

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## **zum 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

### **Inhalt**

<b>1. Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dupilumab (Dupixent®) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	5
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	10
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	11
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
2.4 Therapiekosten .....	11
<b>3. Bürokratiekosten .....</b>	<b>12</b>
<b>4. Verfahrensablauf .....</b>	<b>15</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Dupilumab (Dupixent®) wurde am 1. Dezember 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 24. Oktober 2019 hat Dupixent die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 21. November 2019, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Dupilumab mit dem neuen Anwendungsgebiet (chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. März 2020 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Dupilumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dupilumab (Dupixent®) gemäß Fachinformation**

Dupilumab 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.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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)

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Im Anwendungsgebiet für die Behandlung der CRSwNP sind Kortikosteroide explizit zugelassen, darunter die Wirkstoffe Budesonid und Mometasonfuroat als intranasalen (topischen) Kortikosteroide (INCS) sowie (orale) Kortikosteroide (OCS). Für die kurzzeitige Bedarfsintervention sind von der Zulassung Antibiotika und Analgetika umfasst.

zu 2. Eine alleinige nicht-medikamentöse Behandlung kommt in dem Anwendungsgebiet nicht in Betracht. Operative Maßnahmen stellen einen Bedarfseingriff dar.

zu 3. Zur chronischen Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis liegen keine Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. In der Gesamtschau lässt sich aus der aggregierten Evidenz eine positive Empfehlung für INCS ableiten. INCS sind sowohl einer Behandlung mit Placebo als auch „no treatment“ überlegen. Es handelt sich bei der CRSwNP um eine chronische Erkrankung mit einem fluktuierenden Verlauf. Patienten, bei denen frühere Therapien mit systemischen Kortikosteroiden und/oder eine Operation versagten oder die eine entsprechende Kontraindikation oder Nicht-Eignung haben, sind zum Zeitpunkt der Initiierung einer Dupilumab-Behandlung für eine medikamentöse Therapie mit INCS grundsätzlich geeignet, während alleinige invasive Behandlungsoptionen eher im Einzelfall bei Bedarf eine Option darstellen. Auch der Einsatz von Kochsalz Nasenspülungen wird evidenzbasiert empfohlen.

OCS sind in dem hier relevanten Anwendungsgebiet zwar zugelassen, jedoch ist die Evidenz für die Langzeitanwendung von OCS zur Standard-/Erhaltungstherapie der nasalen Polypen – insbesondere über eine Schubtherapie hinaus – als eher gering anzusehen; einheitlich positive Empfehlungen für eine OCS-Langzeitanwendung liegen auf Basis der aggregierten Evidenz nicht vor. Viel mehr kommen nationale wie internationale Leitlinien zu dem Ergebnis, dass systemische Glukokortikoide lediglich als „Schubtherapie“ in Begleitung mit einer INCS-Erhaltungstherapie in Betracht zu ziehen seien. Antibiotika sowie Analgetika werden nicht als Standard- oder Erhaltungstherapie erachtet, da diese ausschließlich für eine kurzzeitige Bedarfsbehandlung (im Falle von Komplikationen, Infektionen) indiziert sind.

Zusammenfassend kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Dupilumab als Add-on-Therapie zu intranasalen Kortikosteroiden bei erwachsene Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, eine Erhaltungstherapie mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat) zweckmäßig ist.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dupilumab wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, liegt für Dupilumab als Add-On zu intranasalen Kortikosteroiden ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Mometasonfuroat vor.

Begründung:

Basis der Nutzenbewertung sind die beiden doppelblinden, randomisierten Studien SINUS-24 und SINUS-52 sowie die Metaanalyse beider Studien zu Woche 24.

Bei den Studien SINUS-24 und SINUS-52 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studien zum Vergleich von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils im Add-On-Design zu einer Erhaltungstherapie mit intranasalem Mometasonfuroat. Eingeschlossen wurden in die beiden Studien erwachsene Patienten mit bilateralen Nasenpolypen, die trotz Therapie mit systemischen Kortikosteroiden innerhalb der letzten zwei Jahre und/ oder Kontraindikation/ Intoleranz gegenüber systemischen Kortikosteroiden und/ oder mindestens einer vorherigen Nasennebenhöhlenoperation einen Nasenpolypenscore von  $\geq 5$  und  $< 8$  sowie mindestens zwei anhaltende Symptome der chronischen Rhinosinusitis seit  $\geq 8$  Wochen vor der Run-in-Phase aufwiesen.

Das Design beider Studien umfasste eine je 4-wöchige Run-In-Phase vor Randomisierung, der sich eine 24-(SINUS-24) bzw. 52-wöchige (SINUS-52) verblindete Behandlungsphase anschloss, gefolgt von einer Nachbeobachtungsphase (SINUS-24: 24 Wochen; SINUS-52: 12 Wochen). Vor Randomisierung erfolgte bei beiden Studien eine 4-wöchige Run-in-Phase, in der die Eignung der Patienten für einen Studieneinschluss überprüft wurde und die Erhaltungstherapie mit 400  $\mu\text{g}$  intranasalem Mometasonfuroat täglich (2 Stöße à 50  $\mu\text{g}$  je Nasenöffnung 2-mal täglich) begonnen wurde. Im Anschluss an die Run-in-Phase konnten nur diejenigen Patienten den Behandlungsarmen randomisiert zugeteilt werden, die neben der Erfüllung der Einschlusskriterien für eine Dauer von insgesamt mindestens 12 Wochen (mindestens 8 Wochen vor und 4 Wochen während der Run-in-Phase) mindestens 2 Symptome aufwiesen (darunter zwingend nasale Kongestion/ Obstruktion mit mittelschwerem oder schwerem Schweregrad und z. B. Verlust des Geruchssinns oder anteriore/ posteriore Rhinorrhö). In beiden Studien wurde während der Behandlungsphase in allen Studienarmen die Gabe von intranasalem Mometasonfuroat in stabiler Dosierung fortgeführt. Neben der zu untersuchenden Studienmedikation und der Erhaltungstherapie mit intranasalem Mometasonfuroat war bei einer Verschlechterung von (endoskopischen/ radiologischen) Anzeichen und (SINUS-24, SINUS-52)/ oder (SINUS-52) der Symptomatik eine Notfallbehandlung erlaubt. In beiden Studien konnte in der Nachbeobachtungsphase die Behandlung mit intranasalem Mometasonfuroat in stabiler Dosierung fortgeführt werden oder nach Ermessen des Prüfarztes eine Umstellung der Behandlung erfolgen.

In die Studie SINUS-24 wurden insgesamt 276 Patienten randomisiert einer 24-wöchigen Behandlung mit Dupilumab 300 mg alle 2 Wochen (N = 143) oder mit Placebo (N = 133) zugeteilt. In die Studie SINUS-52 wurden insgesamt 448 Patienten randomisiert 3 Behandlungsarmen zugewiesen. Die Patienten erhielten entweder Dupilumab 300 mg alle

2 Wochen für 52 Wochen (N = 150) (Arm A) oder Dupilumab 300 mg alle 2 Wochen für 24 Wochen und danach Dupilumab 300 mg alle 4 Wochen bis Woche 52 (N = 145) (Arm B) oder Placebo für 52 Wochen (N = 153). Primäre Endpunkte beider Studien waren die Veränderung der nasalen Kongestion/ Obstruktion und die des Nasenpolypenscores jeweils zu Woche 24. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren die Gesamtmortalität, sowie Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen.

Für die Nutzenbewertung werden jeweils die Gesamtpopulationen der Studien berücksichtigt. Aufgrund der Ähnlichkeit der Studien werden für die vorliegende Nutzenbewertung alle Dupilumab-Behandlungsarme der beiden Studien zu Woche 24 für eine Metaanalyse berücksichtigt. Neben der metaanalytischen Zusammenfassung der SINUS-Studien zu Woche 24 werden für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der Studie SINUS-52 zu Woche 52 zum Vergleich von Dupilumab + Mometasonfuroat (zulassungskonforme Dosierung, Arm A) vs. Placebo + Mometasonfuroat abgebildet und herangezogen.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### **Mortalität**

In den beiden Studien SINUS-24 und SINUS-52 traten bis zur Woche 24 bzw. Woche 52 keine Todesfälle auf.

#### **Morbidität**

*SNOT-22 (Symptomatik und soziale / emotionale Konsequenzen der Rhinosinusitis; hier: Verbesserung von  $\geq 8,9$  Punkten im SNOT-22 Gesamtscore)*

In den beiden SINUS-Studien erfolgte die Erhebung der Symptomatik und sozialer/emotionaler Konsequenzen der Rhinosinusitis mithilfe des SNOT-22. Dabei handelt es sich um einen krankheitsspezifischen, patientenberichteten Fragebogen mit 22 Einzelfragen zur Erhebung der Schwere und Häufigkeit des Auftretens von Symptomen und sozialen / emotionalen Konsequenzen von Rhinosinusitis. Jede Frage wird auf einer Skala von 0 (keine Probleme) bis 5 (schlimmstmögliche Probleme) beantwortet und aus den Einzelscores je Frage ein Gesamtscore (0 bis 110) gebildet, wobei niedrigere Werte einer geringeren Beeinträchtigung entsprechen. Da mit diesem Fragebogen vor allem Beeinträchtigungen durch Symptome (z. B. verstopfte Nase, laufende Nase, postnasale Sekretion, verminderter Geruchs- / Geschmackssinn) erhoben werden, wird der Fragebogen der Morbidität zugeordnet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die präspezifizierte Operationalisierung über den Anteil der Patienten mit einer patientenrelevanten Verbesserung von  $\geq 8,9$  Punkten im Gesamtscore eingeschlossen.

Für den Endpunkt SNOT-22 zeigt sich beim Anteil der Patienten mit einer relevanten Verbesserung des Gesamtscores um  $\geq 8,9$  Punkte in der Metaanalyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat.

Dieser statistisch signifikante, beträchtliche Vorteil für Dupilumab als Add On zu Mometasonfuroat bleibt zu Woche 52 (Studie SINUS-52) in einer vergleichbaren Größenordnung erhalten.

#### *Nasale Kongestion / Obstruktion*

Die nasale Kongestion/ Obstruktion stellt in der vorliegenden Indikation ein patientenrelevantes Symptom der Erkrankung dar. Die Erhebung der Schwere dieses

Symptoms erfolgte in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 einmal täglich morgens patientenberichtet mittels elektronischem Symptomtagebuch; jedes Symptom wurde auf einer Skala von 0 (keine Symptome) bis 3 (starke Symptome) unter Berücksichtigung der zurückliegenden 24 Stunden bewertet. Die vorgelegten Auswertungen auf Basis von nicht-präspezifizierten MIDs konnten nicht berücksichtigt werden.

Für den Endpunkt nasale Kongestion / Obstruktion zeigt sich in der Metaanalyse der SINUS-Studien zu Woche 24 auf Basis der mittleren Veränderung ein statistisch signifikanter, Unterschied zum Vorteil von Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs, sodass von einem klinisch relevanten Unterschied ausgegangen wird.

Der Effekt zugunsten von Dupilumab als Add On zu Mometasonfuroat bestätigt sich auch in der ergänzenden Analyse der SINUS-52-Studie zu Woche 52.

#### *Verlust des Geruchssinns*

Der Verlust des Geruchssinns wird in der vorliegenden Indikation als patientenrelevant angesehen. Für den Endpunkt Verlust des Geruchssinns – erhoben mittels elektronischem Patiententagebuch analog zur Nasalen Kongestion/Obstruktion – zeigt sich in der Metaanalyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24 für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat. Da das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs liegt, wird von einem klinisch relevanten Unterschied ausgegangen.

Auch zu Woche 52 bleibt in der Studie SINUS-52 dieser Effekt zugunsten von Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat) erhalten.

#### *Rhinorrhö (anterior / posterior)*

Auch die Rhinorrhö wird in der vorliegenden Indikation als patientenrelevantes Symptom betrachtet. Diese wurde analog zum Verlust des Geruchssinns sowie zur nasalen Obstruktion/Kongestion mittels eines elektronischen Patiententagebuchs täglich berichtet. Für den Endpunkt Rhinorrhö (anterior / posterior) zeigt sich zu Woche 24 in der Metaanalyse der SINUS-Studien auf Basis der mittleren Veränderung ebenfalls ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat. Dieser Vorteil wird aufgrund des 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g), welches vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs liegt, als klinisch relevanter Unterschied angesehen.

Auch zu Woche 52 bestätigen die Analysen aus SINUS-52 einen anhaltenden Unterschied zugunsten von Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat.

#### *VAS Rhinosinusitis*

Die allgemeine Symptomschwere wurde in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 mittels der VAS Rhinosinusitis erhoben. Hierbei wurden die Patienten gebeten, auf einer 10-cm-VAS anzugeben, wie belastend sie die Symptome ihrer Rhinosinusitis empfinden. Dabei entspricht ein Wert von 0 Symptomen, die „gar nicht belastend“ sind und ein Wert von 10 Symptomen, die „sehr stark belastend“ sind. Die präspezifizierten Responderanalysen zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Rhinosinusitis-Symptome von  $> 7$  zu  $\leq 7$  werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Die Auswertungen der mittleren

Änderung, die im Gegensatz zur Responderanalyse nicht nur positive Krankheitsverläufe erfasst und somit auch Rückschlüsse zu negativen oder neutralen Symptomveränderungen erlaubt, werden als adäquater angesehen und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für den Endpunkt VAS Rhinosinusitis lässt sich in der Metaanalyse der beiden SINUS-Studien zu Woche 24 für die mittlere Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat ableiten. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs, sodass von einem klinisch relevanten Unterschied ausgegangen wird.

Der statistisch signifikante Effekt zugunsten von Dupilumab + Mometasonfuroat in der VAS Rhinosinusitis bleibt zu Woche 52 (Studie SINUS-52) erhalten.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

In den Studien SINUS-24 und SINUS-52 wurde der Gesundheitszustand über den EQ-5D anhand einer VAS von 0 bis 100 erhoben, auf welcher der Patient die Frage hinsichtlich seines Gesundheitszustands zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei steht 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs, sodass von einem klinisch relevanten Unterschied ausgegangen wird.

Auch für die Analysen der EQ-5D VAS ist unterstützend anzumerken, dass die Daten zu Woche 52 aus SINUS-52 die statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteile der Metaanalyse zugunsten von Dupilumab + Mometasonfuroat bekräftigen.

#### **Lebensqualität**

In den Studien SINUS-24 und SINUS-52 wurden keine für die Nutzenbewertung geeignete Daten für die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer hat einzelne Domänen des Symptomfragebogens SNOT-22 der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet, jedoch diese nicht für die Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt. Alle Items des SNOT-22 werden aus Sicht des G-BA der Kategorie Morbidität zugeordnet und dort entsprechend berücksichtigt.

#### **Nebenwirkungen**

##### *UE, SUE, Abbruch wegen UE*

In den vorgelegten Auswertungen der SINUS-Studien zu UE sind auch Ereignisse vorhanden, die sowohl der Kategorie Nebenwirkung als auch der Symptomatik der Erkrankung (Morbidität) zugeordnet werden können. Da dies einen großen Anteil der Patienten betrifft, sind die Daten zu den UE für die Ableitung des Zusatznutzens nicht verwertbar. Für die Endpunkte SUE sowie Abbruch wegen UE liegen analog sowohl aus Studie SINUS-24 als auch aus Studie SINUS-52 jeweils keine verwertbaren Daten vor.

Bei den Patienten, bei denen SUE aufgetreten sind, ist aus den vollständigen Auflistungen der SUEs auf SOC-/PT-Ebene in den jeweiligen Studienberichten ersichtlich, dass mehrheitlich nur ein Ereignis pro Patientin oder Patient aufgetreten ist. Für UE, die zum Therapieabbruch führen, wird in der Regel ebenfalls ein Ereignis pro Patient erfasst. Wenn man von den

Gesamtraten der SUE und UE, die zum Therapieabbruch führen, jeweils die Patienten mit Ereignis, das auch der Symptomatik zugeordnet werden kann, abzieht, zeigen sich für Dupilumab als Add-on zur Erhaltungstherapie mit Mometasonfuroat weiterhin keine erhöhten Raten an SUE und UE, die zum Therapieabbruch führen, im Vergleich zu einer Therapie mit Mometasonfuroat alleine.

Insgesamt kann bei der Betrachtung der Ergebnisse zu SUE und Abbrüche wegen UE - auch unter Berücksichtigung der geringen Anzahl an Ereignissen - davon ausgegangen werden, dass für Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat kein Nachteil abzuleiten ist.

