

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dupilumab (Dupixent[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.08.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	3
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Ergebnisse	13
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-10: Zusammenfassende Übersicht über den Zusatznutzen von Dupilumab	18
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	23
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	24
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
AD	Atopische Dermatitis
ACQ-5	Asthma Control Questionnaire 5-question Version
FeNO	fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid
FEV1	Einsekundenkapazität (Forced Expiratory Volume in 1 Second)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GINA	Leitfaden zum Management und zur Prävention von Asthma (Global Initiative for Asthma)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICS	inhalatives Kortikosteroid (Inhaled Corticosteroid)
Ig	Immunglobulin
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
IL-13R α	IL-13-Rezeptor α
IL-4R α	IL-4-Rezeptor α
ILC	lymphoide Zellen des angeborenen Immunsystems (Innate Lymphoid Cells)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LABA	langwirksame Beta2-Sympathomimetika
LAMA	langwirksame Anticholinergika
LTRA	Leukotrienrezeptor Antagonist
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex)
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NO	Stickstoffmonoxid
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OCS	orale (systemische) Kortikosteroide (Oral Corticosteroid)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RR	Risk Ratio
RRR	Reversed Risk Ratio
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
ULN	oberer Normalwert (upper limit of normal)
ZN	Zusatznutzen
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Anschrift:	Potsdamer Straße 8 10785 Berlin

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Frau Dr.-Ing. Janine Garbe
Position:	Head Evidenzbasierte Medizin / HEOR
Adresse:	Potsdamer Straße 8 10785 Berlin
Telefon:	+49 (30) 25752512
Fax:	+49 (30) 25752876
E-Mail:	janine.garbe@sanofi.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	sanofi-aventis groupe
Anschrift:	54, rue La Boétie 75008 Paris Frankreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Dupilumab
Handelsname:	Dupixent®
ATC-Code:	D11AH05*
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code * bisheriger ATC Code, Indikation atopische Dermatitis	

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Asthma ist eine chronische, systemisch immunvermittelte Erkrankung der Atemwege, der eine dauerhafte Entzündung der Atemwege zugrunde liegt und die mit Luftnot, Brustenge, Giemen und/oder Husten sowie mit einer bronchialen Hyperreagibilität einhergeht. Dabei kommt es zur verstärkten Infiltration von Immunzellen in die entzündeten Gewebe, vermehrter Sputumproduktion und Hypertrophie der bronchialen glatten Muskulatur. Bei der Mehrheit der Asthmapatienten liegt dem Asthma als entzündlicher Prozess eine Typ-2-Inflammation zugrunde.

Dupilumab ist ein rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG4-Antikörper, der die Signalwege von Interleukin (IL)-4 und IL-13 hemmt. Die hohe Expression von IL-4 und IL-13 nimmt eine zentrale Stellung im Typ-2-Pathomechanismus, sowohl von allergischem als auch eosinophilem Asthma ein. Damit kommen diese Zytokine bzw. ihre Rezeptoren als mögliche Angriffsziele bei der Behandlung von Asthma mit Typ-2-Inflammation in Frage.

Durch die Blockade der IL-4-Rezeptor-alpha-Kette wird sowohl der IL-4-Signalweg über den Typ-I-Rezeptor (IL-4R α / γ c), als auch der IL-4-/IL-13-Signalweg über den Typ-II-Rezeptor (IL-4R α / IL-13R α) durch Dupilumab gehemmt. IL-4 und IL-13 sind wichtige Treiber von humanen Erkrankungen, denen eine Typ-2-Inflammation zugrunde liegt, wie atopische

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dermatitis und Asthma. Durch Hemmung des IL-4-/IL-13-Signalwegs mit Dupilumab kommt es bei diesen Patienten zu einer Verringerung vieler Mediatoren der Typ-2-Inflammation.

Dupilumab ist zugelassen als Add-on-Erhaltungstherapie bei Patienten mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation. Dementsprechend sind zur Abgrenzung von Dupilumab insbesondere diejenigen Arzneimittel relevant, die ebenfalls als Add-on-Therapie angewendet werden. Diese sind Tiotropium, anti-IgE-Antikörper, Anti-IL-5- bzw. Anti-IL-5-Rezeptor Antikörper, sowie OCS.

Während Anti-IgE-Antikörper lediglich die allergische Komponente und Anti-IL-5- bzw. Anti-IL-5-Rezeptor-Antikörper lediglich die eosinophile Komponente ansteuern, greift die Therapie mit Dupilumab in die übergeordneten Prozesse beider Asthmaformen ein und unterbindet die zugrundeliegende Typ-2-Inflammation. Dupilumab ist daher sowohl für Patienten mit eosinophilem Asthma als auch für Patienten mit allergischem Asthma und gleichzeitig erhöhten Eosinophilen bzw. FeNO-Werten (sogenannte Mischformen) geeignet. Daneben gibt es Patienten, die weder dem rein eosinophilen Asthma (erhöhte Eosinophile), noch dem allergischen Asthma (erhöhte IgE-Konzentration) zugeordnet werden können und trotzdem ein Typ-2-vermitteltes Asthma aufweisen, welches sich durch isoliert erhöhte FeNO-Werte bemerkbar machen kann. Für diese Patienten ist Dupilumab die einzig verfügbare Antikörpertherapie.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Dupixent ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO (siehe Abschnitt 5.1), das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.</p> <p>Verweis auf Abschnitt 5.1: <u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Asthma</u> In den Behandlungsleitlinien für Asthma ist eine Typ-2-Inflammation definiert als eine Eosinophilie mit ≥ 150 Zellen/μl und/oder FeNO-Werte ≥ 20 ppb. In den Studien DRI12544 und QUEST umfassten die präspezifizierten Subgruppenanalysen Eosinophilen-(EOS-)Werte im Blut von ≥ 150 und ≥ 300 Zellen/μl sowie FeNO Werte von ≥ 25 und ≥ 50 ppb.</p>	nein	06.05.2019	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen*, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	26.09.2017
Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Jugendlichen*, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	01.08.2019
*Wortlaut der Fachinformation: „Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.“	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	<p>eine patientenindividuelle Therapieeskalation:</p> <ul style="list-style-type: none"> - für Jugendliche von 12 bis 17 Jahren: <ul style="list-style-type: none"> • hochdosiertes ICS und LABA und LAMA oder • hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind - für erwachsene Patienten: <ul style="list-style-type: none"> • hochdosiertes ICS und LABA und LAMA oder • hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind oder • hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab oder Reslizumab oder Benralizumab, sofern die für die Anwendung der jeweiligen Antikörper notwendigen Kriterien erfüllt sind. <p><i>Hinweis:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Langzeittherapie mit oralen Corticosteroiden (OCS) stellt für die Behandlung des schweren Asthmas bei Kindern und Jugendlichen und Erwachsenen eine nachrangige Therapiealternative dar. In

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		<p><i>begründeten Fällen ist die Gabe von OCS zur Behandlung von schwerem Asthma zusätzlich möglich. Dabei sollten diese nur kurzzeitig und in der niedrigst-wirksamen Dosis eingesetzt werden. Bei der Behandlung des Asthmas mit OCS ist darauf zu achten, dass die Dosierung von OCS die Cushing-Schwelle möglichst nicht dauerhaft überschreitet. Eine Behandlung von Exazerbationen ist davon abzugrenzen.</i></p>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p>		

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

Am 11.05.2018 fand unter der Vorgangsnummer 2018-B-036 ein Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim G-BA statt. Außerdem informierte der G-BA am 13.05.2019 über eine Änderung der zVT. Die Festlegung des G-BA wird im Dossier umgesetzt.

Neben den in der zVT benannten Therapiemöglichkeiten stellen orale Kortikosteroide (OCS) eine letzte Therapiealternative bei schwerem, unkontrolliertem Asthma dar. Die kurzzeitige Behandlung akuter Exazerbationen oder sogar die dauerhafte Behandlung ist dabei zusätzlich zu den o.g. Optionen möglich. Der G-BA adressiert diese Behandlungsoption in einem Hinweis zur zVT. Er führt außerdem aus, dass die Einnahme von hohen Dosierungen von Kortikosteroiden jedoch mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden ist und OCS daher in der jeweils niedrigst-möglichen Dosis verabreicht, sowie möglichst kurzzeitig und unterhalb der Cushing-Schwelle eingesetzt werden sollen.

Dieses Vorgehen steht im Einklang mit den aktuell gültigen Leitlinien im Anwendungsgebiet. Die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) sowie die internationale GINA-Leitlinie (Global Initiative for Asthma) empfehlen für die Therapie von Asthma die Anwendung eines Stufenschemas, wobei die entsprechenden Therapieoptionen nach Schweregrad und eventuellen Begleiterkrankungen oder medikamentösen Wechselwirkungen individuell eskaliert werden. Aufgrund der potenziell schwerwiegenden und kumulativen Nebenwirkungen, werden OCS in beiden Leitlinien lediglich als letzte Therapieoption der Erhaltungstherapie bei Patienten benannt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Für die Nutzenbewertung werden die randomisierten kontrollierten Studien DRI12544, QUEST und VENTURE herangezogen. Für die Studien DRI12544 und QUEST wird, sofern möglich, das Ergebnis der Meta-Analyse zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Ergebnisse

Endpunkt	VENTURE (Gesamtpopulation)	Meta-Analyse (DRI12544/QUEST) oder Einzelergebnisse der Studien (jeweils der ICShigh-Population)	
		DRI12544	QUEST
	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Test auf Gesamteffekt) I ² , Heterogenitäts p-Wert	
Mortalität - Todesfälle			
Anzahl der berichteten Todesfälle	keine Todesfälle	keine Todesfälle	RR: 52 Wochen: 0,53 [0,03; 8,44]; 0,6541
Morbidität – OCS-Reduktion			
Prozentuale Reduktion der OCS-Dosis bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle	Hedges' g: 0,628 [0,349; 0,906] Mittelwertdifferenz: 28,24 [15,81; 40,67]; <0,0001	-	
Absolute Reduktion der OCS-Dosis bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle	Hedges' g: 0,525 [0,246; 0,803] Mittelwertdifferenz: 2,81 [1,33; 4,29]; 0,0002	-	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	VENTURE (Gesamtpopulation)	Meta-Analyse (DRI12544/QUEST) oder Einzelergebnisse der Studien (jeweils der ICShigh-Population)	
		DRI12544	QUEST
	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Test auf Gesamteffekt) I ² , Heterogenitäts p-Wert	
Anteil der Patienten mit mindestens 50% OCS-Reduktion bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle	RRR: 0,68 [0,56; 0,84]; 0,0003	-	
Anteil der Patienten mit OCS-Reduktion auf < 5 mg/Tag bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle	RRR: 0,57; [0,43; 0,75]; < 0,0001	-	
Anteil der Patienten mit maximal möglicher OCS-Reduktion bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle	RRR: 0,62; [0,45; 0,87]; 0,0050	-	
Anteil der Patienten die kein OCS mehr benötigen bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle (Reduktion um 100%)	RRR: 0,62; [0,44; 0,86]; 0,0049	-	
Morbidität – Asthma-Exazerbationen			
Jährliche Rate schwerer Exazerbationen	Rate Ratio: 0,407 [0,263; 0,630]; < 0,0001	Rate Ratio: 0,4654 [0,3328; 0,6507]; < 0,0001 I ² = 52,2%; p = 0,1479	
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation	HR: 0,370 [0,225; 0,610]; < 0,0001	HR: 24 Wochen 0,243 [0,11; 0,537]; <0,0001	HR: 52 Wochen: 0,624 [0,463; 0,839]; 0,0018
Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation	RR: 0,45 [0,30; 0,68]; 0,0001	RR: 24 Wochen 0,29 [0,14; 0,59]; 0,0007	RR: 52 Wochen: 0,72 [0,58; 0,90]; 0,0033

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	VENTURE (Gesamtpopulation)	Meta-Analyse (DRI12544/QUEST) oder Einzelergebnisse der Studien (jeweils der ICShigh-Population)	
		DRI12544	QUEST
	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Test auf Gesamteffekt) I ² , Heterogenitäts p-Wert	
Morbidität – Lungenfunktion			
Absolute Veränderung des Prä-Bronchodilatator FEV1-Wertes	Hedges' g: 0,488 [0,210; 0,767] Mittelwertdifferenz: 0,22 [0,09; 0,34]; 0,0007	Hedges' g: 0,4685 [0,3043; 0,6327]; < 0,0001 I ² = 0,0%; p = 0,3689 Mittelwertdifferenz: 0,1819 [0,1191; 0,2448]; < 0,0001 I ² = 0,0%; p = 0,5680	
Morbidität – LOAC Ereignisse			
Jährliche Rate des Verlusts der Asthmakontrolle	-	Rate Ratio: 24 Wochen 0,275 [0,139; 0,545]; 0,0002	Rate Ratio: 52 Wochen: 0,684 [0,542; 0,862]; 0,0014
Zeit bis zum ersten LOAC- Ereignis	-	HR: 24 Wochen 0,242 [0,119; 0,492]; <0,0001	HR: 52 Wochen: 0,743 [0,594; 0,93]; 0,0096
Anteil der Patienten mit mindestens einem LOAC Ereignis	-	RR: 24 Wochen 0,30 [0,16; 0,56]; 0,0002	RR: 52 Wochen 0,86 [0,76; 0,97]; 0,0164
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – ACQ-5			
Veränderung des ACQ-5 im Vergleich zur Baseline	Hedges' g: -0,448 [-0,727; -0,169]	Hedges' g: -0,3445 [-0,5101; -0,1788]; <0,0001 I ² = 18,6%; p = 0,2676	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 0,5 im ACQ-5	RRR: 0,85 [0,66; 1,10]; 0,2111	RRR: 0,8910 [0,8009; 0,9913]; 0,0340 I ² = 65,3%; p = 0,0896	
Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 ≤ 0,75)	RRR: 0,46 [0,27; 0,78]; 0,0042	RRR: 0,6323 [0,4689; 0,8527]; 0,0027 I ² = 0,0%; p = 0,9653	
Sicherheit			
Unerwünschte Ereignisse (UE)	RR: 0,96 [0,78; 1,18]; 0,7241	RR: 1,0996 [0,9946; 1,2156]; 0,0636 I ² = 0,0%; p = 0,6653	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	VENTURE (Gesamtpopulation)	Meta-Analyse (DRI12544/QUEST) oder Einzelergebnisse der Studien (jeweils der ICShigh-Population)	
		DRI12544	QUEST
	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Test auf Gesamteffekt) I ² , Heterogenitäts p-Wert	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	RR: 1,56 [0,58; 4,22]; 0,3832	RR: 0,7920 [0,3970; 1,5802]; 0,5082 I ² = 0,0%; p = 0,3492	
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR: 0,26 [0,03; 2,28]; 0,2243	RR: 0,5919 [0,2392; 1,4642]; 0,2564 I ² = 0,0%; p = 0,8769	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)	RR: 0,87 [0,27; 2,75]; 0,8068	RR: 24 Wochen 2,11 [0,20; 22,77]; 0,5386	RR: 52 Wochen: 1,28 [0,62; 2,60]; 0,5040

HR: Hazard Ratio, RR: Risk Ratio; RRR: Reversed Risk Ratio; OCS: orale Kortikosteroide; LOAC: Verlust der Asthmakontrolle (loss of asthma control); ACQ: Asthmakontrollfragebogen

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	Ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf drei multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien. Bei der DRI12544-Studie handelt es sich um eine Phase-IIb-Studie, bei den Studien QUEST und VENTURE um Phase-III-Studien. Für die Studien DRI12544 und QUEST wurde jeweils die ICS_{high}-Population zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen. Diese Population entspricht zu einem Anteil von über 80% den Patienten, die im Anwendungsgebiet für eine Therapie mit Dupilumab in Frage kommen. Für die VENTURE-Studie wurde die Gesamtpopulation zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen. Bei der VENTURE-Studie wurden Patienten mit schwerem Asthma untersucht, die zusätzlich zu einer Therapie mit hochdosierten ICS und einem weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie eine dauerhafte Therapie mit OCS erhielten. Es handelt sich hierbei um Patienten, die zu einem Anteil von über 80% im Sinne des Anwendungsgebiets für eine Therapie mit Dupilumab in Frage kommen.

Die drei dargestellten RCTs haben eine hohe Ergebnissicherheit, beinhalten jeweils einen direkten Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zVT und machen Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten. Daher können Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zVT abgeleitet werden, die als Belege zu werten sind. Für Endpunkte, die lediglich in einer der drei Studien erhoben wurden (z.B. OCS-Reduktion) können Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab gemacht werden, die als Hinweise zu werten sind.

Insgesamt zeigt sich eine deutliche Überlegenheit von Dupilumab gegenüber der zVT. In den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind deutliche Effekte sichtbar, die einen Vorteil der Dupilumab Behandlung gegenüber der Behandlung mit der zVT zeigen. Tabelle 1-10 stellt die Zusammenfassung über die Ableitung des Zusatznutzens für die Endpunkte dar, in denen ein klinisch relevanter Behandlungseffekt identifiziert werden konnte.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Zusammenfassende Übersicht über den Zusatznutzen von Dupilumab

Endpunkt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^a
Morbidität	
OCS-Reduktion	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Asthmaexazerbationen	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Lungenfunktion	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
LOAC-Ereignisse	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
ACQ-5	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Sicherheit	
alle Sicherheitsendpunkte	Kein größerer oder geringerer Nutzen
<p>OCS: orale Kortikosteroide; LOAC: Verlust der Asthmakontrolle (loss of asthma control); ACQ: Asthmakontrollfragebogen</p> <p>a: Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens bei binären Endpunkten und die Einschätzung der Aussagesicherheit erfolgen auf Basis der Schwellenwerte nach IQWiG Methodenpapier 5.0. Die Ableitung des Ausmaßes des Effektes bei stetigen Endpunkten erfolgt auf Basis von Cohen, J. (1977).</p>	

In der Gesamtabwägung ergibt sich somit für Dupilumab ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT.

Dupilumab ist damit eine überaus wichtige neue Therapieoption für die Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist. Insbesondere Patienten, die bereits eine dauerhafte OCS-Therapie erhalten und somit am Ende der Therapieeskalation stehen, profitieren in besonderem Maße von der Behandlung mit Dupilumab.

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

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

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

Asthma gilt als eine heterogene Erkrankung, der viele verschiedene pathobiologische Mechanismen zugrunde liegen können. Beim sogenannten „Type-2-high“-Asthma liegt der Erkrankung eine Typ-2-Inflammation zugrunde. Die überwiegende Mehrzahl der asthmatischen Endzündungen ist von einer Typ-2-Immunreaktion geprägt. Als Kriterien zur Einstufung eines Asthmas mit Typ-2-Inflammation werden die Anzahl der eosinophilen Zellen im Blut und/oder Sputum, die fraktionierte exhalierte Stickstoffmonoxid-Konzentration (FeNO), sowie der Allergenstatus herangezogen.

Sowohl die aktuelle internationale GINA-Leitlinie als auch die NVL beschreiben für die Behandlung von Asthmapatienten ein Stufen-System und unterteilen dabei jeweils in Bedarfstherapie und kontinuierliche Erhaltungstherapie (Langzeittherapie). Mittel der Wahl zur Erhaltungstherapie sind entzündungshemmende inhalative Kortikosteroide (ICS). Falls nötig, kann deren Dosis im Verlauf der Erkrankung weiter erhöht, oder sie können mit bronchodilatatorischen, langwirksamen Beta₂-Sympatomimetika (LABA) oder LTRA kombiniert werden. In der höchsten Eskalationsstufe können außerdem Add-on Therapieoptionen, wie Tiotropium, Anti-IgE, Anti-IL-5/5R oder Anti IL-4R Antikörper, in Betracht gezogen werden. Die Langzeittherapie mit oralen Kortikosteroiden (OCS) soll aufgrund möglicher schwerer Nebenwirkungen nur dann erwogen werden, wenn die Asthmakontrolle trotz höchstmöglicher Therapie unzureichend bleibt. Die Therapie mit OCS wird demnach von der GINA-Leitlinie und der NVL als „letzte“ Alternative eingestuft.

Die Zielpopulation von Dupilumab umfasst Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Das Ziel einer Asthmatherapie ist das Erreichen bzw. der Erhalt einer guten Asthmakontrolle. Dazu gehören die Reduktion von Exazerbationen, die Verbesserung der Lungenfunktion, die Steigerung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und eine Senkung des OCS-Gebrauchs zur Reduktion arzneimittelassoziierter Nebenwirkungen.

Trotz der bisher zur Verfügung stehenden Therapiealternativen werden bei einem Großteil der Asthmapatienten dennoch hohe Exazerbationsraten, eine schlechte Lungenfunktion, verminderte Lebensqualität, wie z.B. häufiges nächtliches Erwachen, oder Einschränkungen in den täglichen Aktivitäten, sowie der Bedarf an OCS beobachtet. Bei diesen Patienten kann die Erkrankung demnach nur unzureichend kontrolliert werden. Häufig müssen erhebliche arzneimittelassoziierte Nebenwirkungen aufgrund der OCS in Kauf genommen werden. Insbesondere bei Patienten, bei denen trotz des dauerhaften Einsatzes von OCS keine zufriedenstellende Linderung der Symptomatik erreicht wird, sowie bei Patienten, die für eine systemische Therapie mit den bisher verfügbaren Antikörpern nicht in Frage kommen oder eine Therapie keine ausreichende Wirkung zeigt, ist der medizinische Bedarf hoch. Der Leidensdruck der Patienten ist aufgrund der klinischen Symptomatik, der Chronizität der Erkrankung und der durch die Krankheit verursachten Einschränkungen groß. Häufig ist eine dauerhafte Behandlung über Jahre und Jahrzehnte hinweg notwendig. Dabei besteht in vielen Fällen keine Aussicht auf Besserung; im Gegenteil häufen sich über diesen langen Zeitraum aufgrund der dauerhaften Systemtherapie die arzneimittelassoziierten Nebenwirkungen und erhöhen so zusätzlich die Krankheitslast.

Für die Zielpopulation ergibt sich daher ein ganz erheblicher, bisher ungedeckter therapeutischer Bedarf für eine hochwirksame und zielgerichtete Therapie, die das Risiko von Exazerbationen verringert, die Lungenfunktion verbessert und es den Patienten ermöglicht, die Dosis der mit starken Nebenwirkungen behafteten OCS-Therapie zu verringern oder diese ganz abzusetzen.

Mit der Zulassung des vollhumanen Antikörpers Dupilumab im Anwendungsgebiet schweres Asthma werden die bisherigen Therapiemöglichkeiten durch einen Wirkstoff ergänzt, der den therapeutischen Bedarf dieser schwer zu behandelnden Population adressiert. Patienten mit schwerem Asthma haben meist eine sehr geringe Lungenfunktion (< 60% vorhergesagter Pre-Bronchodilatator FEV₁), die mit einem stark erhöhten Sterberisiko assoziiert ist. Dupilumab ist die derzeit einzige verfügbare Antikörpertherapie, bei der die Lungenfunktion bei Patienten mit OCS-abhängigem Asthma signifikant gesteigert werden kann. Der Einsatz von Dupilumab führt außerdem zu einer signifikant reduzierten Exazerbationsrate und einer erhöhten Lebensqualität. Außerdem konnte durch die Therapie mit Dupilumab bei Patienten, die dauerhaft OCS einnehmen müssen, die OCS-Dosis signifikant gesenkt werden. Bei einem wesentlichen Teil der Patienten konnte durch Dupilumab vollständig auf die OCS-Einnahme

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

verzichtet werden. Dadurch kann das durch Kortikosteroideinnahme verursachte Risiko von langfristigen, schwerwiegenden Nebenwirkungen deutlich reduziert werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	34.790 [17.565 – 54.331]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist	erheblicher Zusatznutzen	34.790 [17.565 – 54.331]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
B	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	18.985,07 €	333.472.755 € - 1.031.477.838 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
333.472.755 € - 1.031.477.838 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist	18.985,07 €	333.472.755 € - 1.031.477.838 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
333.472.755 € - 1.031.477.838 €

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung					
B	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	Inhalative Kortikosteroide (ICS)				
		Beclometason (bspw. Ventolair®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	132,20 € - 264,41 €	2.322.093 € - 14.365.660 €	
		Budesonid (bspw. Budesonid Easyhaler®)		162,17 €	2.848.516 € - 8.810.858 €	
		Ciclesonid (Alvesco®)		95,45 €	1.676.579 € - 5.185.894 €	
		Fluticason (bspw. Flutide®)		<i>Erwachsene</i>		
				227,71 € - 238,22 €	3.963.976 € - 12.249.511 €	
				<i>Jugendliche</i>		
		119,90 € - 238,22 €		18.824 € - 693.220 €		
		Mometason (ASMANEX® Twisthaler®)		297,60 €	5.227.344 € - 16.168.906 €	
		Langwirksame Beta ₂ -Sympathomimetika (LABA)				
		Formoterol (bspw. Formatis® Novolizer®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	332,15 € - 664,30 €	5.834.215 € - 36.092.083 €	
		Salmeterol (bspw. Serevent® Diskus®)		<i>Erwachsene</i>		
				342,49 € - 684,98 €	5.962.066 € - 35.222.357 €	
				<i>Jugendliche</i>		
		342,49 €		53.771 € - 996.646 €		
Bambuterol (Bambec®)		213,42 € - 426,83 €		3.748.722 € - 23.190.101 €		
Clenbuterol (Spiropent®)		122,68 € - 245,35 €	2.154.874 € - 13.330.111 €			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
		ICS + LABA Fixkombination			
		Beclometason/ Formoterol (bspw. KANTOS [®])	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	<i>Erwachsene</i>	
				1.367,59 €	23.807.007 € - 70.322.845 €
		Budesonid/ Formoterol (bspw. Bufori Easyhaler [®])		<i>Jugendliche</i>	
				-	-
		Fluticason/ Formoterol (flutiform [®])		<i>Erwachsene</i>	
				736,25 €	12.816.640 € - 37.858.711 €
		Fluticason/ Salmeterol (bspw. Viani [®])		<i>Jugendliche</i>	
				425,18 €	66.753 € - 1.237.274 €
		Fluticason/ Vilanterol (bspw. Relvar [®] Ellipta [®])			
				534,60 €	9.390.249 € - 29.045.353 €
				548,80 €	9.639.672 € - 29.816.853 €
		Orale Kortikosteroide (OCS)			
		Prednison (bspw. Prednison acis [®])	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	Patientenindividuell unterschiedlich	
		Prednisolon (bspw. Decortin [®] H)		Patientenindividuell unterschiedlich	
		Langwirksame Anticholinergika (LAMA)			
		Tiotropium (Spiriva [®] Respimat [®])	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	682,02 €	11.979.681 € - 37.054.829 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
		Monoklonale Antikörper			
		Omalizumab (Xolair®)	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Entzündung	6.040,14 € - 48.321,10 €	106.095.059 € - 2.625.333.684 €
		Mepolizumab (Nucala®)		16.257,32 €	285.559.826 € - 883.276.453 €
		Reslizumab (CINQAERO®)		<i>Erwachsene</i>	
				16.339,64 €	284.440.453 € - 840.200.628 €
				<i>Jugendliche</i>	
				-	-
		Benralizumab (Fasenra®)		<i>Erwachsene</i>	
				15.980,90 €	278.195.507 € - 821.753.859 €
			<i>Jugendliche</i>		
			-	-	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Dupixent sind in der Fach- und Gebrauchsinformation dargelegt. Aus Anhang IIb der Entscheidung der Europäischen Kommission ergeben sich keine ergänzenden Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt begonnen werden, der in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen, bei denen Dupilumab angewendet wird (siehe Abschnitt 4.1 der Fachinformation), erfahren ist.

Asthma

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab beträgt bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren):

- 400 mg (zwei Injektionen zu je 200 mg) als Anfangsdosis, gefolgt von 200 mg alle zwei Wochen, als subkutane Injektion.
- 600 mg (zwei Injektionen zu je 300 mg) als Anfangsdosis, gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen, als subkutane Injektion bei Patienten mit schwerem Asthma und die auf orale Kortikosteroide eingestellt sind oder bei Patienten mit schwerem Asthma und komorbider mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD).

Patienten, die gleichzeitig auf orale Kortikosteroide eingestellt sind, können ihre Steroiddosis verringern, sobald es unter Dupilumab zu einer klinischen Verbesserung gekommen ist (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Die Steroiddosis ist schrittweise zu verringern (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Dupilumab ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Therapie sollte mindestens einmal im Jahr beurteilt werden, beruhend auf einer ärztlichen Einschätzung der Asthmakontrolle des Patienten.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Biomarker der Typ-2-Inflammation können durch systemische Kortikosteroide unterdrückt werden. Dies sollte bei der Bestimmung des Typ-2-Status bei Patienten, die auf orale Kortikosteroide eingestellt sind, berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Hinweise zur Vorbereitung und Anwendung von Dupixent in einer Fertigspritze sind in der Packungsbeilage enthalten.

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

Nach der Entnahme der 200-mg-Fertigspritze aus dem Kühlschrank ist Dupixent erst nach 30 Minuten zu injizieren, wenn es Raumtemperatur angenommen hat.

Nach der Entnahme der 300-mg-Fertigspritze aus dem Kühlschrank ist Dupixent erst nach 45 Minuten zu injizieren, wenn es Raumtemperatur angenommen hat.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen. Nach Gebrauch ist die Fertigspritze in ein durchstichsicheres Behältnis zu geben und entsprechend den nationalen Bestimmungen zu entsorgen. Das Behältnis nicht recyceln. Das Behältnis für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Risk-Management-Plan

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