

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen)

Vom 14. Mai 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 14. Mai 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 14. Mai 2020 (BAnz AT 23.06.2020 B5), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Dupilumab gemäß dem Beschluss vom 20. Februar 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Dupilumab

Beschluss vom: 14. Mai 2020

In Kraft getreten am: 14. Mai 2020

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. Oktober 2019):

Dupixent ist angezeigt als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- eine Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dupilumab als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden gegenüber Mometasonfuroat:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Patienten mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann

Datenschnitt zu Woche 24

Ergebnisse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 sowie der Metaanalyse beider Studien (Dupilumab+Mometasonfuroat vs. Placebo+Mometasonfuroat) (Datenschnitt zu Woche 24)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-96), sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt Studie	Dupilumab + Mometasonfuroat ^a		Placebo + Mometasonfuroat		Dupilumab + Mometason vs. Placebo + Mometason
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
Gesamtmortalität					
SINUS-24	143	0 (0)	132	0 (0)	-
SINUS-52	297	0 (0)	150	0 (0)	-

Morbidität

Endpunkt/Skala Studie	Dupilumab + Mometasonfuroat ^a		Placebo + Mometasonfuroat		Dupilumab + Mometason vs. Placebo + Mometason
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
SNOT-22-Gesamtscore (Verbesserung ≥ 8,9 Punkte)^c					
SINUS-24	143	116 (81,1)	133	71 (53,4)	1,53 [1,28; 1,82]; < 0,001
SINUS-52	295	233 (79,0)	153	82 (53,6)	1,48 [1,26; 1,73]; < 0,001
Gesamt					1,50 [1,33; 1,69]; < 0,001

Endpunkt/Skala Studie	Dupilumab + Mometasonfuroat ^a			Placebo + Mometasonfuroat			Dupilumab + Mometason vs. Placebo + Mometason
	N ^d	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SE)	N ^d	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^e
nasale Kongestion / Obstruktion^f							
SINUS-24	140	2,26 (0,57)	-1,38 (0,07)	128	2,45 (0,55)	-0,56 (0,07)	-0,82 [-1,00; -0,65]; < 0,001
SINUS-52	289	2,46 (0,61)	-1,28 (0,06)	144	2,38 (0,54)	-0,48 (0,07)	-0,80 [-0,95; -0,64]; < 0,001

Endpunkt/ Skala Studie	Dupilumab + Mometasonfuroat ^a			Placebo + Mometasonfuroat			Dupilumab + Mometason vs. Placebo + Mometason
	N ^d	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderu ng Studien ende MW (SE)	N ^d	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderu ng Studien ende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^e
Gesamt							-0,81 [-0,93; -0,70]; < 0,001 Hedges' g: -1,05 [-1,20; -0,90]
Verlust des Geruchssinns^f							
SINUS-24	140	2,70 (0,57)	-1,44 (0,07)	128	2,73 (0,51)	-0,37 (0,08)	-1,07 [-1,26; -0,88]; < 0,001
SINUS-52	289	2,77 (0,53)	-1,24 (0,06)	144	2,72 (0,52)	-0,27 (0,08)	-0,98 [-1,15; -0,81]; < 0,001
Gesamt							-1,02 [-1,15, -0,89]; < 0,001 Hedges' g: -1,20 [-1,35; -1,05]
Rhinorrhö (anterior / posterior)^f							
SINUS-24	140	1,87 (0,62)	-1,07 (0,06)	126	2,10 (0,67)	-0,49 (0,06)	-0,58 [-0,74; -0,42]; < 0,001
SINUS-52	289	2,07 (0,74)	-1,03 (0,05)	141	1,98 (0,72)	-0,49 (0,07)	-0,54 [-0,69; -0,39]; < 0,001
Gesamt							-0,57 [-0,67; -0,46]; < 0,001 Hedges' g: -0,80 [-0,95; -0,65]
VAS Rhinosinusitis^f							
SINUS-24	134	7,42 (2,01)	-4,67 (0,23)	123	7,96 (2,06)	-1,59 (0,24)	-3,08 [-3,68; -2,47]; < 0,001
SINUS-52	277	8,01 (2,01)	-4,43 (0,18)	139	7,98 (2,22)	-1,88 (0,24)	-2,55 [-3,07; -2,03]; < 0,001

Endpunkt/ Skala Studie	Dupilumab + Mometasonfuroat ^a			Placebo + Mometasonfuroat			Dupilumab + Mometason vs. Placebo + Mometason
	N ^d	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderu ng Studien ende MW (SE)	N ^d	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderu ng Studien ende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^e
Gesamt							-2,78 [-3,18; -2,39]; < 0,001 Hedges' g: -1,10 [-1,25; -0,94]
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)^g							
SINUS-24	133	66,10 (19,39)	11,81 (1,53)	127	65,98 (21,32)	3,43 (1,60)	8,38 [4,36; 12,39]; < 0,001
SINUS-52	277	65,70 (20,72)	11,06 (1,17)	140	63,89 (19,99)	3,45 (1,51)	7,62 [4,32; 10,91]; < 0,001
Gesamt							7,90 [5,35; 10,45]; < 0,001 Hedges' g: 0,48 [0,33; 0,64]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

nicht erhoben

Nebenwirkungen

Endpunkt Studie	Dupilumab + Mometasonfuroat ^a		Placebo + Mometasonfuroat		Dupilumab + Mometason vs. Placebo + Mometason
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
UEs (ergänzend dargestellt)					
SINUS-24	143	93 (65,0)	132	93 (70,5)	---
SINUS-52	297	221 (74,4)	150	122 (81,3)	---
SUEs					
SINUS-24	nicht verwertbar ^h				
SINUS-52	nicht verwertbar ^h				

Endpunkt Studie	Dupilumab + Mometasonfuroat ^a		Placebo + Mometasonfuroat		Dupilumab + Mometason vs. Placebo + Mometason
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
Abbruch wegen UEs					
SINUS-24	nicht verwertbar ^h				
SINUS-52	nicht verwertbar ^h				
<p>a. Für die Analyse der Studie SINUS-52 zu Woche 24 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + Mometasonfuroat gepoolt (Arm A + B).</p> <p>b. RR, 95 %-KI sowie p-Wert aus einem generalisierten linearen Modell mit Behandlungsarm, Asthma / NSAID-ERD-Status, Vorgeschichte, Operation und Region als Kovariaten; für die Metaanalyse zusätzlich Studie und Studie x Behandlungsarm als Kovariaten. Fehlende Werte nach einer Notfalloperation wurden mittels WOCF ersetzt.</p> <p>c. Geeignete Daten zu Einzelscores liegen für Responderanalysen nicht vor. Die MID von 8,9 Punkten ist ausschließlich für den Gesamtscore anwendbar und validiert. Die Einzelscores werden auf einer Skala von 0–5 erfasst.</p> <p>d. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>e. MD, 95 %-KI sowie p-Wert aus einer ANCOVA für die Änderung zu Studienbeginn mit Behandlungsarm, Wert zu Studienbeginn, Asthma / NSAID-ERD-Status, Vorgeschichte, Operation und Region als Kovariaten, für die Metaanalyse zusätzlich Studie und Studie x Behandlungsarm als Kovariaten. Fehlende Werte nach einer Notfalloperation wurden mittels WOCF ersetzt.</p> <p>f. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung; negative Effekte (Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat) – (Placebo + Mometasonfuroat) bedeuten einen Vorteil für Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat.</p> <p>g. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung; positive Effekte (Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat) – (Placebo + Mometasonfuroat) bedeuten einen Vorteil für Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat.</p> <p>h. Daten sind nicht verwertbar, da ein großer Anteil an Patientinnen und Patienten mit Ereignissen enthalten ist, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein können.</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MID: Minimal important Difference; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NC: nasale Kongestion / Obstruktion; NSAID-ERD: Analgetika-Intoleranz-Syndrom; Q2W: 1-mal alle 2 Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs. = versus; WOCF: Worst Observation carried forward</p>					

Datenschnitt zu Woche 52

Studie SINUS-52: RCT Dupilumab+Mometasonfuroat vs. Placebo+Mometasonfuroat

Mortalität

Studie SINUS-52 Endpunkt	Dupilumab + Mometasonfuroat		Placebo + Mometasonfuroat		Dupilumab + Mometason vs. Placebo + Mometason
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Gesamt-überleben	149	0 (0)	150	0 (0)	---

Morbidität

Studie SINUS-52 Endpunkt	Dupilumab + Mometasonfuroat		Placebo + Mometasonfuroat		Dupilumab + Mometason vs. Placebo + Mometason
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
SNOT-22- Gesamtscore (Verbesserung ≥ 8,9 Punkte) ^b	150	128 (85,3)	153	83 (54,2)	1,51 [1,28; 1,78]; < 0,001

Studie SINUS-52 Endpunkt Skala	Dupilumab + Mometason			Placebo + Mometason			Dupilumab + Mometason vs. Placebo + Mometason
	N ^c	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderu ng Studien ende MW (SE)	N ^c	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderu ng Studien ende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
nasale Kongestion / Obstruktion ^e	145	2,48 (0,62)	-1,44 (0,07)	138	2,38 (0,54)	-0,52 (0,07)	-0,92 [-1,11; -0,74]; < 0,001 Hedges' g: -0,92 [-1,15; -0,70]
Verlust des Geruchssinns ^e	145	2,81 (0,46)	-1,37 (0,08)	138	2,72 (0,52)	-0,21 (0,08)	-1,15 [-1,36; -0,94]; < 0,001 Hedges' g: -1,04 [-1,27; -0,81]
Rhinorrhö (anterior / posterior) ^e	144	2,03 (0,76)	-1,25 (0,07)	137	1,98 (0,72)	-0,46 (0,07)	-0,79 [-0,96; -0,62]; < 0,001 Hedges' g: -0,73 [-0,96; -0,50]
VAS Rhinosinusitis ^e	138	8,24 (1,77)	-5,02 (0,25)	130	7,98 (2,22)	-1,79 (0,25)	-3,23 [-3,86; -2,61]; < 0,001 Hedges' g: -0,98 [-1,21; -0,74]

Studie SINUS-52 Endpunkt Skala	Dupilumab + Mometason			Placebo + Mometason			Dupilumab + Mometason vs. Placebo + Mometason
	N ^c	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SE)	N ^c	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^f	137	63,76 (21,76)	14,65 (1,66)	131	63,89 (19,99)	3,15 (1,72)	11,51 [7,19; 15,83]; < 0,001 Hedges' g: 0,58 [0,34; 0,81]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

nicht erhoben

Nebenwirkungen

Studie Endpunkt	Dupilumab + Mometason		Placebo + Mometason		Dupilumab + Mometason vs. Placebo + Mometason
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
UEs (ergänzend dargestellt)	149	125 (83,9)	150	138 (92,0)	---
SUEs	nicht verwertbar ^g				
Abbruch wegen UEs	nicht verwertbar ^g				

- a. RR, 95 %-KI sowie p-Wert aus einem generalisierten linearen Modell mit Behandlungsarm, Asthma / NSAID-ERD-Status, Vorgeschichte, Operation und Region als Kovariaten; für die Metaanalyse zusätzlich Studie und Studie x Behandlungsarm als Kovariaten. Fehlende Werte nach einer Notfalloperation wurden mittels WOCF ersetzt.
- b. Geeignete Daten zu Einzelscores liegen für Responderanalysen nicht vor. Die MID von 8,9 Punkten ist ausschließlich für den Gesamtscore anwendbar und validiert. Die Einzelscores werden auf einer Skala von 0–5 erfasst.
- c. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- d. MD, 95 %-KI sowie p-Wert aus einer ANCOVA für die Änderung zu Studienbeginn mit Behandlungsarm, Wert zu Studienbeginn, Asthma / NSAID-ERD-Status, Vorgeschichte, Operation und Region als Kovariaten, für die Metaanalyse zusätzlich Studie und Studie x Behandlungsarm als Kovariaten. Fehlende Werte nach einer Notfalloperation wurden mittels WOCF ersetzt.
- e. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung; negative Effekte (Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat) – (Placebo + Mometasonfuroat) bedeuten einen Vorteil für Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat.
- f. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung; positive Effekte (Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat) – (Placebo + Mometasonfuroat) bedeuten einen Vorteil für Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat.
- g. Daten sind nicht verwertbar, da ein großer Anteil an Patientinnen und Patienten mit Ereignissen enthalten ist, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein können.

ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MID: Minimal important Difference; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NC: nasale Kongestion / Obstruktion; NSAID-ERD: Analgetika-Intoleranz-Syndrom; Q2W: 1-mal alle 2 Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs. = versus; WOCF: Worst Observation carried forward

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑↑	Verbesserung der Symptomatik, Vorteil bezüglich des Verlusts des Geruchssinns, Vorteil bei Rhinosinusitis, Vorteil bei nasaler Kongestion / Obstruktion, Vorteil bei Rhinorrhö (anterior / posterior) sowie Vorteil bezüglich des Gesundheitszustands.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Insgesamt liegt kein Nachteil für Dupilumab vor.
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor n.b.: nicht bewertbar</p>		

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

Erwachsene Patienten mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann

ca. 10.500 – 12.600 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Dupixent® (Wirkstoff: Dupilumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. April 2020):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf

Bei Patienten, die nach 24 Wochen nicht auf die Behandlung der CRSwNP ansprechen, ist eine Beendigung der Behandlung in Betracht zu ziehen. Einige Patienten mit einem anfänglich partiellen Ansprechen können von einer über 24 Wochen hinaus fortgeführten Behandlung profitieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dupilumab	19.058,35 €
intranasale Kortikosteroide	60,23 € - 240,90 €
Gesamt	19.118,58 € - 19.299,25 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
intranasale Kortikosteroide	60,23 € - 240,90 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 14. Mai 2020 in Kraft.

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

Berlin, den 14. Mai 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken