
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	Kontinuierlich: 1-mal täglich 1 Inhalation	365	1
Dreifach-Therapie bestehend aus LAMA, LABA und ICS				
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	Kontinuierlich: 1-mal täglich 1 Inhalation	365	1

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	kontrolliert ist			
Zweifach-Therapie bestehend aus LAMA und LABA in Kombination mit Roflumilast				
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	Kontinuierlich: 1-mal täglich 1 Inhalation	365	1
Roflumilast (Daxas® 500 Mikrogramm) Filmtabletten	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	Kontinuierlich: Erhaltungsdosis 1-mal täglich 1 Filmtablette	365	1
Dreifach-Therapie bestehend aus LAMA, LABA und ICS in Kombination mit Roflumilast				
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	Kontinuierlich: 1-mal täglich 1 Inhalation	365	1
Roflumilast (Daxas® 500 Mikrogramm)	Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut	Kontinuierlich: Erhaltungsdosis 1-mal täglich	365	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Filmtabletten	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	1 Filmtablette		
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; ICS: Inhalatives Corticosteroid; LABA: Langwirksamer Beta-2-Agonist; LAMA: Langwirksamer Muskarinantagonist</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Dupilumab

Das Anwendungsgebiet von Dupilumab umfasst erwachsene Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichneter 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 [7].

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Dupilumab in Tabelle 3-15 basieren auf der Fachinformation von Dupixent[®]. Dementsprechend wird Dupilumab in einer Dosierung von 300 mg einmal alle 2 Wochen verabreicht, woraus sich 26 Behandlungen pro Patient pro Jahr ergeben. Da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird eine kontinuierlich fortgesetzte Behandlung mit Dupilumab angenommen [7]. Hochgerechnet auf ein Jahr (365 Tage) ergeben sich insgesamt 26 Behandlungstage pro Patient pro Jahr mit Dupilumab.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Hinweis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im Beratungsgespräch beim G-BA gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV am 24. Januar 2024 unter der Vorgangsnummer 2023-B-319 wurde 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“ folgende zVT benannt: „LAMA und LABA und gegebenenfalls ICS und Roflumilast, sofern die für die Anwendung von Roflumilast notwendigen Kriterien erfüllt sind“ [2]. 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. Wie im Abschnitt 3.1 erläutert, ist der Einsatz von Roflumilast gemäß Zulassung auf Patienten mit einem Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll beschränkt, weshalb für die Umsetzung der zVT zwei Teilpopulationen (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll vs. Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll) gebildet werden.

Da weder vom G-BA noch in der NVL konkrete Wirkstoffe für die Arzneimittelklassen LAMA, LABA und ICS benannt werden, können grundsätzlich sämtliche Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen in unterschiedlichen Dosierungen eingesetzt werden. Unter Berücksichtigung der beiden Teilpopulationen erfolgt die Berechnung der Kosten deshalb jeweils anhand einer Spanne. Für die Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll) setzt sich die Spanne aus den Kosten der Zweifach-Therapie aus LAMA und LABA (Untergrenze) und der Dreifach-Therapie aus LAMA, LABA und ICS (Obergrenze) zusammen. Die Spanne der Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll) umfasst ebenso die Zweifach- und Dreifach-Therapie als Unter- und Obergrenze, die jeweils um die Kosten für Roflumilast ergänzt werden. Grundsätzlich kann sowohl die Dreifach-Therapie als auch die Zweifach-Therapie entweder als Kombination aus Einzelpräparaten oder als Fixkombination eingenommen werden. Im Hinblick auf den deutschen Versorgungsalltag ist jedoch davon auszugehen, dass die tägliche Einnahme einer Fixkombination gegenüber der täglichen Einnahme von 2 bzw. 3 Einzelpräparaten in der Regel präferiert wird. Zusätzlich dazu sind die Wirkstoffe der Arzneimittelklassen LAMA, LABA und ICS sowie Roflumilast als Generika im deutschen Versorgungsalltag verfügbar. Die Auswahl der aufgeführten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen erfolgt anhand des wirtschaftlichsten Präparats. Falls mehrere Wirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen identifiziert werden konnten, erfolgt die Berechnung der Kosten exemplarisch nur für eines dieser Arzneimittel.

Da es sich bei der COPD um eine chronische Erkrankung handelt, kann die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein. Nachfolgend wird, sofern in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben ist, als Behandlungsdauer ein Jahr (365 Tage) mit 52 Wochen angenommen.

Zweifach-Therapie aus LAMA und LABA

Umeclidinium/Vilanterol

Umeclidinium/Vilanterol wird kontinuierlich 1-mal täglich mit jeweils 1 Inhalation eingenommen [3], woraus sich 365 Behandlungen pro Patient pro Jahr berechnen.

Dreifach-Therapie aus LAMA, LABA und ICS*Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol*

Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol wird kontinuierlich 1-mal täglich mit jeweils 1 Inhalation eingenommen [4], woraus sich 365 Behandlungen pro Patient pro Jahr berechnen.

Zweifach-Therapie aus LAMA und LABA oder Dreifach-Therapie aus LAMA, LABA und ICS in Kombination mit Roflumilast

Zusätzlich zu den unter der Zweifach-Therapie aus LAMA und LABA sowie unter der Dreifach-Therapie aus LAMA, LABA und ICS dargestellten Fixkombinationen kommt für erwachsene Patienten mit schwerer COPD (chronisch-obstruktive pulmonale Erkrankung, FEV₁ nach Anwendung eines Bronchodilatators weniger als 50 % vom Soll) und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit, begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie, eine Dauertherapie mit Roflumilast infrage [1].

Roflumilast

Roflumilast wird gemäß Fachinformation als Anfangs- und Erhaltungsdosis verabreicht. Als Anfangsdosis wird Roflumilast in einer Dosierung von 250 µg kontinuierlich 1-mal täglich für 28 Tage eingenommen [6]. Als Erhaltungsdosis werden 500 µg kontinuierlich 1-mal täglich verabreicht [1]. Die Anfangsdosis von 250 µg wird hier nicht berücksichtigt, da sie nur einmalig für 28 Tage zu Behandlungsbeginn verabreicht wird. Deshalb ergeben sich für die Erhaltungsdosis von Roflumilast insgesamt 365 Behandlungen pro Patient pro Jahr.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-15). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dupilumab (Dupixent®) Fertigspritze bzw. Fertigen	Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichneter COPD, die trotz einer Kombinationstherapie	1-mal alle 2 Wochen, subkutan	26

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
	aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist		
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Zweifach-Therapie bestehend aus LAMA und LABA			
Fixkombination: Umeclidinium/Vilanterol Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation	Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichneter 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	Kontinuierlich: 1-mal täglich 1 Inhalation	365
Dreifach-Therapie bestehend aus LAMA, LABA und ICS			
Fixkombination: Fluticasonfuroat/ Umeclidinium/Vilanterol Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation	Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichneter 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	Kontinuierlich: 1-mal täglich 1 Inhalation	365
Zweifach-Therapie bestehend aus LAMA und LABA in Kombination mit Roflumilast			
Fixkombination: Umeclidinium/Vilanterol Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation	Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichneter COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht	Kontinuierlich: 1-mal täglich 1 Inhalation	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
	ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist		
Roflumilast (Daxas® 500 Mikrogramm) Filmtablette	Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichneter 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	Kontinuierlich: Erhaltungsdosis 1-mal täglich 1 Filmtablette	365
Dreifach-Therapie bestehend aus LAMA, LABA und ICS in Kombination mit Roflumilast			
Fixkombination: Fluticasonfuroat/ Umeclidinium/Vilanterol Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation	Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichneter 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	Kontinuierlich: 1-mal täglich 1 Inhalation	365
Roflumilast (Daxas® 500 Mikrogramm) Filmtablette	Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichneter 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	Kontinuierlich: Erhaltungsdosis 1-mal täglich 1 Filmtablette	365