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab liegen Auswertungen der beiden doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien SINUS-24 und SINUS-52 (jeweils im Add-On-Design zu einer Erhaltungstherapie mit intranasalem Mometasonfuroat) sowie die Metaanalyse beider Studien zu Woche 24 vor. Die Nutzenbewertung basiert einerseits auf den Ergebnissen zu Woche 24 (Metaanalyse) und andererseits auf den Auswertungen der Studie SINUS-52 zu Woche 52.

Zusammenfassend liegen in der Kategorie Morbidität sowohl zu Woche 24, wie auch zu Woche 52 ausschließlich statistisch signifikante, klinisch relevante Effekte zugunsten von Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat vor. Unter Dupilumab + Mometasonfuroat zeigt sich gegenüber Placebo + Mometasonfuroat eine statistisch signifikante und im Ausmaß beträchtliche Verbesserung der Symptomatik und sozialer/ emotionaler Konsequenzen der Rhinosinusitis (erhoben mittels SNOT-22) sowohl in der Metaanalyse zu Woche 24, als auch in der Studie SINUS-52 zu Woche 52. Des Weiteren liegen für Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat für die Endpunkte „Verlust des Geruchssinns“, „VAS Rhinosinusitis“, „nasale Kongestion / Obstruktion“, „Rhinorrhö (anterior / posterior)“ sowie für den „Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)“ zu Woche 24 in der Metaanalyse jeweils statistisch signifikante Vorteile vor; diese Effekte lassen sich als klinisch relevant einordnen und bestätigen sich zudem in der Auswertungen der SINUS-52-Studie jeweils in allen Endpunkten zu Woche 52.

In der Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine für die Nutzenbewertung geeignete Daten vorgelegt. Die Auswertungen des Symptomfragebogens SNOT-22 wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung in der Kategorie Morbidität berücksichtigt.

In der Kategorie der Nebenwirkungen kann bei der Betrachtung der Ergebnisse zu SUE und Abbrüche wegen UE - auch unter Berücksichtigung der geringen Anzahl an Ereignissen – insgesamt davon ausgegangen werden, dass für Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Placebo + Mometasonfuroat kein Nachteil abzuleiten ist.

In der Gesamtschau ergeben sich zu Woche 24 und zu Woche 52 ausschließlich statistisch signifikante, positive Effekte für Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat. Diesen Morbiditätsvorteilen stehen keine Nachteile aus anderen Kategorien gegenüber.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung erachtet der G-BA den Zusatznutzen für Dupilumab als Add-On zu intranasalen Kortikosteroiden gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens und stuft das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich ein.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt mit den Studien SINUS-24 und SINUS-52 auf Basis von zwei randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Phase-III-Studien (jeweils im Add-On-Design zu einer Erhaltungstherapie mit intranasalem Mometasonfuroat).

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität jeweils als niedrig bewertet; eine Bewertung des Verzerrungspotentials für die nicht verwertbaren Daten zu Nebenwirkungen ist nicht möglich.

Ungeachtet des niedrigen Verzerrungspotentials bestehen Unsicherheiten bezüglich der Eignung von Teilpopulationen der vorgelegten Studienpopulation für die Fragestellung der Nutzenbewertung. Nahezu alle Patienten erhielten während der Studie vorausgegangenen 2 Jahre mindestens eine Nasennebenhöhlenoperation und /oder eine Therapie mit systemischen Kortikosteroiden erhielten und wiesen zu Randomisierung mindestens 2 seit 12 Wochen anhaltende mittelschwere bis schwere Rhinosinusitis-Symptome auf. Zusätzlich lag jedoch bei ca. 25 bis 30 % der eingeschlossenen Patienten als Komorbidität ein Analgetika-Intoleranzsyndrom (NSAID-ERD) vor. Es verbleiben insgesamt Bedenken, ob die Patienten mit NSAID-ERD im Vorfeld sowie auch im Rahmen der SINUS-Studien adäquat behandelt worden sind.

Insgesamt ergibt sich eine Einstufung der Aussagesicherheit als „Hinweis“.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Dupilumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„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“.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (INCS; Budesonid oder Mometasonfuroat) bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab wurden die beiden doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien SINUS-24 und SINUS-52 (jeweils im Add-On-Design zu einer Erhaltungstherapie mit intranasalem Mometasonfuroat) sowie die Metaanalyse beider Studien zu Woche 24 vorgelegt. Somit basiert die Nutzenbewertung einerseits auf den Ergebnissen zu Woche 24 (Metaanalyse) und andererseits auf den Auswertungen der Studie SINUS-52 zu Woche 52.

Es liegen somit Ergebnisse zu Dupilumab + Mometasonfuroat im Vergleich zu Placebo + Mometasonfuroat zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vor. In beiden Studien traten in allen Studienarmen bis zu Woche 24 bzw. 52 keine Todesfälle auf. Zusammenfassend zeigen sich anhand der vorgelegten Daten in der Kategorie Morbidität sowohl zu Woche 24, wie auch zu Woche 52 ausschließlich statistisch signifikante, klinisch relevante Effekte zugunsten von Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat. In der Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine für die Nutzenbewertung geeignete Daten vorgelegt. In der Kategorie der Nebenwirkungen kann bei der Betrachtung der Ergebnisse zu SUE und Abbrüche wegen UE - auch unter Berücksichtigung der geringen Anzahl an Ereignissen – insgesamt davon ausgegangen werden, dass für Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Placebo + Mometasonfuroat kein Nachteil abzuleiten ist.

In der Gesamtschau liegen für Dupilumab als Add-On zu Mometasonfuroat in der Morbidität ausschließlich positive Effekte vor, denen keine negativen Effekte in anderen Kategorien entgegenstehen. Folglich wird für erwachsene Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, für Dupilumab als Add-On zu intranasalen Kortikostereoiden ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet.

## **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zur Patientenzahl zugrunde. Die angegebenen Patientenzahlen sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet, da der pharmazeutische Unternehmer sich einerseits auf Patienten mit bereits erfolgter Verordnung von INCS beschränkt und andererseits einen zeitlichen Abstand von 4 Quartalen zwischen der letzten dokumentierten Diagnose und einer vorherigen Nasennebenhöhlenoperation zu Grunde legt. Es liegt in der Gesamtschau eine Unterschätzung vor.

## **2.3 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](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.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2020).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
intranasale Kortikosteroide				
Budesonid	2 x täglich	365	1	365
Mometason	1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
intranasale Kortikosteroide				
Budesonid	2 x täglich	365	1	365
Mometason	1 x täglich	365	1	365

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage / Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dupilumab	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	26,1	26,1 x 300 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
intranasale Kortikosteroide					
Budesonid	0,1 mg -	0,2 mg -	4 x 0,05 mg -	365	1460 Hübe à 0,05 mg -
	0,2 mg	0,4 mg	8 x 0,05 mg		2920 Hübe à 0,05 mg
Mometason	0,1 mg -	0,1 mg -	2 x 0,05 mg -	365	730 Hübe à 0,05 mg -
	0,4 mg	0,4 mg	8 x 0,05 mg		2920 Hübe à 0,05 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
intranasale Kortikosteroide					
Budesonid	0,1 mg -	0,2 mg -	4 x 0,05 mg -	365	1460 Hübe à 0,05 mg -
	0,2 mg	0,4 mg	8 x 0,05 mg		2920 Hübe à 0,05 mg
Mometason	0,1 mg -	0,1 mg -	2 x 0,05 mg -	365	730 Hübe à 0,05 mg -
	0,4 mg	0,4 mg	8 x 0,05 mg		2920 Hübe à 0,05 mg

#### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dupilumab	6 ILO	4.645,00 €	1,77 €	262,00 €	4.381,23 €
Budesonid <sup>2</sup>	400 Hübe	30,59 €	1,77 €	1,55 €	27,27 €
Mometason <sup>2</sup>	280 Hübe	26,06 €	1,77 €	1,19 €	23,10 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Budesonid <sup>2</sup>	400 Hübe	30,59 €	1,77 €	1,55 €	27,27 €
Mometason <sup>2</sup>	280 Hübe	26,06 €	1,77 €	1,19 €	23,10 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2020

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### 3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

---

<sup>2</sup> Festbetrag

#### 4.      **Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Juni 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 21. November 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dupilumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 21. November 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Dupilumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Februar 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. März 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. März 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 6. April 2020 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 5. Mai 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 14. Mai 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juni 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. März 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. April 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. April 2020 29. April 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	5. Mai 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	14. Mai 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 14. Mai 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken