

Dupilumab (COPD)

Addendum zum Projekt A24-79
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

ADDENDUM

Projekt: A24-118

Version: 1.0

Stand: 09.01.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1914

DOI: 10.60584/A24-118

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Dupilumab (COPD) – Addendum zum Projekt A24-79

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

10.12.2024

Interne Projektnummer

A24-118

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-118>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dupilumab (COPD); Addendum zum Projekt A24-79 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-118>.

Schlagwörter

Dupilumab, Lungenkrankheiten – Chronisch Obstruktive, Nutzenbewertung, NCT03930732, NCT04456673

Keywords

Dupilumab, Pulmonary Disease – Chronic Obstructive, Benefit Assessment, NCT03930732, NCT04456673

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sascha Abbas
- Michaela Florina Kerekes
- Jona Lilienthal
- Daniela Preukschat
- Claudia Selbach

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	3
2.1 Informationsbeschaffung und Studienpool	3
2.1.1 Eignung der Studien für Aussagen zu Patientinnen und Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet sind	3
2.1.2 Fachinformationskonforme Gabe der Begleitmedikation in den Studien BOREAS und NOTUS	4
2.1.3 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien BOREAS und NOTUS	5
2.1.3.1 Behandlung mit Roflumilast	6
2.1.3.2 Dosisanpassung der Begleitmedikation.....	7
2.1.4 Datenschnitte	9
2.1.5 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial und Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext	10
2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	11
2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	11
2.2.2 Verzerrungspotenzial	15
2.2.3 Ergebnisse.....	17
2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	24
2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	26
2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	27
2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	29
2.4 Zusammenfassung.....	31
3 Literatur	33
Anhang A Ergebnisse zu Exazerbationen ermittelt über EXACT.....	36
Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen	37

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo, Teilpopulation (Post-BD-FEV ₁ ≥ 50 % vom Soll).....	10
Tabelle 2: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo, Teilpopulation (Post-BD-FEV ₁ ≥ 50 % vom Soll).....	12
Tabelle 3: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo, Teilpopulation (Post-BD-FEV ₁ ≥ 50 % vom Soll)	16
Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo, Teilpopulation mit Post-BD-FEV ₁ ≥ 50 % vom Soll	18
Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidität: Exazerbationen) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo, Teilpopulation mit Post-BD-FEV ₁ ≥ 50 % vom Soll	21
Tabelle 6: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo, Teilpopulation mit Post-BD-FEV ₁ ≥ 50 % vom Soll	25
Tabelle 7: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dupilumab vs. LABA und LAMA und ggf. ICS.....	28
Tabelle 8: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	30
Tabelle 9: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	32
Tabelle 10: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo, Teilpopulation mit Post-BD-FEV ₁ ≥ 50 % vom Soll	36
Tabelle 11: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo, Teilpopulation mit Post-BD-FEV ₁ ≥ 50 % vom Soll, Studie BOREAS.....	38
Tabelle 12: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo, Teilpopulation mit Post-BD-FEV ₁ ≥ 50 % vom Soll, Studie BOREAS	39
Tabelle 13: Abbrüche wegen UEs, Teilpopulation mit Post-BD-FEV ₁ ≥ 50 % vom Soll, Studie BOREAS – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo	40
Tabelle 14: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo, Teilpopulation mit Post-BD-FEV ₁ ≥ 50 % vom Soll, Studie NOTUS	41
Tabelle 15: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo, Teilpopulation mit Post-BD-FEV ₁ ≥ 50 % vom Soll, Studie NOTUS.....	42
Tabelle 16: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo, Teilpopulation mit Post-BD-FEV ₁ ≥ 50 % vom Soll, Studie NOTUS.....	43

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
COPD	Chronic obstructive pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
E-RS:COPD	Evaluating Respiratory Symptoms in COPD
EXACT	Exacerbations of chronic pulmonary disease tool
FeNo	Fraktion des exhalieren Stickstoffmonoxids
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in 1 Second (forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICS	inhalatives Kortikosteroid
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LABA	lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum
LAMA	lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist
MACE	Major Adverse Cardiovascular Event
PDE-4	Phosphodiesterase-4
Post-BD	post Bronchodilatator
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SABA	kurz wirksames Beta-2-Sympathomimetikum
SAMA	kurz wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ	St. George`s Respiratory Questionnaire
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 10.12.2024 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A24-79 (Dupilumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In seiner Stellungnahme [2] legt der pharmazeutische Unternehmer (pU) ergänzende Daten vor, die über die Angaben im Dossier hinausgehen. Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Dossier des pU [3] vorgelegten Daten und der im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten Auswertungen zu:

- den im Dossier vorgelegten Daten der Studien BOREAS und NOTUS
- post hoc spezifizierten Analysen zum Endpunkt St. George`s Respiratory Questionnaire (SGRQ) (Responsekriterium von 15 %)
- Subgruppenanalysen nach Anzahl an Eosinophilen zu Baseline (< 300 vs. ≥ 300 Zellen/ μ l)
- Analysen der im Dossier präsentierten Sensitivitätsanalyse zu unerwünschten Ereignissen (UEs) der Studie BOREAS unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 aufgetreten sind
- Post hoc-Analysen für die Teilpopulation post Bronchodilatator forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (Post-BD-FEV₁) ≥ 50 % vom Soll bzgl. Anpassung der Begleitmedikation nach Exazerbationen
- Analysen der Teilpopulation Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll, die in einer ersten Annäherung den Anteil der Patientinnen und Patienten bestimmen soll, die im Studienverlauf ggf. für eine Behandlung mit Roflumilast infrage gekommen wären
- Aufschlüsselungen der inhalatives-Kortikosteroid(ICS)-Dosierungsinformationen für die angewendeten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationenmedikation

Des Weiteren sollen gemäß Auftrag die in der mündlichen Anhörung [4] angekündigten bzw. im Nachgang zur Anhörung vom pU eingereichten Daten [5] zu folgenden Punkten berücksichtigt werden:

- Abgleich der Dosierungen in den Studien BOREAS und NOTUS mit den in Deutschland zugelassenen Wirkstoffen und Dosierungen
- Auswertungen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs), bei denen sowohl der bevorzugte Begriff (PT) chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und chronische Bronchitis als auch die Exazerbationen unberücksichtigt bleiben
- Auswertungen zur präspezifizierten Subgruppe Territory

- Responderanalyse mit 15 %-Responsekriterium für den Evaluating Respiratory Symptoms in COPD (E-RS:COPD)

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Eine ausführliche Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie der Studien BOREAS [6-9] und NOTUS [10-13] findet sich in der Dossierbewertung A24-79 [1]. Beide Studien sind doppelblinde randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) zum Vergleich von Dupilumab mit Placebo. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD. Die in der Dossierbewertung beschriebenen Unsicherheiten sind nach dem Stellungnahmeverfahren insoweit aufgelöst, als dass die vom pU vorgelegten Teilpopulationen (relevanten Teilpopulationen der Studien BOREAS und NOTUS mit Post-BD-FEV₁ ≥ 50 %) im vorliegenden Addendum nun für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Die Hintergründe sowie verbleibenden Unsicherheiten mit Auswirkung auf die Aussagesicherheit werden im Folgenden beschrieben.

2.1.1 Eignung der Studien für Aussagen zu Patientinnen und Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet sind

Bei den Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um eine Gruppe von Patientinnen und Patienten mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet sind. Im Rahmen der mündlichen Anhörung wurde diskutiert, inwiefern die Identifikation von Patientinnen und Patienten mit erhöhten Eosinophilen in den Studien BOREAS und NOTUS das Vorgehen in Deutschland widerspiegelt [4]. Die Fachinformation macht keine Angaben zum Schwellenwert für eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut und verweist lediglich auf Abschnitt 5.1, in dem die Studien BOREAS und NOTUS beschrieben sind [14]. Der aktuelle GOLD Report 2025 nennt einen Schwellenwert von ≥ 300 Zellen/μl Eosinophile im Blut, äußert sich jedoch nicht zu der Häufigkeit der Messungen [15]. In den Studien BOREAS und NOTUS wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zum Screening (4 Wochen +/- 1 Woche vor Randomisierung/Baseline) ≥ 300 Zellen/μl Eosinophile im Blut aufwiesen. Dabei waren bis zu 3 Messungen während der Screeningphase erlaubt, um das Einschlusskriterium zu erfüllen. Zu Baseline liegt der Anteil der Patientinnen und Patienten mit ≥ 300 Zellen/μl in der vorgelegten Teilpopulation des pU in den Studien BOREAS und NOTUS jeweils nur bei 63 % (siehe Dossierbewertung A24-79; I Anhang B, Tabelle 8 [1]). Somit liegt zu Baseline in den Studien BOREAS und NOTUS bereits ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten ohne erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut unter Verwendung des Schwellenwerts von 300 Zellen/μl vor. Aktuell existiert keine eindeutige Definition einer durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichneten COPD. Daher ist unklar, ob das in den Studien BOREAS und NOTUS definierte Vorgehen zur Bestimmung einer erhöhten Anzahl an Eosinophilen adäquat ist bzw. welches Vorgehen im deutschen Versorgungskontext umgesetzt werden wird. Inwiefern eine mindestens zweimalige Messung, analog zur Definition bei schwerem eosinophilem Asthma, für die Patientenpopulation der vorliegenden Fragestellung sinnvoll ist, ist aktuell unklar. Im Rahmen

der mündlichen Anhörung wurde von Klinkern beschrieben, dass generell eine zweite Messung erfolgt, wenn nur 1 Wert vorliegt [4]. Der pU hat mit seiner Stellungnahme Subgruppenanalysen nach Eosinophilen im Blut zu Baseline (< 300 Zellen/ μ l vs. \geq 300 Zellen/ μ l) vorgelegt. Aufgrund des in den Studien geforderten Einschlusskriteriums einer 1-maligen Erhöhung von \geq 300 Zellen/ μ l zu Screening, bildet dieses Subgruppenmerkmal (zu Baseline) eine 1-malig vs. 2-malig gemessene Erhöhung von \geq 300 Zellen/ μ l ab. In der vorliegenden Situation wird dieses Subgruppenmerkmal im Rahmen der Subgruppenanalysen betrachtet (siehe Abschnitt 2.2.4).

Neben der Anzahl an Eosinophilen im Blut ist ein weiterer Biomarker der Typ-2-Inflammation, die beim Wirkmechanismus von Dupilumab von zentraler Bedeutung ist, die Fraktion des exhalierten Stickstoffmonoxids (FeNO). Im Anwendungsgebiet Asthma ist Dupilumab bei Patientinnen und Patienten mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und / oder eine erhöhte FeNO, zugelassen. Vor dem Hintergrund der in der vorliegenden Indikation differenzial-diagnostisch schwer abgrenzbaren Patientengruppe und der Bedeutung der Typ 2 Inflammation bei Dupilumab wird neben der erhöhten Eosinophilie zusätzlich die FeNO als Subgruppenmerkmal berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.2.4).