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; ICS: Inhalatives Corticosteroid; LABA: Langwirksamer Beta-2-Agonist; LAMA: Langwirksamer Muskarinantagonist</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab (Dupixent®) Fertigspritze bzw. Fertigenpen	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	26	300 mg (≙ 1 Fertigspritze/-pen à 300 mg)	7.800 mg (≙ 26 Fertigspritzen/-pens à 300 mg)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Zweifach-Therapie bestehend aus LAMA und LABA				
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	365	55 µg/22µg (≙ 1 Inhalation à 55 µg/22µg)	20.075 µg/8.030 µg (≙ 4,06 Packungen mit 90 Dosen à 55 µg/22µg)
Dreifach-Therapie bestehend aus LAMA, LABA und ICS				
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	365	92 µg/55 µg/22 µg (≙ 1 Inhalation à 92 µg/55 µg/22 µg)	33.580 µg/20.075 µg/8.030 µg (≙ 4,06 Packungen mit 90 Dosen à 92 µg/55 µg/22 µg)
Zweifach-Therapie bestehend aus LAMA und LABA in Kombination mit Roflumilast				
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	365	55 µg/22µg (≙ 1 Inhalation à 55 µg/22µg)	20.075 µg/8.030 µg (≙ 4,06 Packungen mit 90 Dosen à 55 µg/22µg)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist			
Roflumilast (Daxas [®] 500 Mikrogramm) Filmtablette	Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichneter 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	365	Erhaltungsdosis 500 µg (≙ 1 Filmtablette à 500 µg)	182.500 µg (≙ 4,06 Packungen mit 90 Stk. á 500 µg)
Dreifach-Therapie bestehend aus LAMA, LABA und ICS in Kombination mit Roflumilast				
Fixkombination: Fluticasonfuroat/ Umeclidinium/ Vilanterol Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation	Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichneter 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	365	92 µg/55 µg/22 µg (≙ 1 Inhalation à 92 µg/55 µg/22 µg)	33.580 µg/20.075 µg/ 8.030 µg (≙ 4,06 Packungen mit 90 Dosen à 92 µg/55 µg/22 µg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
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	365	Erhaltungsdosis 500 µg (≙ 1 Filmtablette à 500 µg)	182.500 µg (≙ 4,06 Packungen mit 90 Stk. á 500 µg)
COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; ICS: Inhalatives Corticosteroid; LABA: Langwirksamer Beta-2-Agonist; LAMA: Langwirksamer Muskarinantagonist				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Vorbemerkung

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient erfolgt anhand der jeweiligen Dosierungsangaben aus den Fachinformationen der aufgeführten Arzneimittel und wurde mit den Angaben zur Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr aus Tabelle 3-16 zusammengeführt [1, 3, 4, 7].

Zu bewertendes Arzneimittel

Dupilumab

Die Angaben zum Verbrauch pro Gabe von Dupilumab aus Tabelle 3-17 wurden der Fachinformation von Dupixent® entnommen [7]. Dupilumab wird 1-mal alle 2 Wochen injiziert und die empfohlene Dosis beträgt pro Gabe 300 mg. Hochgerechnet auf ein Jahr ergibt dies pro Patient einen Verbrauch von 7.800 mg (= 26 Behandlungen × 300 mg). Dies entspricht 26 Fertigspritzen bzw. Fertigpens à 300 mg. Bei einer Packung mit 6 Fertigspritzen bzw. Fertigpens ergibt dies 4,33 Packungen (= 26 Behandlungen ÷ 6 Stück) pro Patient pro Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zweifach-Therapie aus LAMA und LABA

Umeclidinium/Vilanterol

Die empfohlene Dosis Umeclidinium/Vilanterol aus Tabelle 3-17 beträgt täglich 55 µg Umeclidinium und 22 µg Vilanterol [3], eingenommen als 1 Inhalation à 55 µg/22 µg Umeclidinium/Vilanterol. Hochgerechnet auf ein Jahr führt dies zu einem Verbrauch pro Patient von 20.075 µg (= 365 Behandlungen × 55 µg) Umeclidinium und 8.030 µg (= 365 Behandlungen × 22 µg) Vilanterol, was insgesamt 365 Inhalationen entspricht. Bei einer Packung mit 90 Dosen ergibt dies 4,06 Packungen (= 365 Behandlungen ÷ 90 Dosen) pro Patient pro Jahr.

Dreifach-Therapie aus LAMA, LABA und ICS

Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol

Die empfohlene Dosis Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol aus Tabelle 3-17 beträgt täglich 92 µg Fluticasonfuroat, 55 µg Umeclidinium und 22 µg Vilanterol [4], eingenommen als 1 Inhalation à 92 µg/55 µg/22 µg Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol. Hochgerechnet auf ein Jahr führt dies zu einem Verbrauch pro Patient von 33.580 µg (= 365 Behandlungen × 92 µg) Fluticasonfuroat, 20.075 µg (= 365 Behandlungen × 55 µg) Umeclidinium und 8.030 µg (= 365 Behandlungen × 22 µg) Vilanterol, was insgesamt 365 Inhalationen entspricht. Bei einer Packung mit 90 Dosen ergibt dies 4,06 Packungen (= 365 Behandlungen ÷ 90 Dosen) pro Patient pro Jahr.

Zweifach-Therapie aus LAMA und LABA oder Dreifach-Therapie aus LAMA, LABA und ICS in Kombination mit Roflumilast

Zusätzlich zu den unter der Zweifach-Therapie aus LAMA und LABA sowie unter der Dreifach-Therapie aus LAMA, LABA und ICS dargestellten Fixkombinationen kommt für erwachsene Patienten mit schwerer COPD (chronisch-obstruktive pulmonale Erkrankung, FEV₁ nach Anwendung eines Bronchodilatators weniger als 50 % vom Soll) und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit, begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie, eine Dauertherapie mit Roflumilast infrage. Dieser Wirkstoff wird in unterschiedlichen Wirkstärken und Behandlungstagen als Anfangs- und Erhaltungsdosis verabreicht [1].

Roflumilast

Die empfohlene Dosis Roflumilast aus Tabelle 3-17 beträgt täglich 500 µg, eingenommen als 1 Filmtablette á 500 µg [1]. Da die Anfangsdosis nur einmalig für 28 Tage zu Behandlungsbeginn verabreicht wird, wird im Folgenden die Erhaltungsdosis auf ein Jahr hochgerechnet. Dies führt zu einem Verbrauch pro Patient von 182.500 µg (= 365 Behandlungen × 500 µg), was jeweils 365 Tabletten entspricht. Bei einer Packung mit 90 Tabletten ergibt dies 4,06 Packungen (= 365 Behandlungen ÷ 90 Tabletten) pro Patient pro Jahr.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Dupilumab (Dupixent®) Fertigspritze bzw. Fertigpen	PZN: 14350181 Dupixent®, [2 ml = 300 mg] 150 mg/ml Injektionslösung im Fertigpen 6 Stk. (N3) AVP: 3.908,39 €	3.686,47 € [2,00 € ^a ; 219,92 € ^b]
	PZN: 12727291 Dupixent®, [2 ml = 300 mg] 150 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze 6 Stk. (N3) AVP: 3.908,39 €	3.686,47 € [2,00 € ^a ; 219,92 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Fixkombination: Umeclidinium/Vilanterol Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation	PZN: 14336229 Anoro Ellipta, 55 µg/22 µg Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation 30 Einzeldosen, 3 Stk. AVP: 155,40 €	145,42 € [2,00 € ^a ; 7,98 € ^b]
Fixkombination: Fluticasonfuroat/ Umeclidinium/Vilanterol Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation	PZN: 14055967 Elebrato Ellipta, 92 µg/55 µg/22 µg Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation 30 Einzeldosen, 3 Stk. AVP: 216,27 €	202,92 € [2,00 € ^a ; 11,35 € ^b]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Roflumilast (Daxas [®] 500 Mikrogramm) Filmtablette	PZN: 06563661 Daxas [®] , 500 µg Filmtabletten 90 Stk. AVP: 229,12 (FB: 128,26 €)	109,03 € [2,00 € ^a ; 17,23 € ^d]
Stand Lauer-Taxe: 01.07.2024 a: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V b: Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V c: Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3a SGB V d: Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V AVP: Apothekenverkaufspreis; FB: Festbetrag; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-18 bildet die Apothekenverkaufspreise (AVP) (inklusive 19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte für das zu bewertende Arzneimittel und für die zVT ab. Sofern zutreffend, werden

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a Sozialgesetzbuch (SGB) V (2,00 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel),
- Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V, (7 % für patentgeschützte, nicht festbetragsgeregelte Arzneimittel); ggf. in Verbindung mit § 130a Abs. 3b SGB V (+10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel)
- Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt in Höhe von 10 %)

von dem AVP subtrahiert. Der Generikaabschlag für Festbetragsarzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V wird nur dann abgezogen, wenn dieser in der Lauer-Taxe aufgeführt ist. In Tabelle 3-18 werden nur verkehrsfähige Packungen aufgeführt, die sich im Vertrieb befinden und die nach der Packungsgrößenverordnung erstattungsfähig sind. (Re-)Importe werden nicht berücksichtigt. Die Preise und Rabatte der aufgeführten Arzneimittel wurden am 01. Juli 2024 aus der Lauer-Taxe abgerufen. Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers lagen keine Änderungen der Abgabepreise der pharmazeutischen Unternehmer und damit verbundene Änderungen des AVP vor. Ebenfalls lagen zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers keine Änderungen der Festbeträge vor.

Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und der zVT

Tabelle 3-19: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Produkt	Kosten pro Packung (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) ^a	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab (Dupixent®) Fertigspritze bzw. Fertigen	Dupixent® 300 mg Fertigen	3.686,47 €	26 Fertigen (4,33 Packungen)	15.974,70 €
	Dupixent® 300 mg Fertigspritzen	3.686,47 €	26 Fertigspritzen (4,33 Packungen)	15.974,70 €
	Arzneimittelkosten Dupilumab			15.974,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Zweifach-Therapie bestehend aus LAMA und LABA				
Fixkombination: Umeclidinium/Vilanterol Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation	Anoro Ellipta 55 µg/22 µg	145,42 €	365 Inhalationen (4,06 Packungen)	589,76 €
	Arzneimittelkosten der Zweifach-Therapie bestehend aus LAMA und LABA			589,76 €
Dreifach-Therapie bestehend aus LAMA, LABA und ICS				
Fixkombination: Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation	Elebrato Ellipta 92 µg/55 µg/22 µg	202,92 €	365 Inhalationen (4,06 Packungen)	822,95 €
	Arzneimittelkosten der Dreifach-Therapie bestehend aus LAMA, LABA und ICS			822,95 €
Spanne der Arzneimittelkosten für die Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)				589,76 €–822,95 €
Zweifach-Therapie bestehend aus LAMA und LABA in Kombination mit Roflumilast				
Fixkombination: Umeclidinium/Vilanterol Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation	Anoro Ellipta 55 µg/22 µg	145,42 €	365 Inhalationen (4,06 Packungen)	589,76 €
	Roflumilast (Daxas® 500 Mikrogramm) Filmtablette	Daxas® 500 µg	109,03 €	365 Tabletten (4,06 Packungen)
Arzneimittelkosten der Zweifach-Therapie bestehend aus LAMA und LABA in Kombination mit Roflumilast			1.031,94 €	

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Produkt	Kosten pro Packung (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) ^a	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
Dreifach-Therapie bestehend aus LAMA, LABA und ICS in Kombination mit Roflumilast				
Fixkombination: Fluticasonfuroat/ Umeclidinium/ Vilanterol Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation	Elebrato Ellipta 92 µg/55 µg/ 22 µg	202,92 €	365 Inhalationen (4,06 Packungen)	822,95 €
Roflumilast (Daxas® 500 Mikrogramm) Filmtablette	Daxas® 500 µg	109,03 €	365 Tabletten (4,06 Packungen)	442,18 €
	<i>Arzneimittelkosten der Dreifach-Therapie bestehend aus LAMA, LABA und ICS in Kombination mit Roflumilast</i>			1.265,13 €
Spanne der Arzneimittelkosten für die Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll)				1.031,94 €– 1.265,13 €
a: Hierbei handelt es sich um eine Angabe gerundeter Anzahl Packungen. Es wird mit der ungerundeten Anzahl weitergerechnet.				
FEV ₁ : Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; LABA: Langwirksamer Beta-2-Agonist; LAMA: Langwirksamer Muskarinantagonist; Post-BD: Nach der Bronchodilatation				
Quelle: Eigene Berechnung von Sanofi [8]				

Zur Berechnung der in Tabelle 3-19 aufgeführten Arzneimittelkosten wurde zuerst mit Hilfe des Jahresverbrauchs die jeweils notwendige Anzahl an Packungen ermittelt. Sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zVT wurde für die Berechnung die ungerundete Anzahl an Packungen verwendet. Aus der Anzahl der pro Jahr benötigten Packungen und der Kosten pro Packung abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr berechnet. Wie im Abschnitt 3.3.1 beschrieben, werden diese unter Berücksichtigung der beiden Teilpopulationen als 2 Spannen mit den jeweils wirtschaftlichsten Optionen angegeben. Für die Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll) setzt sich die Spanne aus der Zweifach- und Dreifach-Therapie zusammen, welche jeweils durch eine Fixkombination abgebildet werden kann. Für die Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll) wird diese Spanne durch Roflumilast ergänzt. Somit ergeben sich für Patienten mit einem Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll, die nicht für Roflumilast geeignet sind, Arzneimittelkosten von 589,76–822,95 € und für Patienten mit einem Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll, die für Roflumilast geeignet sind, 1.031,94–1.265,13 € [8].

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab (Dupixent®) Fertigspritze bzw. Fertigen	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	Keine	Keine	Keine

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Zweifach-Therapie bestehend aus LAMA und LABA				
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	Keine	Keine	Keine
Dreifach-Therapie bestehend aus LAMA, LABA und ICS				
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	Keine	Keine	Keine
Zweifach-Therapie bestehend aus LAMA und LABA in Kombination mit Roflumilast				
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	Keine	Keine	Keine

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
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	Keine	Keine	Keine
Dreifach-Therapie bestehend aus LAMA, LABA und ICS in Kombination mit Roflumilast				
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	Keine	Keine	Keine
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	Keine	Keine	Keine
COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICS: Inhalatives Corticosteroid; LABA: Langwirksamer Beta-2-Agonist; LAMA: Langwirksamer Muskarinantagonist				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß § 4 Abs. 8 AM-NutzenV bezieht sich die Aufstellung auf zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechend den Fach- und Gebrauchsinformationen, bei denen regelhaft Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT bestehen. Hierbei sind gemäß den Vorgaben des G-BA lediglich solche Kosten zu berücksichtigen, welche mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie durch Routineuntersuchungen (z. B. regelmäßige Laborleistungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Gemäß der Fachinformation von Dupixent® sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei der Gabe von Dupilumab erforderlich [7].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Den jeweiligen Fachinformationen der Wirkstoffe Umeclidinium/Vilanterol, Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol und Roflumilast ist zu entnehmen, dass keine zusätzlichen GKV-Leistungen bei der Gabe der jeweiligen Arzneimittel anfallen [1, 3, 4].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Keine	Keine
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Wie in Tabelle 3-20 dargestellt, fallen weder für das zu bewertende Arzneimittel noch für die zVT zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-21 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dupilumab (Dupixent®) Fertigspritze bzw. Fertigen	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	Keine	Keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Zweifach-Therapie bestehend aus LAMA und LABA			
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	Keine	Keine
Dreifach-Therapie bestehend aus LAMA, LABA und ICS			
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	Keine	Keine
Zweifach-Therapie bestehend aus LAMA und LABA in Kombination mit Roflumilast			
Fixkombination: Umeclidinium/Vilanterol Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation	Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer	Keine	Keine