2.1.2 Fachinformationskonforme Gabe der Begleitmedikation in den Studien BOREAS und NOTUS

In der Dossierbewertung A24-79 wurde beschrieben, dass für die Studien BOREAS und NOTUS keine Informationen zu den jeweiligen Dosierungen der in beiden Studienarmen verabreichten Erhaltungstherapie LABA, LAMA und ICS vorliegen. Der pU hat mit seiner Stellungnahme Dosierungsinformationen für ICS als Fluticasonpropionat-Äquivalente vorgelegt [2]. Im Nachgang der mündlichen Anhörung hat der pU zudem Dosierungsinformationen für ICS für die jeweiligen Wirkstoffe (ohne Umrechnung in Fluticasonpropionat-Äquivalente) sowie für LABA und LAMA nachgereicht [5]. Somit liegen nach der mündlichen Anhörung für alle Wirkstoffe der Begleitmedikation Dosierungsinformationen vor. Gemäß pU liegt der Anteil an Patientinnen und Patienten, die in der relevanten Teilpopulation eine zulassungskonforme Behandlung der Begleitmedikation erhalten haben, über beide Studien hinweg bei 82,6 %. Eine Überprüfung der Angaben ist insofern erschwert, da unklar ist, welchen Dosisbereich der pU jeweils für die einzelnen Wirkstoffe zur Bewertung der fachinformationskonformen Gabe zugrunde gelegt hat. Darüber hinaus unterscheidet der pU bei den Dosisangaben nicht zwischen der Gabe von Monopräparaten und Kombinationspräparaten, für die je nach Fachinformation jedoch unterschiedliche Dosierungsinformationen (bspw. Budesonid 400 bis 800 μ g/Tag mit Maximaldosen bis 1600 μ g/Tag im Monopräparat [16] und 640 μ g/Tag im Kombinationspräparat [17]) vorliegen. Eine Überprüfung einzelner Wirkstoffe zeigt, dass der

pU teilweise Wirkstoffe inkorrekt als zulassungskonform bei COPD bewertet hat. Dies wird nachfolgend anhand von Fluticasonfuroat und Fluticasonpropionat erläutert:

- Fluticasonfuroat wird bei COPD mit 92 µg/Tag dosiert [18]. Die Fachinformation weist explizit aus, dass bei COPD die Dosis 184 µg/Tag, die bei Asthma zugelassen ist, nicht angezeigt ist und mit einem potentiell erhöhten Risiko einer Pneumonie und systemischer steroidbedingter Nebenwirkungen einhergeht. Aus den vorgelegten Dosierungsangaben geht jedoch hervor, dass der pU beide Dosierungen (92 µg/Tag und 184 µg/Tag) als zulassungskonform bei COPD bewertet hat. Dies betraf 11 Patientinnen und Patienten (1,2 %) in den relevanten Teilpopulationen über beide Studien mit einer abgegebenen Dosis von 184 µg/Tag Fluticasonfuroat (bzw. 200 µg/Tag abgemessenen Dosis), die vom pU inkorrekt als zulassungskonform dosiert eingestuft wurden.
- Fluticasonpropionat wird bei COPD mit gemäß Fachinformation 1000 µg/Tag dosiert [19]. Aus den Dosierungsangaben des pU geht hervor, dass der pU in seinen Auswertungen Dosierungen von 3000, 1840, 1000, 500 und 250 µg/Tag als zulassungskonform bei COPD eingestuft hat. Dies betraf beispielsweise jeweils 1 Patientin oder Patienten (0,1 %) mit einer abgegebenen Dosis von 3000 µg/Tag bzw. 1840 µg/Tag sowie 4 Patientinnen und Patienten (0,4 %) mit 250 µg/Tag, die vom pU inkorrekt als zulassungskonform dosiert eingestuft wurden. Darüber hinaus wurden neben der zulassungskonformen Gabe von 1000 µg/Tag auch viele Patientinnen und Patienten entgegen der Zulassung mit 500 µg/Tag behandelt, vom pU jedoch als zulassungskonform eingestuft. Gemäß der Stellungnahme der Deutschen Atemwegsliga e. V. ist die in Deutschland vor 20 Jahren zugelassene hohe ICS-Dosis von 1000 µg/Tag aus heutiger Sicht nicht sachgerecht, während die Zulassung in den USA schon damals für 500 µg/Tag galt [20].

Insgesamt wird aufgrund der nachgereichten Daten des pU zu Dosierungen der Begleittherapie davon ausgegangen, dass der Anteil der nicht fachinformationskonform behandelten Patienten insgesamt kein Ausmaß erreicht, welches gegen ein Heranziehen der Studien bzw. der Teilpopulationen für die Nutzenbewertung spricht. Die verbleibende Unsicherheit bezüglich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die keine zulassungskonforme Begleittherapie bei COPD erhalten haben, wird bei der Aussagesicherheit der Ergebnisse der beiden Studien berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.2.2).

2.1.3 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien BOREAS und NOTUS

Die Patientinnen und Patienten der Studien BOREAS und NOTUS mussten in beiden Studienarmen für 3 Monate vor Randomisierung und mit stabiler Dosierung für ≥ 1 Monat vor dem Screening eine Erhaltungstherapie bestehend aus einem lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA) + lang wirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) + ICS –

bei Kontraindikation gegen ICS war LABA + LAMA erlaubt – erhalten haben. Diese Therapie sollte unverändert in stabiler Dosierung während der Studien fortgeführt werden. Eine Dosisanpassung der Erhaltungstherapie war nach 1 schweren oder 2 mittelschweren COPD-Exazerbationen erlaubt. Davon unbenommen waren systemische Kortikosteroide für bis zu 6 Wochen zur Behandlung von Exazerbationen sowie als Bedarfsmedikation kurz wirksame Beta-2-Sympathomimetika (SABA) und kurz wirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten (SAMA) erlaubt.

2.1.3.1 Behandlung mit Roflumilast

In den Studien BOREAS und NOTUS war die Initiierung einer Therapie mit Phosphodiesterase-4(PDE-4)-Hemmern wie Roflumilast – als Therapiekomponente gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie – zu Studienbeginn und im Studienverlauf nicht erlaubt. Der pU bildet daher in seinem Dossier Teilpopulationen der Studien BOREAS und NOTUS, die jeweils nur Patientinnen und Patienten mit einem Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll zu Studienbeginn einschließen, da für diese Patientinnen und Patienten die Kriterien zur Anwendung von Roflumilast gemäß Fachinformation [21] nicht erfüllt sind. Der pU geht in der vorgelegten Teilpopulation der beiden Studien von einer Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Roflumilast nicht geeignet ist, aus. In der Dossierbewertung A24-79 wurde beschrieben, dass dennoch eine Unsicherheit verbleibt, inwiefern in der vom pU herangezogenen Teilpopulation Patientinnen und Patienten enthalten sind, für die zwar zu Studienbeginn eine Therapie mit Roflumilast nicht infrage kam, im Studienverlauf jedoch Roflumilast infrage gekommen wäre. In seiner Stellungnahme [2] legt der pU post hoc Analysen vor, die gemäß pU in einer ersten Annäherung den Anteil der Patienten bestimmen soll, die im Studienverlauf ggf. für eine Behandlung mit Roflumilast infrage gekommen wären. Hierzu wertet der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll mindestens 6 Wochen nach einer mittelschweren oder schweren Exazerbation aus. Er begründet dieses Vorgehen damit, dass ein Exazerbationsereignis durch die mögliche Verschlechterung der Lungenfunktion zur Anpassung der Therapie führe und im klinischen Alltag eine Therapie mit Roflumilast erst bei anhaltendem Funktionsverlust in Erwägung gezogen werde. Bezogen auf die Teilpopulation Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll wiesen gemäß pU demnach 45 Patientinnen und Patienten (4,9 %) der Studien BOREAS und NOTUS infolge einer Exazerbation einen Post-BD-FEV₁ < 50 % vom Soll auf. Insgesamt ist davon auszugehen, dass in der vom pU vorgelegten Teilpopulationen der Studien BOREAS und NOTUS kein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Roflumilast im Studienverlauf infrage gekommen wäre, enthalten ist. Weitere Aspekte bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den vom pU vorgelegten Teilpopulationen der Studien BOREAS und NOTUS sind in den nachfolgenden Abschnitten beschrieben.

2.1.3.2 Dosisanpassung der Begleitmedikation

Wie in der Dossierbewertung A24-79 ausführlich beschrieben bestand bei den Patientinnen und Patienten der Studien BOREAS und NOTUS gemäß Einschlusskriterien eine COPD, die unzureichend kontrolliert ist. In dieser Situation wird gemäß Leitlinie eine Therapieeskalation empfohlen [22]. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie einer COPD, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, entspricht hingegen nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In den Studien BOREAS und NOTUS erhielten Patientinnen und Patienten im Interventionsarm Dupilumab, während Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Placebo erhielten. Somit wurde die bestehende Medikation im Vergleichsarm zu Studienbeginn im Studienverlauf unverändert fortgeführt. Patientinnen und Patienten mussten bereit sein während der Studie die Erhaltungstherapie nicht anzupassen. Nach erfolgreicher Behandlung einer akuten Exazerbation (z. B. mit oralen Kortikosteroiden und / oder Antibiotika) sollten alle Bemühungen unternommen werden, das initiale Erhaltungstherapie-Regime fortzuführen, wenn dies von der Prüffärztin bzw. dem Prüfarzt als medizinisch akzeptabel eingeschätzt wurde. Eine Dosisanpassung der Erhaltungstherapie war erst nach 1 schweren oder 2 mittelschweren COPD-Exazerbationen erlaubt.

Therapieanpassung nach Exazerbationen

Der pU legt im Rahmen der Stellungnahme Ergebnisse zur Anpassung der Studienmedikation in der vorgelegten Teilpopulation vor. Dabei stellt er die Anzahl der mittelschweren oder schweren Exazerbationen der Anzahl der mittelschweren oder schweren Exazerbationen, die zu einer Erhöhung der Anzahl der Begleitmedikation und / oder Erhöhung der täglichen Dosis geführt haben, gegenüber. In der Studie BOREAS traten im Interventions- bzw. Vergleichsarm 113 vs. 164 und in der Studie NOTUS 88 vs. 148 mittelschwere oder schwere Exazerbationen auf. Eine Anpassung der Anzahl und / oder der Dosis der Begleitmedikation erfolgte in der Studie BOREAS bei 1 vs. 4 Exazerbationen und in der Studie NOTUS bei 0 vs. 4 Exazerbationen. Die protokollgemäße Möglichkeit der Anpassung der Begleitmedikation wurde demnach in wenigen Fällen genutzt.