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
	Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist		
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	Keine	Keine
Dreifach-Therapie bestehend aus LAMA, LABA und ICS in Kombination mit Roflumilast			
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	Keine	Keine
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	Keine	Keine
COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICS: Inhalatives Corticosteroid; LABA: Langwirksamer Beta-2-Agonist; LAMA: Langwirksamer Muskarinantagonist			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dupilumab (Dupixent®) Fertigspritze bzw. Fertigen	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 €	Keine	Keine	15.974,70 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Zweifach-Therapie bestehend aus LAMA und LABA					
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	589,76 €	Keine	Keine	589,76 €
Jahrestherapiekosten der Zweifach-Therapie bestehend aus LAMA und LABA					589,76 €
Dreifach-Therapie bestehend aus LAMA, LABA und ICS					
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	822,95 €	Keine	Keine	822,95 €
Jahrestherapiekosten der Dreifach-Therapie bestehend aus LAMA, LABA und ICS					822,95 €
Spanne der Jahrestherapiekosten für die Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)					589,76 €– 822,95 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro
Zweifach-Therapie bestehend aus LAMA und LABA in Kombination mit Roflumilast					
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	589,76 €	Keine	Keine	589,76 €
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	442,18 €	Keine	Keine	442,18 €
Jahrestherapiekosten der Zweifach-Therapie bestehend aus LAMA und LABA in Kombination mit Roflumilast					1.031,94 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Dreifach-Therapie bestehend aus LAMA, LABA und ICS in Kombination mit Roflumilast					
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	822,95 €	Keine	Keine	822,95 €
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	442,18 €	Keine	Keine	442,18 €
	Jahrestherapiekosten der Dreifach-Therapie bestehend aus LAMA, LABA und ICS in Kombination mit Roflumilast				1.265,13 €
Spanne der Jahrestherapiekosten für die Teilpopulation (Post-BD-$FEV_1 < 50\%$ vom Soll)					1031,94 €–1.265,13 €
COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; FEV_1 : Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; LABA: Langwirksamer Beta-2-Agonist; LAMA: Langwirksamer Muskarinantagonist; Post-BD: Nach der Bronchodilatation Quelle: Eigene Berechnung von Sanofi [8]					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten

sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungsanteil innerhalb des Anwendungsgebiets

Die im vorliegenden Dossier dargestellte Anwendungsgebietserweiterung von Dupilumab betrifft die Behandlung von erwachsenen Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichneter 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. Weitere Anwendungsgebiete von Dupilumab sind:

- schwere atopische Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen
- schwere atopische Dermatitis bei Kindern von 6–11 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen
- mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen
- schweres Asthma mit Typ-2-Inflammation bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel nur unzureichend kontrolliert ist
- schweres Asthma mit Typ-2-Inflammation bei Kindern von 6–11 Jahren, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz mittel- bis hochdosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel nur unzureichend kontrolliert ist
- schwerere CRSwNP bei Erwachsenen, die mit systemischen Corticosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann
- mittelschwere bis schwere Prurigo nodularis (PN) bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen
- EoE 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

Bis zur Zulassung von Dupilumab gab es keine zugelassenen Systemtherapien für erwachsene 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. Aufgrund mangelnder Therapiealternativen und dem damit einhergehenden hohen Anteil an Patienten, der trotz Dreifach-Therapie mittelschwere und schwere Exazerbationen erleidet (40–46 %) [5], ist daher davon auszugehen, dass Dupilumab eine zentrale Rolle im Versorgungsalltag dieses Patientenkollektivs einnehmen wird.

Erkrankungen mit zugrunde liegender Typ-2-Inflammation und damit verbundener erhöhter Eosinophilen im Blut treten häufig als Komorbiditäten auf. Es ist demnach davon auszugehen, dass ein nicht bezifferbarer Anteil der COPD-Patienten gleichzeitig aufgrund von Komorbiditäten eine Indikation für eine Dupilumab-Behandlung aufweisen. Der Versorgungsanteil für das Anwendungsgebiet COPD ist folglich eher geringer als die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Anzahl gesetzlich versicherter Patienten in der Zielpopulation.

Kontraindikation

Gegenanzeigen sind laut Fachinformation eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels [7]. Der Versorgungsanteil für das Anwendungsgebiet, welches erwachsene 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, umfasst, ist folglich eher geringer als die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Anzahl gesetzlich versicherter Patienten in der Zielpopulation.

Therapieabbrüche

Es liegen keine gesicherten Angaben zu Therapieabbrüchen einer Dupilumab-Therapie bei Erwachsenen mit unkontrollierter COPD mit erhöhten Eosinophilen im Blut vor. Näherungsweise kann die Rate der Therapieabbrüche aus den Studien BOREAS und NOTUS herangezogen werden. In der Studie BOREAS brachen 6 % der Patienten, die eine Therapie mit Dupilumab 300 mg alle 2 Wochen erhielten, vorzeitig ab. In der Studie NOTUS wurde eine Abbruchrate von 9 % der Patienten, die eine Therapie mit Dupilumab 300 mg alle 2 Wochen begannen, berichtet. Der Versorgungsanteil für das Anwendungsgebiet, welches erwachsene 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, umfasst, ist folglich eher geringer als die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Anzahl gesetzlich versicherter Patienten in der Zielpopulation.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Dupilumab wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit EoE und Asthma, zur Behandlung von Kindern ab 6 Monaten, Jugendlichen und Erwachsenen mit atopischer Dermatitis und außerdem zur Behandlung von Erwachsenen mit CRSwNP oder PN eingesetzt. Da diese Erkrankungen regelhaft ambulant behandelt werden, kann der Anteil der Patienten, die im stationären Bereich mit Dupilumab behandelt werden, als vernachlässigbar eingeschätzt werden.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die im Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation stellt das maximale Marktpotential im Rahmen der GKV dar. Insgesamt wird jedoch voraussichtlich ein geringerer Anteil der Zielpopulation für die Behandlung mit Dupilumab infrage kommen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt dient dem Ziel, valide Quellen zu Behandlungsmodus und -dauer, Verbrauch und Preisen der zu bewertenden Therapie sowie der zVT zu identifizieren, um somit eine realistische Einschätzung der zu erwartenden Jahrestherapiekosten für die GKV zu ermöglichen. Die Behandlungsdauer und der durchschnittliche Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT sind mit

Hilfe der Angaben der jeweiligen Fachinformationen ermittelt worden. Die Angaben wurden am 01 Juli 2024 aktualisiert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca. Fachinformation Daxas[®] 500 Mikrogramm Filmtabletten: Stand: November 2023. 2010. www.fachinfo.de. [Zugriff: 04.07.2024].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-319. Dupilumab als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung 2024.
3. GlaxoSmithKline (Ireland) Limited. Fachinformation ANORO ELLIPTA 55 Mikrogramm/22 Mikrogramm: Stand: November 2023. 2014. www.fachinfo.de. [Zugriff: 04.07.2024].
4. GlaxoSmithKline Trading Services Limited. Fachinformation Elebrato Ellipta: Stand: August 2023. 2017. www.fachinfo.de. [Zugriff: 04.07.2024].
5. Halpin DMG, Dransfield MT, Han MK, Jones CE, Kilbride S, Lange P, et al. The effect of exacerbation history on outcomes in the IMPACT trial. Eur Respir J. 2020;55:1901921.
6. HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG. Fachinformation Roflumilast Heumann 250 Mikrogramm Tabletten: Stand: Februar 2023. 2022. www.fachinfo.de. [Zugriff: 04.07.2024].
7. Sanofi Winthrop Industrie. Dupixent[®] 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent[®] 300 mg Injektionslösung im Fertigpen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC): Stand: Juni 2024. 2017. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240628163134/anx_163134_de.pdf. [Zugriff: 04.07.2024].
8. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi). Eigene Berechnung der Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 2024.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Dupixent® sind in der Fach- und Gebrauchsinformation dargelegt. Es sind keine zusätzlichen Risiko-minimierenden Aktivitäten erforderlich, die über die Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation und der Kennzeichnung hinausgehen. Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Dupixent® entnommen [2].

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung bei Patienten mit COPD

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

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

Versäumte Dosen

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine Daten für Patienten mit einer Leberfunktionsstörung vor.

Körpergewicht

Für Patienten mit Asthma und EoE ab 12 Jahren oder Erwachsene mit atopischer Dermatitis, CRSwNP, 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.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Akute Asthma- oder COPD-Exazerbationen

Dupilumab darf nicht zur Behandlung von akuten Symptomen oder akuten Exazerbationen von Asthma oder COPD angewendet werden. Dupilumab darf nicht zur Behandlung von akutem Bronchospasmus oder Status asthmaticus angewendet werden.

Corticosteroide

Systemische, topische oder inhalative Corticosteroide dürfen nach Einleitung der Therapie mit Dupilumab nicht abrupt abgesetzt werden. Eine Verringerung der Corticosteroiddosis, sofern angemessen, sollte schrittweise unter ärztlicher Aufsicht erfolgen. Eine solche Dosisreduktion kann mit systemischen Entzugssymptomen einhergehen und/oder Krankheiten demaskieren, die zuvor durch die systemische Corticosteroidtherapie unterdrückt wurden.

Biomarker der Typ-2-Inflammation können durch systemische Corticosteroide unterdrückt werden. Dies sollte bei der Bestimmung des Typ-2-Status bei Patienten, die auf orale Corticosteroide eingestellt sind, berücksichtigt werden.

Überempfindlichkeit

Falls eine systemische Überempfindlichkeitsreaktion (unmittelbar oder verzögert) auftritt, muss die Anwendung von Dupilumab sofort beendet und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Es wurden Fälle von anaphylaktischer Reaktion, Angioödem und Serumkrankheit/serumkrankheitsähnlicher Reaktion berichtet. Anaphylaktische Reaktionen und Angioödeme traten innerhalb von Minuten bis zu 7 Tagen nach Injektion von Dupilumab auf.

Erkrankungen, die mit einer Eosinophilie einhergehen

Bei erwachsenen Patienten, die im Rahmen des Entwicklungsprogramms für Asthma mit Dupilumab behandelt wurden, wurden Fälle von eosinophiler Pneumonie sowie Vaskulitis, die mit einer eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) im Einklang stehen, berichtet. Fälle von Vaskulitis, die mit einer EGPA im Einklang stehen, wurden im Rahmen des Entwicklungsprogramms für CRSwNP unter Dupilumab und Placebo bei erwachsenen Patienten mit komorbidem Asthma berichtet. Bei Patienten mit Eosinophilie sollten Ärzte besonders auf das Auftreten von vaskulitischem Hautausschlag, einer Verschlechterung der Lungensymptomatik, Herzkomplicationen und/oder Neuropathie achten. Patienten, die aufgrund ihrer Asthmaerkrankung behandelt werden, können mit schwerwiegender systemischer Eosinophilie und manchmal mit klinischen Merkmalen einer eosinophilen Pneumonie oder Vaskulitis, die mit einer eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis im Einklang steht, vorstellig werden. Diese Erkrankungen werden häufig systemisch mit

Corticosteroiden behandelt und das Auftreten dieser Ereignisse kann in der Regel, aber nicht immer, mit der Reduzierung der oralen Corticosteroidbehandlung in Zusammenhang gebracht werden.

Helminthose

Patienten mit einer bekannten Helminthose wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Dupilumab kann durch Hemmung der IL-4-/IL-13-Signalwege die Immunantwort auf eine Helminthose beeinflussen. Patienten mit einer bestehenden Helminthose sind zu behandeln, bevor die Dupilumab-Therapie eingeleitet wird. Wenn sich der Patient während der Dupilumab-Therapie infiziert und nicht auf eine Behandlung gegen Helminthose anspricht, muss die Behandlung mit Dupilumab ausgesetzt werden, bis die Infektion abgeklungen ist. Bei Kindern von 6–11 Jahre, die am pädiatrischen Entwicklungsprogramm für Asthma teilnahmen, wurden Fälle von Enterobiasis berichtet.

Konjunktivitis- und Keratitis-bezogene Ereignisse

Vorwiegend bei Patienten mit atopischer Dermatitis wurden Konjunktivitis- und Keratitis-bezogene Ereignisse unter Dupilumab berichtet. Einige Patienten berichteten von Sehstörungen (z. B. verschwommenes Sehen) im Zusammenhang mit einer Konjunktivitis oder Keratitis.

Die Patienten sollten angewiesen werden, neu auftretende oder sich verschlechternde Augensymptome ihrem Arzt mitzuteilen. Patienten, die unter der Dupilumab-Behandlung eine Konjunktivitis entwickeln, die nach der Standardbehandlung nicht abklingt, oder Anzeichen oder Symptome, die auf eine Keratitis hindeuten, sollten sich gegebenenfalls einer ophthalmologischen Untersuchung unterziehen.

Patienten mit komorbidem Asthma

Patienten, die mit Dupilumab behandelt werden und die gleichzeitig ein komorbid Asthma haben, dürfen ihre Asthmabehandlung ohne vorherige Absprache mit ihren Ärzten weder anpassen noch absetzen. Nach dem Absetzen von Dupilumab sind Patienten mit einem komorbidem Asthma sorgfältig zu überwachen.

Impfungen

Die zeitgleiche Anwendung von Lebendimpfstoffen und attenuierten Lebendimpfstoffen mit Dupilumab sollte vermieden werden, da die klinische Sicherheit und Wirksamkeit nicht erwiesen wurden. Es wird empfohlen, vor der Behandlung mit Dupilumab den Impfstatus von Patienten hinsichtlich Impfungen mit Lebendimpfstoffen und attenuierten Lebendimpfstoffen entsprechend den aktuellen Impfeempfehlungen auf den neuesten Stand zu bringen. Es liegen keine klinischen Daten vor, die eine konkretere Empfehlung zur Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen bei mit Dupilumab behandelten Patienten unterstützen. Immunantworten auf Tetanus/Diphtherie/Pertussis (Tdap)- und Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff wurden untersucht.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 300-mg-Dosis, d. h. es ist nahezu „*natriumfrei*“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In einer Studie, in der Patienten mit atopischer Dermatitis 16 Wochen lang 1-mal 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 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 atopischer Dermatitis 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.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Schwangerschaft***

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dupilumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Dupilumab darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dupilumab in die Muttermilch übergeht oder ob es nach der Einnahme systemisch resorbiert wird. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Dupilumab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten keine Beeinträchtigung der Fertilität.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dupilumab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Zu den bei der Behandlung von atopischer Dermatitis, Asthma und CRSwNP auftretenden häufigsten Nebenwirkungen zählen Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Erythem, Ödem, Juckreiz, Schmerz und Schwellung), Konjunktivitis, allergische Konjunktivitis, Arthralgie, oraler Herpes und Eosinophilie. Bei der Behandlung von EoE und COPD wurden als weitere Nebenwirkung Blutergüsse an der Injektionsstelle berichtet. Bei der Behandlung von COPD wurden als weitere Nebenwirkungen Induration an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle und Dermatitis an der Injektionsstelle berichtet. In seltenen Fällen wurde von Serumkrankheit, serumkrankheitsähnlicher Reaktion, anaphylaktischer Reaktion und ulzerativer Keratitis berichtet.

Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

Die in Tabelle 3-24 dargestellten Sicherheitsdaten zu Dupilumab stammen überwiegend von 12 randomisierten, placebokontrollierten Studien bei Patienten mit atopischer Dermatitis, Asthma und CRSwNP. Diese Studien, an denen während des kontrollierten Behandlungszeitraums 4.206 Patienten teilnahmen, die Dupilumab erhielten, und 2.326 Patienten, die Placebo erhielten, sind repräsentativ für das Gesamtsicherheitsprofil von Dupilumab.

In Tabelle 3-24 sind die in den klinischen Studien und/oder nach Markteinführung beobachteten Nebenwirkungen gemäß der *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA)-Systemorganklasse und Häufigkeit anhand von folgenden Kategorien aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-24: Liste der Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Konjunktivitis* Oraler Herpes*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Eosinophilie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich Selten	Angioödem# Anaphylaktische Reaktion Serumkrankheit Serumkrankheitsähnliche Reaktion
Augenerkrankungen	Häufig Gelegentlich Selten	Konjunktivitis, allergisch* Keratitis*# Blepharitis*† Augenjucken*† Trockenes Auge*† Ulzerative Keratitis*†#
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gelegentlich	Ausschlag im Gesicht#
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Arthralgie#
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Erythem, Ödem, Juckreiz, Schmerz, Schwellung und Blutergüsse)
<p>* Augenerkrankungen und oraler Herpes traten hauptsächlich in den Studien zu atopischer Dermatitis auf. † In den Studien zu atopischer Dermatitis traten Augenjucken, Blepharitis und trockenes Auge häufig auf, ulzerative Keratitis gelegentlich. # Aus Berichten nach Markteinführung. MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i></p>		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit

Nach Anwendung von Dupilumab wurden Fälle von anaphylaktischer Reaktion, Angioödem und Serumkrankheit/serumkrankheitsähnlicher Reaktion berichtet.

Konjunktivitis- und Keratitis-bezogene Ereignisse

Konjunktivitis und Keratitis traten häufiger bei Patienten mit atopischer Dermatitis auf, die Dupilumab im Vergleich zu Placebo in den Studien zu atopischer Dermatitis erhielten. Bei den meisten Patienten klang die Konjunktivitis oder Keratitis während des Behandlungszeitraums ab bzw. war im Abklingen begriffen. In der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie zu atopischer Dermatitis (AD-1225) blieben über 5 Jahre die entsprechenden Raten an Konjunktivitis und Keratitis zu denen im Dupilumab-Arm der placebokontrollierten Studien zu atopischer Dermatitis vergleichbar.

Bei Patienten mit Asthma und COPD war die Häufigkeit einer Konjunktivitis oder Keratitis gering und in den Gruppen mit Dupilumab und Placebo vergleichbar. Bei Patienten mit CRSwNP und PN war die Häufigkeit einer Konjunktivitis unter Dupilumab höher als unter Placebo, jedoch geringer als bei Patienten mit atopischer Dermatitis. In den Entwicklungsprogrammen für CRSwNP und PN wurden keine Fälle von Keratitis berichtet. Bei den Patienten mit EoE war die Häufigkeit einer Konjunktivitis gering und in den Gruppen mit Dupilumab und Placebo vergleichbar. Im Entwicklungsprogramm für EoE wurden keine Fälle von Keratitis berichtet.

Eczema herpeticum

In den 16-wöchigen Monotherapie-Studien zu atopischer Dermatitis bei Erwachsenen lag der Anteil der Patienten, bei denen ein Eczema herpeticum berichtet wurde, sowohl in den Dupilumab-Gruppen als auch in der Placebo-Gruppe bei < 1 %. In der 52-wöchigen Studie zu atopischer Dermatitis bei Erwachsenen mit Dupilumab + topischen Corticosteroiden (*Topical Corticosteroid*, TCS) wurde ein Eczema herpeticum in der mit Dupilumab + TCS behandelten Gruppe bei 0,2 % der Patienten gemeldet und in der Gruppe mit Placebo + TCS bei 1,9 %. Diese Raten blieben in der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie (AD-1225) über 5 Jahre konstant.

Eosinophilie

In den Anwendungsgebieten atopische Dermatitis, Asthma, CRSwNP und COPD kam es bei Patienten, die mit Dupilumab behandelt wurden, im Schnitt zu einem größeren initialen Anstieg der Eosinophilenzahl gegenüber der Baseline (Ausgangswert) als bei Patienten, die Placebo erhielten. Während der Studienbehandlung gingen die Eosinophilenzahlen annähernd auf die Ausgangswerte zurück und erreichten in der unverblindeten Verlängerungsstudie zu Asthma (TRAVERSE) wieder die Ausgangswerte. Der mittlere Eosinophilenspiegel im Blut sank bis Woche 20 unter den Ausgangswert und wurde in der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie (AD-1225) bis zu 5 Jahre aufrechterhalten. Im Vergleich zu Placebo wurde bei PN (Studien PRIME und PRIME2) kein Anstieg der mittleren Eosinophilenzahlen im Blut beobachtet. Bei EoE (Studien TREET Teile A und B) und COPD (BOREAS und NOTUS) gingen während der Studienbehandlung die mittleren und medianen Eosinophilenzahlen im Blut annähernd auf die Ausgangswerte zurück oder blieben unterhalb der Ausgangswerte.

Eine unter der Behandlung auftretende Eosinophilie (≥ 5.000 Zellen/ μl) wurde bei < 3 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und < 0,5 % der Patienten unter Placebo berichtet (Studien SOLO1, SOLO2, AD-1021; DRI12544, QUEST und VOYAGE; SINUS-24 und SINUS-52; PRIME und PRIME2; TREET Teile A und B, BOREAS und NOTUS).

In Studie AD-1539 wurde eine unter der Behandlung auftretende Eosinophilie (≥ 5.000 Zellen/ μl) bei 8,4 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und 0 % der Patienten unter Placebo berichtet, wobei die mediane Eosinophilenzahl am Ende des Behandlungszeitraums unter den Ausgangswert abfiel.

Infektionen

In den 16-wöchigen Monotherapie-Studien zu atopischer Dermatitis bei Erwachsenen lag der Anteil der Patienten, bei denen schwere Infektionen berichtet wurden, in der Placebo-Gruppe bei 1,0 % und in der Dupilumab-Gruppe bei 0,5 %. In der 52-wöchigen CHRONOS-Studie zu atopischer Dermatitis bei Erwachsenen lag der Anteil der Patienten, bei denen schwerwiegende Infektionen berichtet wurden, in der Placebo-Gruppe bei 0,6 % und in der Dupilumab-Gruppe bei 0,2 %. Die Raten an schwerwiegenden Infektionen blieben in der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie (AD-1225) über 5 Jahre konstant.

Im Sicherheitsdatenpool der klinischen Studien zu Asthma wurde kein Anstieg der Gesamtinzidenz von Infektionen unter Dupilumab im Vergleich zu Placebo beobachtet. Im 24-Wochen-Sicherheitsdatenpool wurde von schwerwiegenden Infektionen bei 1,0 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und bei 1,1 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. In der 52-wöchigen QUEST-Studie wurde von schwerwiegenden Infektionen bei 1,3 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und bei 1,4 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

Im Sicherheitsdatenpool der klinischen Studien zu CRSwNP wurde kein Anstieg der Gesamtinzidenz von Infektionen unter Dupilumab im Vergleich zu Placebo beobachtet. In der 52-wöchigen SINUS-52-Studie wurden schwerwiegende Infektionen bei 1,3 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und 1,3 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

Im Sicherheitsdatenpool der klinischen Studien zu PN wurde kein Anstieg der Gesamtinzidenz von Infektionen unter Dupilumab im Vergleich zu Placebo beobachtet. Im Sicherheitsdatenpool wurden schwerwiegende Infektionen bei 1,3 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und 1,3 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

Im Sicherheitsdatenpool der TREET-Studien zu EoE (Teile A und B) war die Gesamtinzidenz von Infektionen numerisch höher unter Dupilumab (32,0 %) im Vergleich zu Placebo (24,8 %). Im 24-wöchigen Sicherheitsdatenpool wurden schwerwiegende Infektionen bei 0,5 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und 0 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

Im Sicherheitsdatenpool der klinischen Studien zu COPD wurde kein Anstieg der Gesamtinzidenz von Infektionen unter Dupilumab im Vergleich zu Placebo beobachtet. Schwerwiegende Infektionen wurden bei 4,9 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und 4,8 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

Immunogenität

Wie alle therapeutischen Proteine kann Dupilumab potenziell eine Immunogenität hervorrufen.

Anti-Drug-Antibody (ADA)-Reaktionen waren im Allgemeinen nicht mit einer Auswirkung auf die Exposition, Sicherheit oder Wirksamkeit von Dupilumab assoziiert.

Etwa 5 % der Patienten mit atopischer Dermatitis, Asthma oder CRSwNP, die Dupilumab 300 mg alle 2 Wochen über 52 Wochen erhielten, entwickelten ADA gegen Dupilumab; ca.

2 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und ungefähr 2 % wiesen neutralisierende Antikörper auf. Vergleichbare Ergebnisse wurden bei erwachsenen Patienten mit PN beobachtet, die über 24 Wochen 300 mg Dupilumab alle 2 Wochen erhielten, bei Kindern (6 Monate–11 Jahre) mit atopischer Dermatitis, die über 16 Wochen entweder 200 mg Dupilumab alle 2 Wochen oder 200 mg Dupilumab alle 4 Wochen oder 300 mg Dupilumab erhielten, sowie bei Patienten (6–11 Jahre) mit Asthma, die über 52 Wochen 100 mg Dupilumab oder 200 mg Dupilumab alle 2 Wochen erhielten. Vergleichbare ADA-Reaktionen wurden bei erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis beobachtet, die mit Dupilumab bis zu 5 Jahre in der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie (AD-1225) behandelt wurden.

Etwa 16 % der Jugendlichen mit atopischer Dermatitis, die über 16 Wochen 300 mg oder 200 mg Dupilumab alle 2 Wochen erhielten, entwickelten Antikörper gegen Dupilumab; ca. 3 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und ungefähr 5 % wiesen neutralisierende Antikörper auf.

Etwa 9 % der Patienten mit Asthma, die Dupilumab 200 mg alle 2 Wochen über 52 Wochen erhielten, entwickelten Antikörper gegen Dupilumab; ca. 4 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und ungefähr 4 % wiesen neutralisierende Antikörper auf.

Etwa 1 % der Patienten mit EoE, die Dupilumab 300 mg wöchentlich oder 300 mg alle 2 Wochen über 24 Wochen erhielten, entwickelten Antikörper gegen Dupilumab; 0 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und ungefähr 0,5 % wiesen neutralisierende Antikörper auf.

Etwa 8 % der Patienten mit COPD, die Dupilumab 300 mg alle 2 Wochen über 52 Wochen erhielten, entwickelten Antikörper gegen Dupilumab; ca. 3 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und ungefähr 3 % wiesen neutralisierende Antikörper auf.

Unabhängig von Alter oder Population wurden bis zu 7 % der Patienten in den Placebo-Gruppen positiv auf Antikörper gegen Dupilumab getestet; bis zu 3 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und bis zu 2 % wiesen neutralisierende Antikörper auf.

Weniger als 1 % der Patienten, die Dupilumab in einer zugelassenen Dosierung erhielten, zeigten eine Reaktion mit hohem ADA-Titer, die mit einer verringerten Exposition und Wirksamkeit assoziiert war. Zudem traten bei einem Patienten eine Serumkrankheit und bei einem Patienten eine serumkrankheitsähnliche Reaktion auf (< 0,1 %), die mit hohen ADA-Titern assoziiert waren.

Kinder und Jugendliche

Atopische Dermatitis

Jugendliche (12–17 Jahre)

Die Sicherheit von Dupilumab wurde in einer Studie an 250 Patienten im Alter von 12–17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD-1526) untersucht. Das bei diesen Patienten bis einschließlich Woche 16 beobachtete Sicherheitsprofil von Dupilumab

war mit dem Sicherheitsprofil in Studien bei Erwachsenen mit atopischer Dermatitis vergleichbar.

Kinder von 6–11 Jahre

Die Sicherheit von Dupilumab wurde in einer Studie an 367 Patienten im Alter von 6–11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis (AD-1652) untersucht. Das bei diesen Patienten bis einschließlich Woche 16 beobachtete Sicherheitsprofil von Dupilumab bei gleichzeitiger Anwendung von TCS war mit dem Sicherheitsprofil in Studien bei Erwachsenen und Jugendlichen mit atopischer Dermatitis vergleichbar.

Kinder von 6 Monaten–5 Jahre

Die Sicherheit von Dupixent mit begleitenden TCS wurde in einer Studie an 161 Patienten im Alter von 6 Monaten–5 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis untersucht, wobei die Subgruppe mit schwerer atopischer Dermatitis 124 Patienten umfasste (AD-1539). Das bei diesen Patienten bis einschließlich Woche 16 beobachtete Sicherheitsprofil von Dupilumab bei gleichzeitiger Anwendung von TCS war mit dem Sicherheitsprofil in Studien bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen im Alter von 6–17 Jahren mit atopischer Dermatitis vergleichbar.

Atopische Hand- und Fußdermatitis

Die Sicherheit von Dupixent wurde bei 27 Jugendlichen im Alter von 12–17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Hand- und Fußdermatitis untersucht (AD-1924). Das bei diesen Patienten bis einschließlich Woche 16 beobachtete Sicherheitsprofil von Dupilumab war mit dem Sicherheitsprofil in Studien bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Monaten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis vergleichbar.

Asthma

Jugendliche (12–17 Jahre)

Insgesamt 107 Jugendliche im Alter von 12–17 Jahren mit Asthma wurden in die 52-wöchige QUEST-Studie eingeschlossen. Das beobachtete Sicherheitsprofil war mit dem bei Erwachsenen vergleichbar.

Die Langzeitsicherheit von Dupilumab wurde bei 89 Jugendlichen mit mittelschwerem bis schwerem Asthma untersucht, die in eine unverblindete Verlängerungsstudie (TRAVERSE) eingeschlossen wurden. Die Patienten in dieser Studie wurden bis zu 96 Wochen beobachtet. Das Sicherheitsprofil von Dupilumab in der TRAVERSE-Studie entsprach dem Sicherheitsprofil in den pivotalen Studien zur Behandlung von Asthma bis zu 52 Wochen.

Kinder von 6–11 Jahre

Bei Kindern von 6–11 Jahre mit mittelschwerem bis schwerem Asthma (VOYAGE) wurde Enterobiasis als zusätzliche Nebenwirkung bei 1,8 % (5 Patienten) in der Dupilumab-Gruppe berichtet, während diese in der Placebo-Gruppe nicht beobachtet wurde. Alle Fälle von

Enterobiasis waren leicht bis mittelschwer und die Patienten erholten sich unter der Behandlung mit Anthelmintika, ohne dass die Behandlung mit Dupilumab abgesetzt wurde.

Bei Kindern von 6–11 Jahre mit mittelschwerem bis schwerem Asthma wurde Eosinophilie (Eosinophilenzahl im Blut ≥ 3.000 Zellen/ μl oder vom Prüfarzt als unerwünschtes Ereignis eingestuft) bei 6,6 % der Patienten in der Dupilumab-Gruppe und bei 0,7 % in der Placebo-Gruppe berichtet. Die meisten Fälle von Eosinophilie waren leicht bis mittelschwer und nicht mit klinischen Symptomen assoziiert. Diese Fälle traten nur vorübergehend auf, nahmen mit der Zeit ab und führten nicht zum Absetzen der Behandlung mit Dupilumab.

Die Langzeitsicherheit von Dupilumab wurde in einer unverblindeten Verlängerungsstudie (EXCURSION) bei Kindern im Alter von 6–11 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem Asthma untersucht, die zuvor an der Studie VOYAGE teilgenommen hatten. Von 365 in die Studie EXCURSION eingeschlossenen Patienten wurden 350 über 52 Wochen behandelt und 228 Patienten hatten eine kumulierte Behandlungsdauer von 104 Wochen (VOYAGE und EXCURSION). Das Langzeitsicherheitsprofil von Dupilumab in der Studie EXCURSION entsprach dem Sicherheitsprofil in der pivotalen Studie zur Behandlung von Asthma (VOYAGE) über 52 Wochen.

EoE

In die TREET-Studien (Teile A und B) wurden insgesamt 99 Jugendliche im Alter von 12–17 Jahren mit EoE eingeschlossen. Das beobachtete Sicherheitsprofil war mit dem bei Erwachsenen vergleichbar.

Langzeitsicherheit

Atopische Dermatitis

Das Sicherheitsprofil von Dupilumab + TCS (CHRONOS) bei Erwachsenen mit atopischer Dermatitis nach 52 Wochen entsprach dem in Woche 16 beobachteten Sicherheitsprofil. Die Langzeitsicherheit von Dupilumab wurde in einer unverblindeten Verlängerungsstudie (AD-1434) bei Patienten im Alter von 6 Monaten–17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis untersucht. Das Sicherheitsprofil von Dupilumab bis einschließlich Woche 52 war vergleichbar mit dem Sicherheitsprofil, das in Woche 16 in den Studien AD-1526, AD-1652 und AD-1539 beobachtet wurde. Das bei Kindern und Jugendlichen beobachtete Langzeitsicherheitsprofil von Dupilumab entsprach dem bei Erwachsenen mit atopischer Dermatitis beobachteten Profil.

In einer multizentrischen, unverblindeten Phase-3-Verlängerungsstudie (AD-1225) wurde die Langzeitsicherheit bei wiederholter Gabe von Dupilumab bei 2.677 Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei einer wöchentlichen Dosierung von 300 mg (99,7 %) untersucht; darunter 179 Patienten, die über mindestens 260 Wochen an der Studie teilgenommen haben. Das in dieser Studie bis zu 5 Jahre beobachtete Langzeitsicherheitsprofil entsprach im Wesentlichen dem in kontrollierten Studien beobachteten Sicherheitsprofil.

Asthma

Das Sicherheitsprofil von Dupilumab in der 96-wöchigen Langzeitsicherheitsstudie (TRAVERSE) entsprach dem Sicherheitsprofil in den pivotalen Studien zur Behandlung von Asthma bis zu 52 Wochen.

Das Sicherheitsprofil von Dupilumab bei Kindern im Alter von 6–11 Jahren mit Asthma, die an der 52-wöchigen Langzeitsicherheitsstudie (EXCURSION) teilgenommen haben, entsprach dem Sicherheitsprofil in der pivotalen Studie zur Behandlung von Asthma (VOYAGE) über 52 Wochen.

CRSwNP

Das Sicherheitsprofil von Dupilumab bei Erwachsenen mit CRSwNP nach 52 Wochen entsprach dem in Woche 24 beobachteten Sicherheitsprofil.

EoE

Das Sicherheitsprofil von Dupilumab nach 52 Wochen entsprach im Allgemeinen dem in Woche 24 beobachteten Sicherheitsprofil.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V der Fachinformation aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Es gibt keine besondere Behandlung bei einer Überdosierung mit Dupilumab. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden und sofern diese auftreten, ist eine entsprechende symptomatische Behandlung umgehend einzuleiten.

Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

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.

Art und Inhalt des Behältnisses***Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze***

2 ml Lösung in einer silikonisierten Fertigspritze, bestehend aus klarem Typ-1-Glas mit automatischem Sicherheitssystem und mit einer festen 27G 12,7 mm (½-Zoll), dünnwandigen, aufgesetzten Edelstahlkanüle.

Packungsgröße:

- 1 Fertigspritze
- 2 Fertigspritzen
- Bündelpackung mit 6 Fertigspritzen (3 Packungen mit je 2 Spritzen)

Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen

2 ml Lösung in einer silikonisierten Spritze, bestehend aus klarem Typ-1-Glas, in einem Fertigpen und mit einer festen 27G 12,7 mm (½-Zoll), dünnwandigen, aufgesetzten Edelstahlkanüle.

Der Fertigpen ist entweder mit einer runden Schutzkappe und einem ovalen, von einem Pfeil umrandeten Sichtfenster erhältlich oder mit einer geriffelten, quadratischen Schutzkappe und einem ovalen Sichtfenster ohne Pfeil.

Packungsgröße:

- 1 Fertigpen
- 2 Fertigpens
- 6 Fertigpens
- Bündelpackung mit 6 Fertigpens (2 Packungen mit je 3 Pens)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung [1]. Die Behandlung sollte von einem Arzt begonnen werden, der in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen, bei denen Dupilumab angewendet wird, erfahren ist [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für Dupixent® liegt kein Annex IV des EPAR vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-25: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Systemische Überempfindlichkeit (einschließlich Ereignisse, die mit Immunogenität assoziiert sind)	Fachinformation Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8 Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel	Keine
Wichtige identifizierte Risiken		
Keine	Keine	Keine
Fehlende Informationen		
Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit	Fachinformation Abschnitte 4.6 und 5.3 Packungsbeilage Abschnitt 2 Verschreibungspflichtiges Arzneimittel	Keine
Langzeitsicherheit bei pädiatrischen Patienten	Verschreibungspflichtiges Arzneimittel	Keine
EU: Europäische Union Quelle: EU Risk Management Plan für Dupilumab [1]		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Informationsquelle wurde die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (*Summary of Product Characteristics*, SmPC) von Dupixent® (Stand: Juni 2024) [2], der EPAR [1] und der EU Risk Management Plan [1] für Dupilumab verwendet.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA). Dupixent: EPAR-Public Assessment Report. 2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/dupixent-epar-risk-management-plan_en.pdf. [Zugriff: 15.07.2024].
2. Sanofi Winthrop Industrie. Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC): Stand: Juni 2024. 2017.

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240628163134/anx_163134_de.pdf. [Zugriff: 04.07.2024].

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-26 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Nicht zutreffend.		

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation für Dupixent® ist Juni 2024 [2].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-26, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-26 bei.

Aus der Fachinformation und der darin enthaltenen Definition des Anwendungsgebiets ergeben sich keine zwingend erforderlichen Leistungen, die nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde die Version des 3. Quartals für 2024 des EBM-Katalogs verwendet [1].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 3. Quartal 2024. 2024. https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2024.pdf. [Zugriff: 04.07.2024].
2. Sanofi Winthrop Industrie. Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC): Stand: Juni 2024. 2017. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240628163134/anx_163134_de.pdf. [Zugriff: 04.07.2024].