Therapieeskalation und -deeskalation mit ICS

In der Dossierbewertung A24-79 wurde beschrieben, dass für die vom pU vorgelegten Teilpopulationen der Studien BOREAS und NOTUS trotz der Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, für die zu Studienbeginn Roflumilast nicht infrage kam, unklar ist, ob zu Studienbeginn sowie im Verlauf der Studien noch Eskalationsmöglichkeiten im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestanden haben. Da neben Therapieeskalationen patientenindividuell grundsätzlich auch Deeskalationen (z. B. Reduzierung der ICS-Dosis aufgrund von Nebenwirkungen, insbesondere Pneumonien) notwendig sein können, bestand zudem eine Unsicherheit, inwiefern Deeskalationen notwendig waren und aufgrund der Vorgabe, die Begleitmedikation unverändert fortzuführen, nicht umgesetzt werden konnten.

Durch die Nachreichung zu Dosisinformationen nach der mündlichen Anhörung in den Studien BOREAS und NOTUS wird deutlich, dass für häufig eingesetzte ICS-Wirkstoffe wie beispielsweise Budesonid und Fluticasonpropionat unterschiedliche Dosen verabreicht wurden. Budesonid wurde in den Studien BOREAS und NOTUS mit Dosierungen zwischen 160 bis 2000 µg/Tag dosiert, wobei viele Patientinnen und Patienten jeweils Dosierungen von 320, 640 oder 800 µg/Tag erhielten. Auch für Fluticasonpropionat zeigen sich in den Studien BOREAS und NOTUS weite Dosierungsspannweiten mit im Median (Q1; Q3): 500 (250; 500) µg/Tag in der Studie BOREAS und im Median (Q1; Q3): 1000 (500; 1000) in der Studie NOTUS.

Seitens mehrerer Stellungnehmer wurde angemerkt, dass eine Eskalation mit ICS im Anwendungsgebiet COPD keine Rolle spiele bzw. höhere Dosen unter Verweis auf Rabe 2020 [23] (Vergleich von 320 µg/Tag mit 640 µg/Tag Budesonid in der Tripletherapie) keinen Mehrwert haben. Hierzu ist anzumerken, dass die hier interessierende spezifische Patientengruppe mit erhöhter Anzahl an Eosinophilen (≥ 300 Zellen/ μl) nur zu einem sehr geringen Anteil Teil in der in Rabe 2020 untersuchten Population enthalten war. Bei Asthma ist eine Eskalation der ICS-Dosis dagegen eine unbestrittene Möglichkeit der Therapieanpassung. Darüber hinaus wurde seitens der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft unter Verweis auf die Leitlinien der Stellenwert der Deeskalationen von ICS (Absetzen bei Pneumonie, schrittweise Reduktion bei hochdosierter Verabreichung) bei COPD hervorgehoben [24]. In den Studien BOREAS und NOTUS wurde ICS mit großem Dosierungsspielraum mit teils hohen und niedrigen ICS-Dosen dosiert. Durch den kürzlich erschienen Kommentar Virchow 2024 zur Dupilumabtherapie bei COPD wurde zudem die Frage aufgeworfen, ob es sich bei dem Patientinnen und Patienten der Studie BOREAS und NOTUS, unter anderem auch aufgrund der teils hohen ICS-Dosierungen, auch um Patientinnen und Patienten mit Asthma handeln könne [25]. Vor dem Hintergrund der in der vorliegenden Fragestellung differenzial-diagnostisch schwer abgrenzbaren Patientengruppe und dem in den Studien BOREAS und NOTUS offensichtlich hohen ICS-Dosierungsspielraum mit teilweisen Dosierungen, die nur bei Asthma zugelassen sind, erscheint die Frage der adäquaten Dosierung und Dosierungsanpassung des ICS in dieser Patientengruppe nicht trivial. Insgesamt ist die fehlende Möglichkeit der uneingeschränkten patientenindividuellen Eskalation und Deeskalation von ICS bei den Patientinnen und Patienten der Studien BOREAS und NOTUS weiterhin kritisch hervorzuheben (siehe zur Auswirkung auf die Aussagesicherheit im Fazit weiter unten).

Bei der Bewertung der ICS-Dosierungen ist auch zu berücksichtigen, dass wie oben erwähnt die in Deutschland zugelassene hohe ICS-Dosis von 1000 µg/Tag bei Fluticasonpropionat doppelt so hoch wie die in den USA zugelassene Dosis ist (500 µg/Tag). Um potenziell regionale Unterschiede bei der Behandlung der Patientinnen und Patienten mitzubedenken, wird in der vorliegenden Situation das Subgruppenmerkmal Region

(das Subgruppenmerkmal Territory wurde nicht vorgelegt) im Rahmen der Subgruppenanalysen betrachtet (siehe Abschnitt 2.2.4).

Nicht medikamentöse Maßnahmen sowie andere Maßnahmen der Therapieoptimierung

Gemäß nationaler Versorgungsleitlinie soll die korrekte Handhabung und Inhalationstechnik der Patientin oder des Patienten regelmäßig und insbesondere bei unzureichender Symptomkontrolle überprüft werden [22]. In den Studien BOREAS und NOTUS ist unklar, inwiefern zu Studienbeginn diese Möglichkeit der Therapieoptimierung ausgeschöpft war. Darüber hinaus ist durch die Vorgabe der unveränderten Fortführung der bestehenden Medikation in den Studien BOREAS und NOTUS davon auszugehen, dass eine leitliniengerechte Optimierung der Inhalationstechnik, wenn möglich und notwendig, durch Auswahl eines individuell geeigneten Systems nicht erfolgt ist. Zudem liegen keine Angaben zu nicht-medikamentösen Therapieansätzen vor. Diese umfassen unter anderem Patientenschulungen, Trainingstherapien, Atemphysiotherapie und psychosoziale Interventionen [22].

Fazit

In den Studien BOREAS und NOTUS ist unklar, inwiefern zu Studienbeginn bereits alle medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapiemöglichkeiten inklusive der Optimierung der Inhalationstechniken ausgeschöpft waren. Darüber hinaus waren während der Studie die Möglichkeiten der Therapieanpassung im Sinne einer Eskalation stark eingeschränkt und eine Deeskalation nicht vorgesehen. Diese Einschränkungen werden bei der Aussagesicherheit der Ergebnisse der beiden Studien berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.2.2).

2.1.4 Datenschnitte

Studie BOREAS

Für die Studie BOREAS liegen für alle Endpunkte Ergebnisse zur finalen Analyse mit präspezifizierten Datenschnitt vom 08.02.2023, nachdem alle Patientinnen und Patienten die 52 Wochen Behandlungsphase abgeschlossen haben, vor. Der pU präsentiert im Dossier zusätzlich in einer Sensitivitätsanalyse Ergebnisse zu Nebenwirkungen zum Datenschnitt 02.05.2023, nachdem alle Patientinnen und Patienten auch die 12-wöchige Nachbeobachtungsphase abgeschlossen haben (Studienende). In der Nutzenbewertung werden für alle Endpunkte die Ergebnisse der finalen Analyse betrachtet (siehe hierzu auch Abschnitt 2.2.1, Anmerkung zu den Ergebnissen zu Nebenwirkungen).

Studie NOTUS

Die Studie NOTUS wurde im Mai 2024 beendet. Ergebnisse der finalen Analyse, nachdem alle Patientinnen und Patienten die 52 Wochen Behandlungsphase abgeschlossen haben, liegen laut Angabe des pU noch nicht vor. Mit Protokoll-Amendment 3 vom 28.10.2023 wurde eine

Interimsanalyse mit dem Datenschnitt 29.09.2023 eingeführt, um die Wirksamkeit für den primären Endpunkt potenziell bereits vor Erreichen der 52 Behandlungswochen aller Patientinnen und Patienten zu zeigen. Die Einführung der Interimsanalyse erfolgte gemäß Angaben des pU aufgrund der Ergebnisse der Studie BOREAS und im Austausch mit einer Zulassungsbehörde. Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse hatten noch nicht alle Patientinnen und Patienten die 52-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen. Im Dupilumab-Arm hatten 76,5 % und im Placeboarm 80,1 % der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation die 52 Wochen Behandlungsphase abgeschlossen oder hätten diese bis zum Zeitpunkt der Interimsanalyse abgeschlossen, wenn sie die Behandlung nicht vorher abgebrochen hätten. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für alle Endpunkte die Ergebnisse der Interimsanalyse herangezogen. Laut Angaben des pU in der mündlichen Anhörung wird davon ausgegangen, dass die finalen Ergebnisse im Jahr 2025 zur Verfügung stehen werden [4].

2.1.5 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial und Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 1 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 1: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo, Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
BOREAS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
NOTUS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Post-BD-FEV₁: post Bronchodilatator forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Gemäß Angaben des pU wurde ca. ein Viertel der Gesamtpopulation aus beiden Studien in westlichen Ländern rekrutiert und behandelt und die Patientencharakteristika spiegeln den

Praxisalltag in Deutschland wider. Der pU führt aus, dass das mediane Alter ca. 65,0 Jahre betrug, die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten (87,4 %) eine weiße Hautfarbe hatte, etwas mehr als die Hälfte männlichen Geschlechts (65,2 %) war und alle Patientinnen und Patienten ehemalige (69,6 %) oder aktive Raucher (30,4 %) waren. Zudem erfolgte die Verabreichung von Dupilumab im Rahmen der Studien entsprechend der Zulassung. Gemäß pU sei somit davon auszugehen, dass die Studienpopulationen den deutschen Versorgungskontext abbilden.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor (bezüglich weiterer Aspekte der Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe Abschnitt 2.1.1)

2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Exazerbationen
 - respiratorische Symptome erhoben mit dem E-RS:COPD
 - Gesundheitszustand erhoben mit der EQ-5D visuellen Analogskala (VAS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mit dem SGRQ
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - Abbruch wegen UEs
 - Augenerkrankungen (Systemorganklasse [SOC], UEs)
 - Pneumonie (PT, UEs)
 - kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Event [MACE])
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 J) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 2 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 2: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo, Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)

Studie	Endpunkte										
	Gesamtmortalität ^a	Exazerbationen ^b	Respiratorische Symptome (E-RS:COPD)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Augenerkrankungen (SOC, UEs)	Pneumonie (PT, UEs)	Kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)	Weitere spezifische UEs
BOREAS	ja	ja	ja	nein ^c	ja	ja	ja	nein ^d	nein ^d	ja	nein ^e
NOTUS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^d	nein ^d	ja	nein ^e

a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
b. Es werden die Endpunkte mittelschwere oder schwere Exazerbationen sowie schwere Exazerbationen betrachtet.
c. Der Endpunkt wurde nur zur Randomisierung erhoben.
d. keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden
e. Es wurden keine weiteren spezifischen UEs basierend auf den in den relevanten Studien aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert.

COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; E-RS:COPD: Evaluating Respiratory Symptoms in COPD; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; Post-BD-FEV₁: post Bronchodilatator forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Exazerbationen

Exazerbationen (adjudiziert)

In den Studien BOREAS und NOTUS wurden Exazerbationen durch den Prüfarzt bzw. die Prüfarztin dokumentiert und über ein externes Adjudizierungs-Komitee bestätigt. Gemäß Studienprotokoll wurden Exazerbationen wie folgt nach Schweregrad eingeteilt:

- mittelschwere Exazerbationen: Exazerbationen, die eine Behandlung entweder mit systemischen Kortikosteroiden (intramuskulär, intravenös oder oral) und / oder Antibiotika erforderten
- schwere Exazerbationen: Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Überwachung für 24 Stunden auf einer Intensivstation erforderten oder zum Tode führten.

Im Studienprotokoll finden sich mit Ausnahme der Definition zur Schweregradeinteilung keine Informationen wie eine Exazerbation definiert wurde. Gemäß CRF konnten Symptomveränderungen im Rahmen der Exazerbationserfassung dokumentiert werden. Ob und wie eine Symptomverschlechterung in die Erfassung einer Exazerbation einging, ist jedoch gemäß Angaben im Studienprotokoll unklar. Im Stellungnahmeverfahren hat der pU die Definition der Exazerbation über das Adjudizierungs-Komitee gemäß „COPD exacerbations adjudication committee charter“ klargestellt. Demnach wurde eine adjudizierte Exazerbation wie folgt definiert:

- Ein akutes Ereignis einer Verschlechterung der respiratorischen Symptome über die normale Tages-Variation hinaus, die zu einer Veränderung der Medikation führt. Dies beinhaltet üblicherweise eine akute Veränderung in einem oder mehreren der folgenden kardinalen Symptome: i) Zunahme des Hustens (Häufigkeit und Schweregrad), ii) Zunahme der Sputumproduktion im Volumen und / oder Veränderung in der Art des Sputums und iii) Zunahme der Dyspnoe

Gemäß nationaler Versorgungsleitlinie COPD ist eine Exazerbation definiert als eine akute, über mindestens 2 Tage anhaltende Verschlechterung der respiratorischen Symptome mit der Notwendigkeit einer Intensivierung der COPD-Therapie [22]. Insgesamt ist auf Basis der vorliegenden Informationen in den Studien BOREAS und NOTUS von einer hinreichenden Definition der Exazerbation über eine Verschlechterung der Symptomatik mit der Notwendigkeit einer Intensivierung der COPD-Therapie auszugehen.

Exacerbations of chronic pulmonary disease tool (EXACT)

Neben der Erfassung von adjudizierten Exazerbationen über eine Verschlechterung der Symptomatik mit der Notwendigkeit einer Intensivierung der COPD-Therapie (siehe oben) wurden in den Studien BOREAS und NOTUS Exazerbationen über den Fragebogen EXACT erfasst. Der EXACT erfasst in einem täglichen Tagebuch anhand von 14 Fragen respiratorische Symptome zur Atemlosigkeit, Husten und Auswurf sowie zu Brustsymptomen (11 Fragen) und darüber hinaus anhand von 3 Fragen Schlaflosigkeit, Müdigkeit / Schwäche und den psychologischen Status (besorgt / verängstigt wegen Lungenproblemen). Der EXACT wurde unter Patienteneinbindung zur Erfassung von Exazerbationen konzipiert. Gemäß Manual wird dabei ein Anstieg im EXACT-Gesamt-Score gegenüber Baseline um 12 Punkte über 2 Tage bzw. um 9 Punkte über 3 Tage definiert (Wertebereich der Skala 0 bis 100). Dabei wird der Baselinewert bei Abwesenheit eines Exazerbationsereignis gemäß EXACT alle 4 Wochen bzw. nach Abklingen eine Exazerbation gemäß EXACT neu bestimmt [26]. Die Herleitung dieser Definition für eine Exazerbation ist im Manual nicht beschrieben. Gemäß Leidy 2014 basiert diese Definition auf Beobachtungen, dass die normale Variabilität des EXACT bei 5 Punkten und die Variabilität bei einer medizinisch behandelten Exazerbation bei 9 bis 12 Punkten liege [27]. Insgesamt ist nicht hinreichend sicher, ob mit den definierten Kriterien eine spürbare

Verschlechterung erfasst wird. Diese Punktwerte liegen zudem auch unterhalb der Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite, wobei unklar ist, wie eine geeignete Responderanalyse, bei wiederkehrender Neubestimmung des Baselinewertes, durchgeführt werden könnte. Auch die EMA sieht in ihrer Bewertung zum EXACT als wesentlichen Kritikpunkt das Fehlen eines gemeinsamen Verständnisses von klinisch relevanten Unterschieden im Auswertungsalgorithmus des EXACT [28]. Darüber hinaus wird auch gemäß nationaler Versorgungsleitlinie eine Exazerbation neben der Symptomveränderung zusätzlich über die Intensivierung der COPD-Therapie definiert, die der EXACT nicht abbildet. Die fehlende Übereinstimmung von Ergebnissen zu Exazerbationen, die über den EXACT definiert wurden, mit Ergebnissen zu Exazerbationen deren Definitionen auch die Intensivierung der COPD-Therapie einbeziehen, wird auch von der EMA kritisch diskutiert [28]. Insgesamt liegen keine ausreichenden Informationen vor, die zeigen, dass der Auswertungsalgorithmus des EXACT Exazerbationen abbildet. Dagegen liegen Ergebnisse zu adjudizierten Exazerbationen vor, die zur Auswertung des Endpunkts Exazerbationen geeignet sind. Die Ergebnisse des EXACT werden ergänzend in Anhang A dargestellt.

Respiratorische Symptome (E-RS:COPD)

Die 11 Fragen des EXACT zu respiratorischen Symptomen (siehe oben) bilden ein eigenständiges Instrument, den E-RS:COPD, das Veränderungen der respiratorischen Symptomatik misst. Der E-RS wird in der vorliegenden Nutzenbewertung zur Messung der respiratorischen Symptome (Verbesserung [Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite] zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn) herangezogen.

Anmerkung zu den Ergebnissen zu Nebenwirkungen

Unbekannter Anteil erkrankungsbezogener Ereignisse in SUEs

In den Endpunkt SUEs geht in beiden Studien ein unbekannter Anteil erkrankungsbezogener Ereignisse (Exazerbationen, die gleichzeitig als SUE eingestuft wurden) in die Analysen ein. Im Nachgang zur mündlichen Anhörung wurde der pU angefragt, Auswertungen zu SUEs, bei denen sowohl die PTs COPD und chronische Bronchitis als auch die Exazerbationen unberücksichtigt bleiben, nachzuliefern. Gemäß Nachreichung zur schriftlichen Stellungnahme des pU wurden gemäß Angaben des pU neben diesen beiden bereits im Dossier ausgeschlossenen PTs keine weiteren PTs erhoben, die eindeutig Exazerbation der COPD zuschreiben sind [5]. Angaben zu den einzelnen PTs, die in die Auswertungen zu SUEs eingehen, liegen für die relevante Teilpopulation nur für Ereignisse vor, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. Aus den Angaben in den Studienunterlagen für die Gesamtpopulationen der Studien BOREAS und NOTUS wird jedoch deutlich, dass insbesondere in der Studie BOREAS noch mehrere PTs in die Auswertungen eingehen, die potenziell Exazerbationen zuzuordnen sind (bspw. Acute respiratory failure, Pneumothorax oder Bronchospasm). Dies wird beim Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SUEs berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.2.2).

Ereignisse in der Nachbeobachtungsphase

Studie BOREAS

In den vorliegenden Auswertungen zu Nebenwirkungen gehen auch alle Ereignisse ein, die in der Nachbeobachtungsphase der Studie BOREAS aufgetreten sind. Zum vorliegenden Datenschnitt (08.02.2023), nachdem alle Patientinnen und Patienten die 52 Wochen Behandlungsphase abgeschlossen haben, hatten fast alle Patientinnen und Patienten auch bereits die 12-wöchige Nachbeobachtungsphase abgeschlossen. Bezogen auf die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % befanden sich nur noch 13 (5,4 %) Patientinnen und Patienten im Dupilumabarm und 17 (7,4 %) Patientinnen und Patienten im Placeboarm in der Nachbeobachtung. In der Studie erhielten die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen in der Nachbeobachtung ihre Hintergrundmedikation weiter, Dupilumab wurde im Interventionsarm jedoch abgesetzt. Gemäß Fachinformation ist Dupilumab für die Langzeitbehandlung bestimmt, wobei bei Patientinnen und Patienten, die nach 52 Wochen nicht auf die Behandlung ansprechen, eine Beendigung der Behandlung in Betracht gezogen werden sollte [14]. Somit entspricht das Absetzen von Dupilumab nach 52 Wochen unabhängig vom Ansprechen nicht der Fachinformation. Gemäß Studienprotokoll gehen in die Auswertungen zu Nebenwirkungen alle UEs ab erster Gabe der Studienmedikation bis 98 Tage nach letzter Gabe nach Studienmedikation ein. Auswertungen zu UEs bis Woche 52 liegen nicht vor. Insgesamt geht damit ein unbekannter Anteil an Patientinnen und Patienten mit UEs bis zu 98 Tage nach Absetzen von Dupilumab in die vorliegenden UE-Auswertungen ein. Dies wird beim Verzerrungspotenzial für Endpunkte zu Nebenwirkungen berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.2.2).

Studie NOTUS

In der Studie NOTUS gehen analog zur Studie BOREAS gemäß Studienprotokoll in die Auswertungen zu Nebenwirkungen alle UEs ab erster Gabe der Studienmedikation bis 98 Tage nach letzter Gabe nach Studienmedikation ein. Auch in der Studie NOTUS erhielten die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen in der Nachbeobachtung ihre Hintergrundmedikation weiter, Dupilumab wurde im Interventionsarm jedoch abgesetzt. In der Gesamtpopulation hatten zum Zeitpunkt der Interimsanalyse 70,9 % der Patientinnen und Patienten die Studienbehandlung und 63,7 % sowohl die Behandlungsphase als auch die Nachbeobachtungsphase abgeschlossen. Auswertungen zu UEs bis Woche 52 liegen nicht vor. Damit geht ein unbekannter Anteil an Patientinnen und Patienten mit UEs bis zu 98 Tage nach Absetzen von Dupilumab in die UE-Auswertungen ein. Dies wird beim Verzerrungspotenzial für Endpunkte zu Nebenwirkungen berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.2.2).

2.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 3 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 3: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo, Teilpopulation (Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll)

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtmortalität ^a	Exazerbationen ^b	Respiratorische Symptome (ERS:COPD)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Augenerkrankungen (SOC, UEs)	Pneumonie (PT, UEs)	Kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)	Weitere spezifische UEs
BOREAS	N	N	N	H ^c	– ^d	N	H ^{e, f}	N	– ^g	– ^g	H ^f	–
NOTUS	N	N	N	H ^c	H ^h	N	H ^{e, f}	N	– ^g	– ^g	H ^f	–

a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
b. Es werden mittelschwere oder schwere Exazerbationen sowie schwere Exazerbationen betrachtet.
c. hoher Anteil an Patientinnen und Patienten, die aufgrund fehlender Werte als Non-Responder gewertet wurden (BOREAS: 17 % vs. 17 %, NOTUS: 23 % vs. 20 %)
d. Der Endpunkt wurde nur zur Randomisierung erhoben.
e. unbekannter Anteil erkrankungsbezogener Ereignisse, da Exazerbationen, die gleichzeitig als SUE eingestuft wurden, nicht ausgeschlossen sind (siehe Abschnitt 2.2.1)
f. unbekannter Anteil an Patientinnen und Patienten mit UEs bis zu 98 Tage nach Absetzen von Dupilumab in den vorliegenden UE-Auswertungen (siehe Abschnitt 2.2.1)
g. keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden
h. hoher Anteil an Patientinnen und Patienten, die aufgrund fehlender Werte als Non-Responder gewertet wurden (18 % vs. 19 %)

COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; E-RS:COPD: Evaluating Respiratory Symptoms in COPD; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; Post-BD-FEV₁: post Bronchodilatator forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial wird für die Endpunkte Gesamtmortalität, Exazerbationen und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) für die Studien BOREAS und NOTUS als niedrig bewertet. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (nur in der Studie NOTUS im Studienverlauf erhoben) sowie respiratorische Symptome (E-RS:COPD) wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten, die aufgrund fehlender Werte als Non-Responder gewertet wurden als hoch bewertet (NOTUS: 18 % vs. 19 % für die EQ-5D VAS; BOREAS: 17 % vs. 17 % und NOTUS: 23 % vs. 20 % für den E-RS:COPD). Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Für die anderen Endpunkte zu Nebenwirkungen, für die Daten für die relevante Teilpopulation vorliegen (SUEs, kardiovaskuläre Ereignisse [MACE]) wird das

Verzerrungspotenzial als hoch bewertet, da ein unbekannter Anteil an Patientinnen und Patienten mit UEs bis zu 98 Tage nach Absetzen von Dupilumab in den vorliegenden UE-Auswertungen eingeht (siehe Abschnitt 2.2.1). Darüber hinaus geht in den Endpunkt SUEs ein unbekannter Anteil erkrankungsbezogener Ereignisse (Exazerbationen, die gleichzeitig als SUE eingestuft wurden) in die Analysen ein (siehe Abschnitt 2.2.1).

Aussagesicherheit

Aufgrund der in den Abschnitten 2.1.2 und 2.1.3 beschriebenen Unsicherheiten bezüglich der fachinformationskonformen Gabe der Begleitmedikation und der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien BOREAS und NOTUS ist (unabhängig von einem hohen oder niedrigen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene) die Aussagesicherheit für die Ergebnisse zu allen Endpunkten deutlich reduziert. Daher können für alle Endpunkte auf Basis der Ergebnisse der Metaanalysen der Studien BOREAS und NOTUS maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

2.2.3 Ergebnisse

Für die Nutzenbewertung liegen für die relevanten Teilpopulationen der Studien BOREAS und NOTUS mit Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$ Ergebnisse aus Metaanalysen mit festem Effekt auf Basis individueller Patientendaten vor. Beide Studien sind hinsichtlich des Designs und der Methodik sehr ähnlich, da sie auf sehr ähnlichen Protokollen basieren. Darüber hinaus sind die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten der vorgelegten Teilpopulationen zwischen den Studien hinreichend ähnlich (siehe Nutzenbewertung A24-79 [1]). Eine metaanalytische Zusammenfassung beider Studien ist sachgerecht, die vom pU durchgeführten metanalytischen Zusammenfassungen werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Tabelle 4 und Tabelle 5 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Dupilumab mit Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und zu Abbrüchen wegen UEs für die Studien BOREAS und NOTUS sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo, Teilpopulation mit Post-BD-FEV1 \geq 50 % vom Soll (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dupilumab		Placebo		Dupilumab vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität ^b					
BOREAS	242	4 (1,7)	230	2 (0,9)	1,90 [0,35; 10,32]; 0,456
NOTUS	217	4 (1,8)	236	3 (1,3)	1,45 [0,33; 6,43]; 0,624
Gesamt ^c					1,64 [0,54; 4,97]; 0,385
Morbidität					
respiratorische Symptome (E-RS:COPD, Verbesserung zu Woche 52 ^d)					
Gesamtscore					
BOREAS	241	44 (18,3)	231	26 (11,3)	1,53 [0,98; 2,38]; 0,061
NOTUS ^e	166	28 (16,9)	189	32 (16,9)	1,03 [0,66; 1,61]; 0,882
Gesamt ^f					1,21 [0,89; 1,64]; 0,215
Atemlosigkeit					
BOREAS	241	56 (23,2)	231	31 (13,4)	1,58 [1,06; 2,36]
NOTUS ^e	166	35 (21,1)	189	39 (20,6)	1,04 [0,69; 1,55]
Gesamt ^f					1,29 [0,98; 1,68]
Husten und Auswurf					
BOREAS	241	41 (17,0)	231	34 (14,7)	1,09 [0,72; 1,64]
NOTUS ^e	166	32 (19,3)	189	37 (19,6)	0,84 [0,56; 1,27]
Gesamt ^c					0,95 [0,71; 1,27]
Brustsymptome					
BOREAS	241	43 (17,8)	231	31 (13,4)	1,17 [0,77; 1,78]
NOTUS ^e	166	28 (16,9)	189	34 (18,0)	0,92 [0,59; 1,43]
Gesamt ^f					0,99 [0,74; 1,34]
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Verbesserung zu Woche 52 ^g)					
BOREAS Endpunkt nur zu Randomisierung erhoben					
NOTUS ^e	166	50 (30,1)	189	35 (18,5)	1,32 [0,90; 1,95]; 0,155
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SGRQ (Gesamtscore ^h , Verbesserung zu Woche 52 ^g)					
BOREAS	241	77 (32,0)	231	55 (23,8)	1,36 [1,03; 1,80]; 0,029
NOTUS ^e	166	52 (31,3)	189	42 (22,2)	1,30 [0,93; 1,80]; 0,120
Gesamt ^c					1,34 [1,09; 1,65]; 0,005

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo, Teilpopulation mit Post-BD-FEV1 \geq 50 % vom Soll (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dupilumab		Placebo		Dupilumab vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ⁱ					
BOREAS	242	185 (76,4)	230	177 (77,0)	–
NOTUS	217	144 (66,4)	236	154 (65,3)	–
SUEs ^j					
BOREAS	242	22 (9,1)	230	26 (11,3)	0,80 [0,47; 1,38]; 0,428
NOTUS	217	18 (8,3)	236	26 (11,0)	0,75 [0,42; 1,34]; 0,331
Gesamt ^c					0,78 [0,53; 1,15]; 0,213
Abbruch wegen UEs					
BOREAS	242	8 (3,3)	230	7 (3,0)	1,09 [0,40; 2,95]; 0,871
NOTUS	217	10 (4,6)	236	7 (3,0)	1,55 [0,60; 4,02]; 0,363
Gesamt ^c					1,31 [0,66; 2,61]; 0,436
Augenerkrankungen (SOC, UEs)		keine Angaben für die relevante Teilpopulation ^k			
Konjunktivitis (broad CMQ ^l , UEs, ergänzend)		keine Angaben für die relevante Teilpopulation ^m			
Pneumonie (PT, UEs)		keine Angaben für die relevante Teilpopulation ⁿ			
kardiovaskuläre Ereignisse (MACE ^o)					
BOREAS	242	3 (1,2)	230	5 (2,2)	0,57 [0,14; 2,37]; 0,439
NOTUS	217	1 (0,5)	236	3 (1,3)	0,36 [0,04; 3,48]; 0,378
Gesamt ^c					0,50 [0,15; 1,64]; 0,251
<p>a. RR, 95 %-KI und p-Wert aus logistischem Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariate; für die Endpunkte Respiratorische Symptome (E-RS:COPD), Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität zusätzlich die Region, die ICS-Dosis zu Baseline, der Raucherstatus zum Screening sowie die korrespondierenden Baseline-Werte als Kovariaten; für die IPD-Meta-Analyse jeweils zusätzlich die Studie als Kovariate.</p> <p>b. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.</p> <p>c. IPD-Metaanalyse</p> <p>d. Eine Abnahme des Scores um \geq 6 Punkte (Gesamtscore), \geq 2,55 Punkte (Atemlosigkeit), \geq 1,65 (Husten und Auswurf), \geq 1,8 Punkte (Brustsymptome) im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich Gesamtscore: 0 bis 40, Atemlosigkeit: 0 bis 17, Husten und Auswurf: 0 bis 11, Brustsymptome: 0 bis 12). Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p>e. Es wurden nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die die 52 Wochen Behandlungsphase abgeschlossen haben oder diese abgeschlossen hätten, wenn sie die Behandlung nicht vorher abgebrochen hätten.</p>					

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo, Teilpopulation mit Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dupilumab		Placebo		Dupilumab vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>f. In der vorliegenden Datensituation wird trotz statistisch signifikanter Heterogenität im Gesamtscore des E-RS:COPD (p = 0,049), sowie den Subskalen Atemlosigkeit (p = 0,006) und Brustsymptome (p = 0,046), der gemeinsame Effektschätzer dargestellt (siehe nachfolgender Fließtext).</p> <p>g. Eine Zunahme (EQ 5D VAS) bzw. Abnahme (SGRQ) des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der beiden Skalen: 0 bis 100). Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p>h. Für die Subskalen Symptome, Aktivität, psychosoziale Auswirkung liegen keine geeigneten Responderanalysen vor.</p> <p>i. Analyse unter Ausschluss der erkrankungsspezifischen PTs „COPD“, „chronische Bronchitis“ und unter Ausschluss von Exazerbationen (mit Ausnahme von Exazerbationen, die gleichzeitig als SUE eingestuft wurden).</p> <p>j. Analyse unter Ausschluss der erkrankungsspezifischen PTs „COPD“, „chronische Bronchitis“; Exazerbationen, die gleichzeitig als SUE eingestuft wurden, wurden nicht ausgeschlossen (siehe Abschnitt 2.2.1)</p> <p>k. < 10 Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen; In der Gesamtpopulation hatten in der Studie BOREAS 8 (1,7 %) vs. 9 (1,9 %) und in der Studie NOTUS 10 (2,1 %) vs. 5 (1,1 %) der Patientinnen und Patienten mindestens 1 Ereignis.</p> <p>l. präspezifizierte Operationalisierung zu Konjunktivitis mit 16 PTs</p> <p>m. < 10 Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen; In der Gesamtpopulation hatten in der Studie BOREAS 5 (1,1 %) vs. 9 (1,9 %) und in der Studie NOTUS 10 (2,1 %) vs. 4 (0,9 %) der Patientinnen und Patienten mindestens 1 Ereignis.</p> <p>n. < 10 Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen; In der Gesamtpopulation hatten in der Studie BOREAS: 13 (2,8 %) vs. 19 (4,0 %) und in der Studie NOTUS: 8 (1,7 %) vs. 6 (1,3 %) der Patientinnen und Patienten mindestens 1 Ereignis.</p> <p>o. adjudiziert; umfasst kardiovaskulären Tod, nicht tödlichen Herzinfarkt und nicht tödlichen Schlaganfall; Es liegen keine Angaben für die Einzelkomponenten vor.</p> <p>CMQ: Customized MedDRA Query; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; E-RS:COPD: Evaluating Respiratory Symptoms in COPD; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Post-BD-FEV₁: post Bronchodilatator forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SGRQ: St. George`s Respiratory Questionnaire; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidität: Exazerbationen) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo, Teilpopulation mit Post-BD-FEV1 \geq 50 % vom Soll (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dupilumab		Placebo		Dupilumab vs. Placebo
	N	Jährliche Exazerbationsrate [95 %-KI] ^a	N	Jährliche Exazerbationsrate [95 %-KI] ^a	Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert ^a
Morbidität					
jährliche Exazerbationsrate (52 Wochen)					
mittelschwere oder schwere Exazerbationen ^{b, c}					
BOREAS	241	0,54 [0,39; 0,73]	231	0,78 [0,59; 1,03]	0,69 [0,51; 0,93]; 0,014
NOTUS ^d	217	0,82 [0,56; 1,21]	236	1,35 [0,91; 2,02]	0,61 [0,43; 0,85]; 0,004
Gesamt ^e					0,66 [0,53; 0,82]; < 0,001
schwere Exazerbationen ^{b, f}					
BOREAS	241	0,16 [0,09; 0,29]	231	0,17 [0,10; 0,30]	0,93 [0,57; 1,50]; 0,754
NOTUS ^d	217	0,04 [0,01; 0,12]	236	0,12 [0,05; 0,32]	0,34 [0,12; 0,97]; 0,045
Gesamt ^e					0,44 [0,20; 0,99]; 0,047
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Exazerbationen (ergänzend dargestellt, 52 Wochen)					
mittelschwere oder schwere Exazerbationen ^{b, c}					
BOREAS	241	80 (33,2)	231	91 (39,4)	0,84 [0,66; 1,07]; 0,167 ^g
NOTUS ^d	217	61 (28,1)	236	84 (35,6)	0,79 [0,60; 1,04]; 0,094 ^g
Gesamt					0,82 [0,68; 0,98]; 0,029 ^h
schwere Exazerbationen ^{b, f}					
BOREAS	241	5 (2,1)	231	10 (4,3)	0,48 [0,17; 1,38]; 0,180 ^g
NOTUS ^d	217	4 (1,8)	236	11 (4,7)	0,40 [0,13; 1,22]; 0,097 ^g
Gesamt					0,44 [0,20; 0,94]; 0,035 ^h

Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidität: Exazerbationen) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo, Teilpopulation mit Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dupilumab		Placebo		Dupilumab vs. Placebo
	N	Jährliche Exazerbationsrate [95 %-KI] ^a	N	Jährliche Exazerbationsrate [95 %-KI] ^a	Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert ^a
<p>a. negativ binomiales Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu Baseline, Rauchstatus zum Screening, Schweregrad der Erkrankung zu Baseline und Anzahl der mittelschweren oder schweren Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Studieneintritt als Kovariate und log-transformierte Beobachtungsdauer als Offset-Variable; für IPD-Metaanalyse zusätzlich die Studie als Kovariate; Behandlungseffekt ermittelt anhand Delta-Methode</p> <p>b. Exazerbationen wurden von einem unabhängigen Komitee adjudiziert. Demnach war eine Exazerbation wie folgt definiert: akutes Ereignis einer Verschlechterung der respiratorischen Symptome über die normale Tages-Variation hinaus, die zu einer Veränderung der Medikation führt. Dies beinhaltet üblicherweise eine akute Veränderung in einem oder mehreren der folgenden kardinalen Symptome: i) Zunahme des Hustens (Häufigkeit und Schweregrad), ii) Zunahme der Sputumproduktion im Volumen und / oder Veränderung in der Art des Sputums und iii) Zunahme der Dyspnoe</p> <p>c. Exazerbationen, die eine Behandlung entweder mit systemischen Kortikosteroiden (intramuskulär, intravenös oder oral) und / oder Antibiotika erforderten (mittelschwer) oder die eine Hospitalisierung oder Überwachung für 24 Stunden auf einer Intensivstation erforderten oder zum Tode führten (schwer)</p> <p>d. In der Studie NOTUS haben zum Zeitpunkt der Interimsanalyse noch nicht alle Patientinnen und Patienten die 52-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen (in der Gesamtpopulation 20 % der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen, Angaben für die Teilpopulation liegen nicht vor).</p> <p>e. IPD-Metaanalyse</p> <p>f. Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Überwachung für 24 Stunden auf einer Intensivstation erforderten oder zum Tode führten</p> <p>g. eigene Berechnung: RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [29])</p> <p>h. eigene Berechnung: Metaanalyse mit festem Effekt (Verfahren nach Mantel und Haenszel)</p> <p>CRF: Case Report Form; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; ICS: inhalatives Kortikosteroid; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Post-BD-FEV₁: post Bronchodilatator forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko</p>					

Wie in Abschnitt 2.2.2 beschrieben können für alle Endpunkte auf Basis der Ergebnisse der Metaanalysen der Studien BOREAS und NOTUS maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab im Vergleich zu LABA und LAMA und ggf. ICS, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Exazerbationen

Für den Endpunkt mittelschwere oder schwere Exazerbationen zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab im Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab im Vergleich zu LABA und LAMA und ggf. ICS.

Für den Endpunkt schwere Exazerbationen zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab im Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab im Vergleich zu LABA und LAMA und ggf. ICS.

Symptomatik

Respiratorische Symptome

Für den Endpunkt respiratorische Symptomatik, gemessen anhand des Gesamtscores des E-RS:COPD, liegt Heterogenität zwischen den Ergebnissen aus den Studien BOREAS und NOTUS ($p = 0,049$) vor. Da ausschließlich bei diesem Endpunkt heterogene Ergebnisse vorliegen, wird die Annahme eines Modells mit festem Effekt insgesamt beibehalten und auch das Ergebnis der entsprechenden metaanalytischen Zusammenfassung für die Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt respiratorische Symptomatik herangezogen.

In der Metaanalyse zeigt sich (ebenso wie auch in den Einzelstudien) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab im Vergleich zu LABA und LAMA und ggf. ICS, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen anhand der EQ-5D VAS, zeigt sich in der Studie NOTUS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Studie BOREAS liegen keine Daten im Studienverlauf vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab im Vergleich zu LABA und LAMA und ggf. ICS, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SGRQ

Für den Endpunkt SGRQ, gemessen anhand des Gesamtscore des SGRQ, zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab im Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab im Vergleich zu LABA und LAMA und ggf. ICS (siehe hierzu auch Abschnitt 2.2.4).

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dupilumab im Vergleich zu LABA und LAMA und ggf. ICS, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dupilumab im Vergleich zu LABA und LAMA und ggf. ICS, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Augenerkrankungen (SOC, UEs), Pneumonie (PT, UEs)

Für die Endpunkte Augenerkrankungen (SOC, UEs), Pneumonie (PT, UEs) liegen keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Es ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dupilumab im Vergleich zu LABA und LAMA und ggf. ICS, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)

Für den Endpunkt Kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dupilumab im Vergleich zu LABA und LAMA und ggf. ICS, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Anzahl mittelschwere oder schwere Exazerbationen im Jahr vor Screening (≤ 2 vs. 3 vs. ≥ 4)
- Eosinophile im Blut zu Baseline (< 300 Zellen/μl vs. ≥ 300 Zellen/μl)
- FeNO (< 20 ppb vs. ≥ 20 ppb)
- Region (Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder)

Die genannten Subgruppenmerkmale waren bis auf das Merkmal Eosinophile im Blut zu Baseline a priori definiert.

Für SUEs wurden die Ergebnisse zur Gesamtpopulation als hoch verzerrt bewertet, da ein unbekannter Anteil erkrankungsbezogener Ereignisse (Exazerbationen, die gleichzeitig als SUE eingestuft wurden) in die Analysen eingeht. Für den Endpunkt SUEs werden keine Subgruppenanalysen betrachtet, da sich insbesondere bei kleinen Fallzahlen in Subgruppenanalysen die zusätzliche Auswirkung dieser Verzerrung nicht abschätzen lässt.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 6: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo, Teilpopulation mit Post-BD-FEV1 ≥ 50 % vom Soll

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Dupilumab		Placebo		Dupilumab vs. Placebo	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
SGRQ (Gesamtscore, Verbesserung zu Woche 52)^b						
Eosinophile im Blut zu Baseline [Zellen/ μ l]						
BOREAS						
< 300	85	20 (23,5)	91	24 (26,4)	0,75 [0,45; 1,26]	0,274
≥ 300	156	57 (36,5)	140	31 (22,1)	1,59 [1,11; 2,28]	0,012
NOTUS						
< 300	58	18 (31,0)	73	14 (19,2)	1,47 [0,81; 2,68]	0,204
≥ 300	108	34 (31,5)	116	28 (24,1)	1,27 [0,85; 1,90]	0,241
Gesamt ^c						
< 300					Interaktion:	0,049
≥ 300					1,00 [0,70; 1,43]	0,986
					1,48 [1,14; 1,93]	0,003
<p>a. RR, 95 %-KI und p-Wert aus logistischem Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariate; für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zusätzlich die Region, die ICS-Dosis zu Baseline, der Raucherstatus zum Screening sowie die korrespondierenden Baseline-Werte als Kovariaten; für die IPD-Meta-Analyse jeweils zusätzlich die Studie als Kovariate.</p> <p>b. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>c. IPD-Metaanalyse</p> <p>ICS: inhalatives Kortikosteroid; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Post-BD-FEV₁: Bronchodilatator forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire</p>						

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SGRQ

Für den Endpunkt SGRQ liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal Eosinophile im Blut zu Baseline vor.

In der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit < 300 Zellen/ μl zu Baseline zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit ≥ 300 Zellen/ μl zu Baseline zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab.

Aufgrund des geforderten Einschlusskriteriums einer 1-maligen Erhöhung von ≥ 300 Zellen/ μl zu Screening, bildet dieses Subgruppenmerkmal (zu Baseline) eine 1-malig vs. 2-malig gemessene Erhöhung von ≥ 300 Zellen/ μl ab. Die Ergebnisse dieser Subgruppe wurden primär betrachtet, da Unklarheit besteht, wie bei Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet die erhöhte Anzahl an Eosinophilen zu bestimmen ist, insbesondere ob mehrmalige Messungen notwendig sind (siehe Abschnitt 2.1.1).

Eine Effektmodifikation für dieses Subgruppenmerkmal zeigt sich lediglich in dem oben beschriebenen Endpunkt. Aufgrund der in Abschnitt 2.1.1 beschriebenen Unklarheit darüber, welches Vorgehen zur Bestimmung einer erhöhten Anzahl an Eosinophilen sachgerecht ist, wurden die Subgruppenanalysen in der vorliegenden Situation weiter geprüft. Bei der Betrachtung der Subgruppenanalysen weiterer Endpunkte, für die keine statistisch signifikante Interaktion vorliegt, bestätigt sich dieses Ergebnis nicht. So zeigt sich beispielsweise im Endpunkt schwere Exazerbationen nur für die Subgruppe < 300 Zellen/ μl ein statistisch signifikanter Vorteil von Dupilumab (p-Wert des Interaktionstest: 0,129).

Von einer getrennten Betrachtung der Patientinnen und Patienten mit einer 1-malig versus einer 2-malig Messung wird in der vorliegenden Situation im Folgenden daher abgesehen.

2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [30].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel 2.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 7).

Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt mittelschwere oder schwere Exazerbationen

Der Endpunkt mittelschwere oder schwere Exazerbationen wird der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet, da es sich bei den eingehenden Exazerbationen zum weit überwiegenden Anteil um mittelschwere Exazerbationen handelt.

Tabelle 7: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dupilumab vs. LABA und LAMA und ggf. ICS (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Dupilumab vs. Placebo Ereignisanteil (%) bzw. jährliche Rate Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	1,7 %–1,8 % vs. 0,9 %–1,3 % ^c RR: 1,64 [0,54; 4,97]; p = 0,385	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Exazerbationen		
mittelschwere oder schwere Exazerbationen (jährliche Rate)	0,54–0,82 vs. 0,78–1,35 ^c Ratenverhältnis: 0,66 [0,53; 0,82]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
schwere Exazerbationen (jährliche Rate)	0,04–0,16 vs. 0,12–0,17 ^c Ratenverhältnis: 0,44 [0,20; 0,99]; p = 0,047 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Symptomatik		
respiratorische Symptome (E-RS: COPD – Gesamtscore) (Verbesserung zu Woche 52)	16,9 %–18,3 % vs. 11,3 %–16,9 % ^c RR: 1,21 [0,89; 1,64]; p = 0,215	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS (Verbesserung zu Woche 52 ^d)	30,1 % vs. 18,5 % RR: 1,32 [0,90; 1,95]; p = 0,155	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SGRQ Gesamtscore, (Verbesserung zu Woche 52)	31,3 %–32,0 % vs. 22,2 %–23,8 % ^c RR: 1,34 [1,09; 1,65] RR: 0,75 [0,61; 0,92] ^e ; p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering

Tabelle 7: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dupilumab vs. LABA und LAMA und ggf. ICS (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Dupilumab vs. Placebo Ereignisanteil (%) bzw. jährliche Rate Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
SUEs	8,3 %–9,1 % vs. 11,0 %–11,3 % ^c RR: 0,78 [0,53; 1,15]; p = 0,213	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	3,3 %–4,6 % vs. 3,0 %–3,0 % ^c RR: 1,31 [0,66; 2,61]; p = 0,436	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Augenerkrankungen (UEs)	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Pneumonie (UEs)	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)	0,5 %–1,2 % vs. 1,3 %–2,2 % ^c RR: 0,50 [0,15; 1,64]; p = 0,251	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. minimale und maximale Ereignisanteile bzw. jährliche Rate pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien</p> <p>d. nur für Studie NOTUS erhoben</p> <p>e eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens.</p> <p>COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; E-RS:COPD: Evaluating Respiratory Symptoms in COPD; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event; RR: relatives Risiko; SGRQ: St. George`s Respiratory Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 8 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 8: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Positive Effekte	Negative Effekte
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ mittelschwere oder schwere Exazerbationen: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	–
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere Exazerbationen: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	–
gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ SGRQ: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	–
SGRQ: St. George`s Respiratory Questionnaire	

In der vorliegenden Nutzenbewertung können basierend auf der Teilpopulation der Studien BOREAS und NOTUS mit Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % nur Aussagen zu denjenigen Patientinnen und Patienten getroffen werden, für die eine Behandlung mit Roflumilast nicht infrage kommt. Für Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Roflumilast infrage kommt, liegen keine Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher getrennt für diese beiden Patientengruppen.

Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Roflumilast nicht infrage kommt

In der Gesamtschau zeigen sich ausschließlich positive Effekte von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diese liegen in den Endpunktkategorien nicht schwerwiegende / nicht schwere und schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen und gesundheitsbezogener Lebensqualität jeweils vom Ausmaß gering vor. Aufgrund der Unsicherheiten bezüglich der fachinformationskonformen Gabe der Begleitmedikation sowie der eingeschränkten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien BOREAS und NOTUS liegen nur Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen vor. Zusammenfassend ergibt sich für erwachsene Patientinnen und Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist und für die eine Behandlung mit Roflumilast nicht infrage kommt, einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Roflumilast infrage kommt

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist und für die eine Behandlung mit Roflumilast infrage kommt, liegen keine geeigneten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Für diese Patientinnen und Patienten ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren und nach der mündlichen Anhörung nachgereichten Informationen unter Berücksichtigung weitere Stellungnehmer und der mündlichen Anhörung führen dazu, dass die Studien BOREAS und NOTUS für die Nutzenbewertung herangezogen werden können und ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Dupilumab aus der Dossierbewertung A24-79.

Die nachfolgende Tabelle 9 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Dupilumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A24-79 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 9: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist ^{b, c}	LABA und LAMA und ggf. ICS und Roflumilast ^d sofern die für die Anwendung von Roflumilast notwendigen Kriterien erfüllt sind ^{c, e, f}	<p>Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Roflumilast nicht infrage kommt^d: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</p> <hr/> <p>Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Roflumilast infrage kommt^d: Zusatznutzen nicht belegt</p>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA umfasst die Patientenpopulation auch Patientinnen und Patienten, die bereits eine Dreifachtherapie aus LAMA + LABA + ICS oder eine Zweifachtherapie aus LAMA + LABA, sofern ICS kontraindiziert ist, erhalten und die die Kriterien für die zusätzliche Anwendung von Roflumilast nicht erfüllen.</p> <p>c. Maßnahmen, die insbesondere auf das Symptom der häufigen Exazerbation einwirken, wie beispielsweise Acetylcystein-Gaben und Kochsalzlösung-Inhalationen, sind in beiden Armen der Studie durchzuführen.</p> <p>d. Roflumilast kann als eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie nur bei Patientinnen und Patienten herangezogen werden, die die Kriterien der Zulassung vollständig erfüllen. Laut Fachinformation ist die Behandlung mit Roflumilast indiziert zur Dauertherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerer COPD (FEV₁ nach Anwendung eines Bronchodilatators < 50 % vom Soll) und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit, begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie [21].</p> <p>e. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie einer COPD, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, entspricht nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>f. Um die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu erhöhen, wird seitens des G-BA empfohlen, die Hintergrundmedikation (LABA, LAMA und ggf. ICS) mit Dosierung und Dauer während der Studie zu dokumentieren und im Dossier darzustellen.</p> <p>COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dupilumab (COPD); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 23.12.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-79>.
2. Sanofi-Aventis Deutschland. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1873: Dupilumab (COPD); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1104/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Sanofi-Aventis Deutschland. Dupilumab (Dupixent); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 12.12.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1104/#dossier>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dupilumab (D-1086); mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V; stenografisches Wortprotokoll [online]. 2024 [Zugriff: 23.12.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1104/#stellungennahmen>.
5. Sanofi-Aventis Deutschland. Nachreichung von Unterlagen zur mündlichen Anhörung vom 09.12.2024. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1104/#beschluesse>) im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
6. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. *N Engl J Med* 2023; 389(3): 205-214. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303951>.
7. Sanofi. Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Moderate-to-severe COPD With Type 2 Inflammation (BOREAS) [online]. 2024 [Zugriff: 20.08.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03930732>.
8. Sanofi-aventis Recherche & Développement. 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 [online]. [Zugriff: 20.08.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001953-28.
9. Sanofi-Aventis. 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); study EFC15804; clinical study report [unveröffentlicht]. 2023.

10. Sanofi. Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Moderate to Severe COPD With Type 2 Inflammation (NOTUS) [online]. 2024 [Zugriff: 20.08.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04456673>.
11. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA et al. Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil Evidence of Type 2 Inflammation. N Engl J Med 2024; 390(24): 2274-2283. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2401304>.
12. Sanofi-aventis Recherche & Développement. 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 [online]. [Zugriff: 20.08.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001954-91.
13. Sanofi-Aventis. 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); study EFC15805; clinical study report [unveröffentlicht]. 2023.
14. Sanofi. Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 2024 [Zugriff: 10.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2025 report) [online]. 2024 [Zugriff: 07.01.2025]. URL: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2024/11/GOLD-2025-Report-v1.0-15Nov2024_WMV.pdf.
16. Chiesi. Budiar 200 Mikrogramm [online]. 03.2023 [Zugriff: 03.01.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
17. AstraZeneca. Symbicort Turbohaler 160/4,5 Mikrogramm/Dosis; Pulver zur Inhalation [online]. 03.2022 [Zugriff: 03.01.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
18. Berlin Chemie Meranini. Relvar Ellipta 92 Mikrogramm/22 Mikrogramm; einzeldosiertes Pulver zur Inhalation [online]. 07.2024 [Zugriff: 23.12.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
19. GSK. Viani Diskus [online]. 09.2023 [Zugriff: 23.12.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
20. Deutsche Atemwegsliga. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1873: Dupilumab (COPD); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1104/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
21. Elpen. Roflumilast Elpen [online]. 2022 [Zugriff: 11.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

22. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie COPD; Teilpublikation der Langfassung; 2. Auflage, Version 1 [online]. 2021 [Zugriff: 30.09.2024]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/copd/pdf/copd-2aufl-vers1.pdf>.
23. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med* 2020; 383(1): 35-48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916046>.
24. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; Fachausschuss der Bundesärztekammer. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1873: Dupilumab (COPD); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1104/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
25. Virchow JC. Anti-interleukin-4 receptor therapy for COPD with dupilumab? *Lancet Respir Med* 2024; 12(10): e61-e62. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(24\)00266-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(24)00266-2).
26. EXACT-PRO Initiative - Evidera. The Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool (EXACT); Patient Reported Outcome (PRO); USER MANUAL; (Version 7.0) [online]. 2014 [Zugriff: 23.12.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/user-manual-exact-applicant-submission-version-70_en.pdf.
27. Leidy NK, Murray LT, Jones P, Sethi S. Performance of the EXAcerbations of chronic pulmonary disease tool patient-reported outcome measure in three clinical trials of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11(3): 316-325. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201309-305OC>.
28. European Medicines Agency. Draft qualification opinion of qualification of exacerbations of chronic pulmonary disease tool (EXACT), and EXACT respiratory symptoms measure (E-RS) for evaluating treatment outcomes in clinical trials in COPD [online]. 2015 [Zugriff: 23.12.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/draft-qualification-opinion-qualification-exacerbations-chronic-pulmonary-disease-tool-exact-and-exact-respiratory-symptoms-measure-e-rs-evaluating-treatment-outcomes-clinical-trials-chronic-pulmo_en.pdf.
29. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Anhang A Ergebnisse zu Exazerbationen ermittelt über EXACTTabelle 10: Ergebnisse (Morbidity, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo, Teilpopulation mit Post-BD-FEV1 \geq 50 % vom Soll

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dupilumab		Placebo		Dupilumab vs. Placebo
	N	Jährliche Exazerbationsrate [95 %-KI] ^a	N	Jährliche Exazerbationsrate [95 %-KI] ^a	Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert ^a
Morbidity					
Exazerbationen ermittelt über EXACT (52 Wochen)					
BOREAS	241	0,72 [0,51; 1,02]	231	0,77 [0,55; 1,06]	0,94 [0,68; 1,30]; 0,725
NOTUS ^b	217	0,98 [0,63; 1,54]	236	1,03 [0,64; 1,65]	0,96 [0,69; 1,32]; 0,783
Gesamt ^c					0,95 [0,76; 1,19]; 0,668
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Exazerbationen ermittelt über EXACT (52 Wochen)					
BOREAS	241	80 (33,2)	231	91 (39,4)	0,84 [0,66; 1,07]; 0,167 ^d
NOTUS ^b	217	85 (39,2)	236	87 (36,9)	1,06 [0,84; 1,34]; 0,711 ^d
Gesamt					0,95 [0,80; 1,12]; 0,522 ^e
<p>a. negativ binomiales Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu Baseline, Rauchstatus zum Screening, Schweregrad der Erkrankung zu Baseline und Anzahl der mittelschweren oder schweren Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Studieneintritt als Kovariate und log-transformierte Beobachtungsdauer als Offset-Variable; für IPD-Metaanalyse zusätzlich die Studie als Kovariate</p> <p>b. In der Studie NOTUS haben zum Zeitpunkt der Interimsanalyse noch nicht alle Patientinnen und Patienten die 52-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen (in der Gesamtpopulation 20 % der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen, Angaben für die Teilpopulation liegen nicht vor).</p> <p>c. IPD-Metaanalyse</p> <p>d. eigene Berechnung: RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [29])</p> <p>e. eigene Berechnung: Metaanalyse mit festem Effekt (Verfahren nach Mantel und Haenszel)</p> <p>EXACT: Exacerbations of chronic pulmonary disease tool; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; ICS: inhalatives Kortikosteroid; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Post-BD-FEV₁: post Bronchodilatator forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko</p>					

Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 11: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo, Teilpopulation mit Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll, Studie BOREAS

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dupilumab N = 242	Placebo N = 230
Gesamtrate UEs	185 (76,4)	179 (77,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	11 (4,5)	9 (3,9)
Herzerkrankungen	17 (7,0)	18 (7,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	46 (19,0)	37 (16,1)
Diarrhö	17 (7,0)	6 (2,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	24 (9,9)	11 (4,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	100 (41,3)	105 (45,7)
Bronchitis	8 (3,3)	12 (5,2)
COVID-19	10 (4,1)	13 (5,7)
Nasopharyngitis	20 (8,3)	24 (10,4)
Infektion der oberen Atemwege	22 (9,1)	23 (10,0)
Harnwegsinfektion	11 (4,5)	3 (1,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	31 (12,8)	39 (17,0)
Unabsichtliche Überdosierung	10 (4,1)	15 (6,5)
Untersuchungen	7 (2,9)	16 (7,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	14 (5,8)	15 (6,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenenerkrankungen	35 (14,5)	37 (16,1)
Arthralgie	7 (2,9)	11 (4,8)
Rückenschmerzen	14 (5,8)	9 (3,9)
Erkrankungen des Nervensystems	35 (14,5)	28 (12,2)
Kopfschmerzen	25 (10,3)	13 (5,7)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (1,7)	11 (4,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	34 (14,0)	37 (16,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	8 (3,3)	15 (6,5)
Gefäßerkrankungen	17 (7,0)	22 (9,6)
Hypertonie	9 (3,7)	13 (5,7)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 J übernommen</p> <p>COVID-19: Coronavirus Disease 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Post-BD-FEV₁: post Bronchodilatator forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 12: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo, Teilpopulation mit Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll, Studie BOREAS

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dupilumab N = 242	Placebo N = 230
Gesamtrate SUEs	27 (11,2)	30 (13,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (4,1)	14 (6,1)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 J übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Post-BD-FEV₁: post Bronchodilatator forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 13: Abbrüche wegen UEs, Teilpopulation mit Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll, Studie BOREAS – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dupilumab N = 242	Placebo N = 230
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	8 (3,3)	7 (3,0)
Infections and infestations	1 (0,4)	3 (1,3)
Herpes zoster	1 (0,4)	0 (0)
COVID-19 pneumonia	0 (0)	1 (0,4)
Ophthalmic herpes zoster	0 (0)	1 (0,4)
Septic shock	0 (0)	1 (0,4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	5 (2,1)	2 (0,9)
Bladder transitional cell carcinoma	1 (0,4)	0 (0)
Glioblastoma	1 (0,4)	0 (0)
Lung carcinoma cell type unspecified stage IV	1 (0,4)	0 (0)
Lung neoplasm malignant	1 (0,4)	0 (0)
Rectal cancer	1 (0,4)	0 (0)
Invasive ductal breast carcinoma	0 (0)	1 (0,4)
Pancreatic carcinoma metastatic	0 (0)	1 (0,4)
Nervous system disorders	1 (0,4)	0 (0)
Cerebral haemorrhage	1 (0,4)	0 (0)
Cardiac disorders	0 (0)	1 (0,4)
Acute myocardial infarction	0 (0)	1 (0,4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0)	1 (0,4)
Chronic respiratory failure	0 (0)	1 (0,4)
Gastrointestinal disorders	1 (0,4)	0 (0)
Crohn's disease	1 (0,4)	0 (0)
a. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 J übernommen COVID-19: Coronavirus Disease 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Post-BD-FEV ₁ : post Bronchodilatator forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 14: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo, Teilpopulation mit Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll, Studie NOTUS

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dupilumab N = 217	Placebo N = 236
Gesamtrate UEs	145 (66,8)	158 (66,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (1,8)	10 (4,2)
Herzerkrankungen	6 (2,8)	12 (5,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20 (9,2)	35 (14,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (5,5)	9 (3,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	84 (38,7)	100 (42,4)
Bronchitis	9 (4,1)	12 (5,1)
COVID-19	21 (9,7)	23 (9,7)
Nasopharyngitis	10 (4,6)	21 (8,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	26 (12,0)	30 (12,7)
Unabsichtliche Überdosierung	14 (6,5)	13 (5,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	12 (5,5)	14 (5,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	26 (12,0)	29 (12,3)
Rückenschmerzen	11 (5,1)	8 (3,4)
Erkrankungen des Nervensystems	23 (10,6)	25 (10,6)
Kopfschmerzen	18 (8,3)	17 (7,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	14 (6,5)	23 (9,7)
COPD	4 (1,8)	12 (5,1)
Gefäßerkrankungen	12 (5,5)	16 (6,8)
Hypertonie	10 (4,6)	10 (4,2)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 J übernommen</p> <p>COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; COVID-19: Coronavirus Disease 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Post-BD-FEV₁: post Bronchodilatator forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 15: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo, Teilpopulation mit Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll, Studie NOTUS

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dupilumab N = 217	Placebo N = 236
Gesamtrate SUEs	20 (9,2)	34 (14,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (1,8)	14 (5,9)
COPD	4 (1,8)	12 (5,1)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 J übernommen</p> <p>COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Post-BD-FEV₁: post Bronchodilatator forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 16: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo, Teilpopulation mit Post-BD-FEV₁ ≥ 50 % vom Soll, Studie NOTUS

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dupilumab N = 217	Placebo N = 236
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	10 (4,6)	7 (3,0)
Infections and infestations	4 (1,8)	0 (0)
COVID-19	1 (0,5)	0 (0)
Latent tuberculosis	1 (0,5)	0 (0)
Ophthalmic herpes zoster	1 (0,5)	0 (0)
Suspected COVID-19	1 (0,5)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (0,9)	2 (0,8)
Adenocarcinoma of colon	1 (0,5)	1 (0,4)
Papillary thyroid cancer	1 (0,5)	0 (0)
Prostate cancer	0 (0)	1 (0,4)
Blood and lymphatic system disorders	1 (0,5)	0 (0)
Autoimmune haemolytic anaemia	1 (0,5)	0 (0)
Nervous system disorders	0 (0)	1 (0,4)
Cerebrovascular accident	0 (0)	1 (0,4)
Cardiac disorders	1 (0,5)	1 (0,4)
Cardiogenic shock	1 (0,5)	0 (0)
Angina unstable	0 (0)	1 (0,4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0,5)	1 (0,4)
Psoriasis	1 (0,5)	0 (0)
Dermatitis allergic	0 (0)	1 (0,4)
General disorders and administration site conditions	1 (0,5)	2 (0,8)
Sudden death	1 (0,5)	2 (0,8)
a. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 J übernommen COVID-19: Coronavirus Disease 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Post-BD-FEV ₁ : post Bronchodilatator forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		