



IQWiG-Berichte – Nr. 845

# **Dupilumab (Asthma) –**

## **Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A19-74  
Version: 1.0  
Stand: 28.11.2019

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Dupilumab (Asthma) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

29.08.2019

**Interne Auftragsnummer:**

A19-74

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Thomas O. F. Wagner, Frankfurter Referenzzentrum für Seltene Erkrankungen (FRZSE), Universitätsklinikum Frankfurt

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:**

- Anne Hüning
- Katharina Hirsch
- Ana Liberman
- Sabine Ostlender
- Min Ripoll
- Dorothea Sow
- Corinna ten Thoren
- Beate Wieseler

**Schlagwörter:** Dupilumab, Asthma, Nutzenbewertung

**Keywords:** Dupilumab, Asthma, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>8</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>9</b>
<b>2.4 Fragestellung 1: Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung</b> .....	<b>9</b>
2.4.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	10
2.4.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	11
2.4.3 Liste der eingeschlossenen Studien .....	11
<b>2.5 Fragestellung 2: Erwachsene mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung</b> .....	<b>11</b>
2.5.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	18
2.5.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	18
2.5.3 Liste der eingeschlossenen Studien .....	19
<b>2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung</b> .....	<b>20</b>
<b>2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>21</b>
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1).....	21
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 B).....	21
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 B).....	22
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung .....	22
2.7.3.2 Studienpool .....	23
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 B) .....	26
2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 B).....	26

2.7.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 B) .....	26
2.7.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 B).....	26
2.7.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 B).....	26
2.7.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	26
2.7.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	27
2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 B).....	27
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	27
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	28
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ....	28
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	28
<b>3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....</b>	<b>29</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>29</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	29
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	29
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	29
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	34
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3).....</b>	<b>34</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	35
3.2.2	Verbrauch .....	35
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	35
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	36
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	36
3.2.6	Versorgungsanteile .....	36
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>37</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>38</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>38</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>38</b>

<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>40</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>41</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>45</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>48</b>
	<b>Anhang A – Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien DRI12544, QUEST und VENTURE .....</b>	<b>54</b>
	<b>Anhang B – Charakterisierung der Studienpopulationen in vom pU beschriebenen indirekten Vergleichen.....</b>	<b>60</b>
	<b>Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....</b>	<b>63</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dupilumab.....	4
Tabelle 3: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	7
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dupilumab.....	8
Tabelle 5: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	20
Tabelle 6: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	39
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	40
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient .....	41
Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo .....	54
Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo .....	58
Tabelle 11: Charakterisierung der berücksichtigten Studienpopulationen im vom pU beschriebenen indirekten Vergleich (Nicht-OCS-Reduktionsstudien) .....	60
Tabelle 12: Charakterisierung der berücksichtigten Studienpopulationen im vom pU beschriebenen indirekten Vergleich anhand von Patientencharakteristika sowie der Studienergebnisse (OCS-Reduktionsstudien) .....	61

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

Abbildung 1: Vom pU beschriebene mögliche indirekte Vergleiche zwischen Dupilumab und Mepolizumab, Benralizumab oder Reslizumab für Nicht-OCS-Reduktionsstudien und für OCS-Reduktionsstudien .....	25
---	----



**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACQ	Asthma Control Questionnaire
DAK	Deutsche Angestellten-Krankenkasse
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DMP	Disease-Management-Programm
ERS/ATS	Europäische Respiratorische Gesellschaft / American Thoracic Society (ATS)
FeNO	fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1 Second (Einsekundenkapazität)
GAN	German Asthma Net e. V.
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GINA	Global Initiative for Asthma
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICS	Inhaled Corticosteroid (inhalatives Kortikosteroid)
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
LABA	Long-acting beta-2-Agonist (lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum)
LAMA	lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OCS	Oral Corticosteroid (orales Kortikosteroid)
ppb	Parts per Billion (Teile pro Milliarde)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
ZI	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dupilumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.08.2019 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li> <li>▪ Modul 4 B (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## **2 Nutzenbewertung**

### **2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

#### **Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dupilumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.08.2019 übermittelt.

#### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens einer Add-on-Erhaltungstherapie mit Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren und Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung, charakterisiert durch erhöhte eosinophile Granulozyten und / oder erhöhte fraktionierte exhalierte Stickstoffmonoxid[FeNO]-Werte, die bereits hoch dosierte inhalative Kortikosteroide (ICS) und mindestens 1 weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten.

Für die Nutzenbewertung ergeben sich entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA 2 Fragestellungen. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dupilumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung <sup>b</sup> , die bereits hoch dosierte ICS und mindestens 1 weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten <sup>c</sup>	eine patientenindividuelle Therapieeskalation <sup>d</sup> unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ hoch dosiertes ICS und LABA und LAMA oder</li> <li>▪ hoch dosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab<sup>e</sup></li> </ul>
2	Erwachsene mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung <sup>b</sup> , die bereits hoch dosierte ICS und mindestens 1 weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten <sup>c</sup>	eine patientenindividuelle Therapieeskalation <sup>d</sup> unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Pathogenese des Asthmas unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ hoch dosiertes ICS und LABA und LAMA oder</li> <li>▪ hoch dosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab<sup>e</sup> oder</li> <li>▪ hoch dosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab<sup>e</sup> oder Reslizumab<sup>e</sup> oder Benralizumab<sup>e</sup></li> </ul>

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b: charakterisiert durch erhöhte eosinophile Granulozyten und / oder erhöhte fraktionierte exhalierte Stickstoffmonoxid[FeNO]-Werte  
c: Die Therapie mit Dupilumab ist nur zusätzlich zu hoch dosierten ICS und mindestens 1 weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie indiziert.  
d: Gemäß G-BA ist das medikamentöse Stufenschema der NVL Asthma 2018 [3] zu berücksichtigen. Dabei wird davon ausgegangen, dass im Anwendungsgebiet von Dupilumab die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 in den Stufen 5 bis 6 des medikamentösen Stufenschemas für Kinder und Jugendliche und die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 in den Stufen 4 bis 5 des medikamentösen Stufenschemas für Erwachsene abgebildet werden. Vom Anwendungsgebiet umfasst sind auch Patientinnen und Patienten, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden Therapie infrage kommt.  
e: sofern die für die Anwendung notwendigen Kriterien erfüllt sind  
FeNO: fraktioniertes exhaliertes Stickstoffmonoxid; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

## Ergebnisse

Mit seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU die RCTs DRI12544, QUEST und VENTURE und zieht diese Studien für die gemeinsame Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen heran.

### ***Fragestellung 1: Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung***

Der pU bearbeitet die Fragestellung 1 nicht separat, sondern betrachtet in den von ihm vorgelegten Studien DRI12544, QUEST und VENTURE jugendliche und erwachsene Patientinnen und Patienten gemeinsam.

Die vom pU berücksichtigten Populationen der vorgelegten Studien umfassen keine oder wenige Jugendliche (DRI12544: keine Jugendlichen; QUEST: 2,5 %; VENTURE: ca. 1 %). Die vorliegenden Daten zu gemeinsamen Populationen der Jugendlichen und Erwachsenen sind somit für die Bewertung vom Zusatznutzen von Dupilumab in der Fragestellung 1 nicht geeignet. Davon unabhängig sind die vorliegenden Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab in der Fragestellung 1 nicht relevant, da in den vom pU vorgelegten Studien die für Jugendliche festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde.

Der pU hat in seinem Dossier insgesamt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab als Add-on-Erhaltungstherapie bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung, die bereits hoch dosierte ICS und mindestens 1 weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Fragestellung 2: Erwachsene mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung***

Auch für die Fragestellung 2 zieht der pU die RCTs DRI12544, QUEST und VENTURE heran und betrachtet die Patientengruppe der Jugendlichen und Erwachsenen gemeinsam.

#### *Studiencharakteristika*

Die Studie DRI12544 ist eine randomisierte, doppelblinde Phase-IIb-Studie zum Vergleich von Dupilumab in 4 verschiedenen Dosierungen mit Placebo. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit unkontrolliertem mittelschweren bis schweren Asthma, die bereits eine Therapie mit mittel oder hoch dosierten ICS und LABA in einer stabilen Dosierung erhielten. Ein Einschluss von Patientinnen und Patienten mit einer oralen Kortikosteroid(OCS)-Erhaltungstherapie war nicht erlaubt. Zudem wiesen die Patientinnen und Patienten innerhalb des letzten Jahres vor Studienbeginn eine Verschlechterung ihrer Asthmaerkrankung, definiert als  $\geq 1$  Behandlung mit systemischen Steroiden oder Hospitalisierung bzw. Notaufnahme aufgrund der Symptomverschlechterung, auf.

Bei der Studie QUEST handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich von Dupilumab in 2 verschiedenen Dosierungen mit Placebo. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkontrolliertem mittelschweren bis schweren Asthma randomisiert, die bereits eine bestehende Therapie mit mittel oder hoch dosierten ICS und 1 bis 2 weiteren Kontrollmedikationen (z. B. lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum [LABA]) in stabiler Dosierung aufwiesen. Zudem hatten die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten innerhalb des letzten Jahres vor Studienbeginn eine Verschlechterung des Asthmas erfahren, welche durch  $\geq 1$  Behandlung mit systemischen Steroiden oder Hospitalisierung bzw. Notaufnahme aufgrund von Symptomverschlechterung definiert war.

Die Studie VENTURE ist eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich von Dupilumab gegenüber Placebo bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkontrolliertem schweren Asthma, die eine bestehende Asthmatherapie mit hoch dosierten ICS und 1 bis 2 weiteren Kontrollmedikationen in stabiler Dosis aufwiesen sowie regelmäßig mit OCS behandelt wurden.

*Zweckmäßige Vergleichstherapie in den vorgelegten Studien DRI12544, QUEST und VENTURE nicht umgesetzt*

In den Studien DRI12544, QUEST und VENTURE ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt, da weder zu Studienbeginn noch im Verlauf der Studien in den Vergleichsarmen Therapieeskalationen stattgefunden haben.

In den Studien DRI12544, QUEST und VENTURE wiesen die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten trotz ihrer bestehenden Asthmatherapie eine unzureichende Asthmakontrolle auf. In dieser Situation wird gemäß Leitlinien eine Therapieeskalation empfohlen. In den jeweiligen Kontrollarmen war zu Studienbeginn keine Therapieeskalation geplant, während die Patientinnen und Patienten in den Interventionsarmen Dupilumab als Zusatztherapie erhielten. Auch im Rahmen der Begleittherapie war gemäß Studienplanung keine Therapieeskalation vorgesehen. Vielmehr sollte während des Studienverlaufs in allen Studienarmen die vor Screening in stabiler Dosis bestehende Asthmamedikation fortgeführt werden. Dabei geht aus den Studienunterlagen hervor, dass in den vorgelegten Studien Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, für die aufgrund ihres unkontrollierten schweren Asthmas eine Therapieeskalation erfolgen sollte. Gemäß der Charakteristika ihrer Asthmaerkrankung (z. B. Anzahl der Eosinophilen im Blut) sowie ihrer Vortherapie kommt eine Therapieeskalation mit den Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist [LAMA], Omalizumab, Anti-IL-5-[Rezeptor-]Antikörper) für eine relevante Anzahl an Patientinnen und Patienten infrage. Es liegen keine geeigneten Informationen dazu vor, inwiefern in die Studien Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, für die keine Eskalation ihrer bestehenden Asthmatherapie infrage kommt und bei denen somit die in den Studien eingesetzte Vergleichstherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie abbildet. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist daher in keiner der vorgelegten Studien umgesetzt. Die in den Studien DRI12544, QUEST und VENTURE beobachteten Effekte erlauben somit keine Aussage zum Zusatznutzen von Dupilumab.

Der pU hat in seinem Dossier insgesamt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung, die bereits hoch dosierte ICS und mindestens 1 weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit in dieser Fragestellung nicht belegt.

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab.

Tabelle 3: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung <sup>b</sup> , die bereits hoch dosierte ICS und mindestens 1 weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten <sup>c</sup>	eine patientenindividuelle Therapieeskalation <sup>d</sup> unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ hoch dosiertes ICS und LABA und LAMA oder</li> <li>▪ hoch dosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab<sup>e</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung <sup>b</sup> , die bereits hoch dosierte ICS und mindestens 1 weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten <sup>c</sup>	eine patientenindividuelle Therapieeskalation <sup>d</sup> unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Pathogenese des Asthmas unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ hoch dosiertes ICS und LABA und LAMA oder</li> <li>▪ hoch dosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab<sup>e</sup> oder</li> <li>▪ hoch dosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab<sup>e</sup> oder Reslizumab<sup>e</sup> oder Benralizumab<sup>e</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b: charakterisiert durch erhöhte eosinophile Granulozyten und / oder erhöhte fraktionierte exhalierte Stickstoffmonoxid[FeNO]-Werte  
c: Die Therapie mit Dupilumab ist nur zusätzlich zu hoch dosierten ICS und mindestens 1 weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie indiziert.  
d: Gemäß G-BA ist das medikamentöse Stufenschema der NVL Asthma 2018 [3] zu berücksichtigen. Dabei wird davon ausgegangen, dass im Anwendungsgebiet von Dupilumab die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 in den Stufen 5 bis 6 des medikamentösen Stufenschemas für Kinder und Jugendliche und die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 in den Stufen 4 bis 5 des medikamentösen Stufenschemas für Erwachsene abgebildet werden. Vom Anwendungsgebiet umfasst sind auch Patientinnen und Patienten, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden Therapie infrage kommt.  
e: sofern die für die Anwendung notwendigen Kriterien erfüllt sind  
FeNO: fraktioniertes exhaliertes Stickstoffmonoxid; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.



## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens einer Add-on-Erhaltungstherapie mit Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren und Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung, charakterisiert durch erhöhte eosinophile Granulozyten und / oder erhöhte fraktionierte exhalierte Stickstoffmonoxid[FeNO]-Werte, die bereits hoch dosierte inhalative Kortikosteroide (ICS) und mindestens 1 weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten.

Für die Nutzenbewertung ergeben sich entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA 2 Fragestellungen. Diese sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dupilumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung <sup>b</sup> , die bereits hoch dosierte ICS und mindestens 1 weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten <sup>c</sup>	eine patientenindividuelle Therapieeskalation <sup>d</sup> unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ hoch dosiertes ICS und LABA und LAMA oder</li> <li>▪ hoch dosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab<sup>e</sup></li> </ul>
2	Erwachsene mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung <sup>b</sup> , die bereits hoch dosierte ICS und mindestens 1 weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten <sup>c</sup>	eine patientenindividuelle Therapieeskalation <sup>d</sup> unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Pathogenese des Asthmas unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ hoch dosiertes ICS und LABA und LAMA oder</li> <li>▪ hoch dosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab<sup>e</sup> oder</li> <li>▪ hoch dosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab<sup>e</sup> oder Reslizumab<sup>e</sup> oder Benralizumab<sup>e</sup></li> </ul>

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b: charakterisiert durch erhöhte eosinophile Granulozyten und / oder erhöhte fraktionierte exhalierte Stickstoffmonoxid[FeNO]-Werte  
c: Die Therapie mit Dupilumab ist nur zusätzlich zu hoch dosierten ICS und mindestens 1 weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie indiziert.  
d: Gemäß G-BA ist das medikamentöse Stufenschema der NVL Asthma 2018 [3] zu berücksichtigen. Dabei wird davon ausgegangen, dass im Anwendungsgebiet von Dupilumab die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 in den Stufen 5 bis 6 des medikamentösen Stufenschemas für Kinder und Jugendliche und die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 in den Stufen 4 bis 5 des medikamentösen Stufenschemas für Erwachsene abgebildet werden. Vom Anwendungsgebiet umfasst sind auch Patientinnen und Patienten, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden Therapie infrage kommt.  
e: sofern die für die Anwendung notwendigen Kriterien erfüllt sind  
FeNO: fraktioniertes exhaliertes Stickstoffmonoxid; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in beiden Fragestellungen. Abweichend vom G-BA betrachtet der pU jedoch Jugendliche und Erwachsene gemeinsam als

eine Patientenpopulation (siehe hierzu Abschnitt 2.7.2). Die vorliegende Bewertung wird entsprechend der Festlegung des G-BA für Fragestellung 1 (Jugendliche von 12 bis 17 Jahren) und Fragestellung 2 (Erwachsene) durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### **2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Dupilumab (Stand zum 05.07.2019)
- bibliografische Recherche zu Dupilumab (letzte Suche am 04.07.2019)
- Suche in Studienregistern zu Dupilumab (letzte Suche am 25.07.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Dupilumab (letzte Suche am 10.09.2019)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab für keine der Fragestellungen der vorliegenden Bewertung relevante Studien zum Vergleich von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Gegensatz dazu identifiziert der pU die RCTs DRI12544 [4-8], QUEST [9-13] und VENTURE [14-18] und zieht diese Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab bei seiner gemeinsam betrachteten Patientenpopulation der Jugendlichen und Erwachsenen heran.

Zusätzlich beschreibt der pU potenzielle indirekte Vergleiche für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab, führt diese jedoch aufgrund fehlender Ähnlichkeit der Studien nicht durch (siehe Abschnitt 2.7.3.2).

Die vorgelegten Daten aus den RCTs DRI12544, QUEST und VENTURE sowie die vom pU angestrebten indirekten Vergleiche sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Fragestellungen 1 und 2 nicht geeignet. Dies wird für die jeweiligen Fragestellungen erläutert (siehe Abschnitte 2.4 und 2.5).

### **2.4 Fragestellung 1: Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung**

Der pU bearbeitet die Fragestellung 1 nicht separat, sondern betrachtet in den vorgelegten Studien DRI12544, QUEST und VENTURE (zur Beschreibung der Studien siehe Abschnitt 2.5) jugendliche und erwachsene Patientinnen und Patienten gemeinsam. Dabei zieht er nur

diejenigen Interventionsarme heran, in denen Dupilumab gemäß Zulassung eingesetzt wurde. Des Weiteren berücksichtigt der pU ausschließlich Patientinnen und Patienten, die bei Studieneinschluss mit einer hohen Dosis ICS zusätzlich zu einer weiteren Kontrollmedikation behandelt wurden (siehe Abschnitt 2.5). Diese vom pU berücksichtigten Populationen der vorgelegten Studien umfassen keine oder wenige Jugendliche:

- In die Studie DRI12544 wurden gemäß Einschlusskriterien keine Jugendlichen eingeschlossen.
- In die Studie QUEST wurden in der vom pU herangezogenen Teilpopulation insgesamt 12 Jugendliche (2,5 %) eingeschlossen, zu gleichen Teilen im Dupilumab- und im Vergleichsarm.
- In die Studie VENTURE, in der alle Patientinnen und Patienten eine hohe Dosis ICS erhielten, wurden insgesamt 3 Jugendliche (ca. 1 %) eingeschlossen, davon 1 Jugendlicher oder 1 Jugendliche im Interventionsarm und 2 Jugendliche im Vergleichsarm.

Separate Auswertungen für Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren liegen im Dossier ausschließlich als Subgruppenanalysen aus der Studie QUEST vor. Diese Analysen zieht der pU nicht für die Untersuchung eines Zusatznutzens in dieser Fragestellung heran.

Die vom pU herangezogene gemeinsame Patientenpopulation der Jugendlichen und Erwachsenen ist nicht geeignet um einen Zusatznutzen für die Patientengruppe der Jugendlichen abzuleiten (siehe Abschnitt 2.7.2). Davon unabhängig sind die vorliegenden Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab in der Fragestellung 1 nicht relevant, da in den vom pU vorgelegten Studien folgende, für Jugendliche festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde:

eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Auswahl von

- hoch dosiertes ICS und lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum (LABA) und lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist (LAMA)
- hoch dosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab.

Für eine detaillierte Diskussion der Umsetzung der oben genannten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien DRI12544, QUEST und VENTURE siehe Abschnitt 2.5.

Insgesamt liegen für die Bewertung der Fragestellung 1 keine geeigneten Daten vor.

#### **2.4.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Der pU hat in seinem Dossier insgesamt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab als Add-on-Erhaltungstherapie bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung, die

bereits hoch dosierte ICS und mindestens 1 weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### **2.4.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Da für Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung, die bereits hoch dosierte ICS und mindestens 1 weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten, keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Dupilumab in dieser Fragestellung nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis seiner herangezogenen Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit einer hohen Dosis ICS aus den Studien DRI12544 und QUEST sowie der Gesamtpopulation aus der Studie VENTURE für die gemeinsame Patientenpopulation der Jugendlichen und Erwachsenen einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet. Separate Angaben zum Zusatznutzen für die für Fragestellung 1 relevante Patientenpopulation der Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren macht der pU nicht.

#### **2.4.3 Liste der eingeschlossenen Studien**

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

### **2.5 Fragestellung 2: Erwachsene mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung**

Der pU zieht die RCTs DRI12544, QUEST und VENTURE für die Bewertung eines Zusatznutzens bei seiner gemeinsam betrachteten Patientengruppe der Jugendlichen und Erwachsenen heran. Die Daten zu den vom pU vorgelegten Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab für Fragestellung 2 nicht relevant. Im Folgenden werden die vom pU eingeschlossenen Studien näher beschrieben und es wird begründet, warum die vorgelegten Daten aus diesen Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet sind.

#### **Studiencharakteristika**

##### ***Studie DRI12544***

Die Studie DRI12544 ist eine randomisierte, doppelblinde Phase-IIb-Studie zum Vergleich von Dupilumab in 4 verschiedenen Dosierungen mit Placebo. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit unkontrolliertem mittelschweren bis schweren Asthma, die bereits eine Therapie mit mittel oder hoch dosierten ICS und LABA in einer stabilen Dosierung erhielten. Ein Einschluss von Patientinnen und Patienten mit einer oralen Kortikosteroid(OCS)-Erhaltungstherapie war nicht erlaubt. Zudem wiesen die Patientinnen und Patienten innerhalb

des letzten Jahres vor Studienbeginn eine Verschlechterung ihrer Asthmaerkrankung, definiert als  $\geq 1$  Behandlung mit systemischen Steroiden oder Hospitalisierung bzw. Notaufnahme aufgrund der Symptomverschlechterung, auf.

Die insgesamt 776 Patientinnen und Patienten der Studie wurden randomisiert (1:1:1:1:1) einer Behandlung mit Dupilumab 300 mg alle 2 Wochen (N = 157), Dupilumab 200 mg alle 2 Wochen (N = 150), Dupilumab 300 mg alle 4 Wochen (N = 157), Dupilumab 200 mg alle 4 Wochen (N = 154) oder Placebo (N = 158) zugeteilt. Zu Beginn der Behandlungsphase erhielten die Patientinnen und Patienten eine initiale Gabe von 400 mg bzw. 600 mg Dupilumab (Arme mit 200 mg bzw. 300 mg Dupilumab) oder eine entsprechende Placebo-Gabe. Während der gesamten Behandlungsphase war die Fortführung der vor Studieneinschluss begonnenen Asthma-Erhaltungsmedikation mit ICS und LABA in einer stabilen Dosierung vorgesehen. Die Anwendung von Bedarfsmedikation war in der Studie erlaubt. Als primärer Endpunkt wurde die Veränderung der Einsekundenkapazität (FEV1) zu Woche 12 erhoben. Die Studie DRI12544 umfasst eine 2- bis 3-wöchige Screeningphase, eine 24-wöchige Behandlungsphase und eine Nachbeobachtung von 16 Wochen. Weitere Angaben zur Studie DRI12544 befinden sich in Tabelle 9 und Tabelle 10 in Anhang A.

### ***Studie QUEST***

Bei der Studie QUEST handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich von Dupilumab in 2 verschiedenen Dosierungen mit Placebo (je Interventionsarm 1 Placeboarm). In die Studie wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkontrolliertem mittelschweren bis schweren Asthma randomisiert, die bereits eine bestehende Therapie mit mittel oder hoch dosierten ICS und 1 bis 2 weiteren Kontrollmedikationen (z. B. LABA) in stabiler Dosierung aufwiesen. Zudem hatten die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten innerhalb des letzten Jahres vor Studienbeginn eine Verschlechterung des Asthmas erfahren, welche durch  $\geq 1$  Behandlung mit systemischen Steroiden oder Hospitalisierung bzw. Notaufnahme aufgrund von Symptomverschlechterung definiert war.

Es wurden insgesamt 1902 Patientinnen und Patienten randomisiert (2:2:1:1) den Studienarmen Dupilumab 300 mg alle 2 Wochen (N = 633), Dupilumab 200 mg alle 2 Wochen (N = 631), Placebo zu 300 mg Dupilumab (N = 321) oder Placebo zu 200 mg Dupilumab (N = 317) zugeteilt. Zu Beginn der Behandlungsphase erhielten die Patientinnen und Patienten eine initiale Gabe von 400 mg bzw. 600 mg Dupilumab (Arm mit 200 mg bzw. 300 mg Dupilumab) oder eine entsprechende Placebo-Gabe. Die Patientinnen und Patienten sollten die bereits vor Studienbeginn bestehende Asthmamedikation in stabiler Dosierung während der Studie fortsetzen. Ein Einschluss von Patientinnen und Patienten mit einer OCS-Erhaltungstherapie war nicht erlaubt. Die Anwendung von Bedarfsmedikation war in der Studie möglich.

Die primären Endpunkte der Studie waren die jährliche Rate schwerer Exazerbationen sowie eine Veränderung des FEV1 zu Woche 12. Die Studie QUEST umfasst eine Screeningphase von 3 bis 5 Wochen und eine Behandlungsphase von 52 Wochen. Im Anschluss an die

Behandlungsphase wurden die Patientinnen und Patienten für 12 Wochen beobachtet oder konnten in die nicht kontrollierte Studie TRAVERSE eingeschlossen werden, in der alle Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit Dupilumab erhielten. Weitere Angaben zur Studie QUEST befinden sich in der Tabelle 9 und der Tabelle 10 in Anhang A.

#### *Vom pU betrachtete Teilpopulationen der Studien DRI12544 und QUEST*

Für die Nutzenbewertung berücksichtigt der pU neben den jeweiligen Placeboarmen der Studien DRI12544 und QUEST ausschließlich die Interventionsarme, in denen entsprechend der Zulassung 200 mg Dupilumab alle 2 Wochen verabreicht wurde. Daraus zieht der pU diejenigen Patientinnen und Patienten heran, die bereits vor dem Studieneinschluss eine hohe Dosis ICS erhielten und diese Therapie während der Studie in einer stabilen Dosis fortgeführt haben. Die vom pU ausgewerteten Teilpopulationen umfassen 19,6 % (DRI12544) bzw. 25,7 % (QUEST) der gesamten Studienpopulation. Der pU macht keine Angaben dazu, welche ICS-Dosis er als hoch ansieht.

Eine weitere Eingrenzung der Patientenpopulation gemäß Kriterien der Typ-2-Entzündung nimmt der pU nicht vor. In der Fachinformation von Dupilumab wird eine Typ-2-Entzündung definiert als Eosinophilie mit  $\geq 150$  Zellen/ $\mu$ l und / oder FeNO-Werte  $\geq 20$  Teile pro Milliarde (ppb) [19]. Der pU gibt an, dass mehr als 90 % (DRI12544) bzw. 80 % (QUEST) der herangezogenen Patientinnen und Patienten Kriterien für eine Typ-2-Entzündung erfüllen. Bis auf die fehlenden Angaben zur Definition einer hohen ICS-Dosis ist das Vorgehen des pU bei der Selektion der Teilpopulationen sachgerecht.

#### ***Studie VENTURE***

Die Studie VENTURE ist eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich von Dupilumab gegenüber Placebo bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unkontrolliertem schweren Asthma, die eine bestehende Asthmatherapie mit hoch dosierten ICS und 1 bis 2 weiteren Kontrollmedikationen in stabiler Dosis aufwiesen sowie regelmäßig mit OCS behandelt wurden.

Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten entweder initial 600 mg und anschließend 300 mg Dupilumab alle 2 Wochen (N = 103) oder Placebo (N = 107) zusätzlich zu ihrer bestehenden Asthmatherapie.

Als primärer Endpunkt wurde in der Studie der Effekt von Dupilumab im Vergleich zu Placebo auf eine angestrebte Dosisreduktion der regelmäßig angewendeten OCS untersucht. Vor der Randomisierung erfolgte zunächst eine 3- bis 8-wöchige Optimierungsphase, in der die OCS-Dosis anhand eines präspezifizierten Titrationsschemas wöchentlich verringert wurde, bis die niedrigste effektive Dosis erreicht wurde. Auf eine Dosisreduktion wurde bei Verschlechterung der Symptomatik verzichtet (z. B. Anstieg des Asthma Control Questionnaire[ACQ]-5-Werts um  $\geq 0,5$  Punkte im Vergleich zur vorherigen Messung, Auftreten einer Asthmaexazerbation oder eines klinisch relevanten Ereignisses).

Im Anschluss an die Optimierungsphase konnten nur diejenigen Patientinnen und Patienten den beiden Behandlungsarmen zugeteilt werden, die vor Randomisierung ihre niedrigste effektive OCS-Dosis für 2 konsekutive Wochen aufrechterhalten konnten. Die Behandlungsphase, in der Dupilumab oder Placebo zusätzlich zur bestehenden Asthmamedikation verabreicht wurde, betrug 24 Wochen. Innerhalb dieser 24 Wochen wurde die niedrigste effektive OCS-Dosis zunächst für 4 Wochen beibehalten, bevor die OCS-Dosis unter der Bedingung, dass die Asthmakontrolle aufrechterhalten wurde, alle 4 Wochen bis Woche 20 nach einem vorgegebenen Titrationsschema reduziert wurde. In den letzten 4 Wochen der Behandlungsphase sollte keine weitere Anpassung der OCS-Dosis erfolgen. Nach der Behandlungsphase wurden die Patientinnen und Patienten für 12 Wochen beobachtet oder in die nicht kontrollierte Studie TRAVERSE aufgenommen, in der alle Patientinnen und Patienten Dupilumab erhielten. Weitere Angaben zur Studie VENTURE befinden sich in Tabelle 9 und Tabelle 10 in Anhang A.

#### *Vom pU betrachtete Patientenpopulationen der Studie VENTURE*

Für die Nutzenbewertung zieht der pU die Gesamtpopulation der Studie VENTURE heran. Er begründet dies damit, dass alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bereits zu Studienbeginn eine hohe Dosis ICS erhielten und insgesamt 82 % der Patientenpopulation eine Typ-2-Entzündung aufwiesen. Dieses Vorgehen ist sachgerecht. Ergänzend stellt der pU Ergebnisse von 2 Teilpopulationen dar: Patientinnen und Patienten mit einem Eosinophilenwert von  $\geq 150$  Zellen/ $\mu$ l Blut, sowie Patientinnen und Patienten mit einem FeNO-Wert  $\geq 25$  ppb. Diese zieht er nicht zur Ableitung des Zusatznutzens von Dupilumab heran.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie in den vorgelegten Studien DRI12544, QUEST und VENTURE nicht umgesetzt**

Die vorgelegten Daten aus den Studien DRI12544, QUEST und VENTURE sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da die verschiedenen Möglichkeiten der vom G-BA festgelegten patientenindividuellen Therapieeskalation nicht umgesetzt wurden. Bei den vom pU für die Nutzenbewertung berücksichtigten Patientinnen und Patienten der Studien DRI12544, QUEST und VENTURE bestand bei ca. 2 Exazerbationen im Vorjahr und einem ACQ-5-Wert von 2 bis 3 (jeweils im Durchschnitt) eine unzureichende Asthmakontrolle. Die vor Studienbeginn angewandte Therapie war somit nicht ausreichend, um das Therapieziel einer Asthmakontrolle zu erreichen. In dieser Situation wird gemäß Leitlinien eine Therapieeskalation empfohlen [3,20].

In den jeweiligen Kontrollarmen war zu Studienbeginn keine Therapieeskalation geplant, während die Patientinnen und Patienten in den Interventionsarmen Dupilumab als Zusatztherapie erhielten. Auch im Rahmen der Begleittherapie war gemäß Studienplanung keine Therapieeskalation vorgesehen. Vielmehr sollte während des Studienverlaufs in allen Studienarmen die vor Screening in stabiler Dosis bestehende Asthmamedikation fortgeführt werden (mit Ausnahme der OCS-Reduktion in der Studie VENTURE). Ausreichende

Informationen zu Anpassungen der Begleittherapie während der Studien liegen in den jeweiligen Studienunterlagen nicht vor. Insgesamt ist in den Studien DRI12544, QUEST und VENTURE die zweckmäßige Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapieeskalation nicht umgesetzt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die zweckmäßige Vergleichstherapie in den 3 vorgelegten Studien als umgesetzt ansieht. Diese Einschätzung ist nicht sachgerecht. Im Folgenden wird diskutiert, inwieweit die einzelnen Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die 3 vom pU vorgelegten Studien umgesetzt sind.

#### *Therapieeskalation mittels LAMA*

Die zusätzliche Gabe von LAMA wie Tiotropium stellt für Patientinnen und Patienten, die eine Erhaltungstherapie mit 2 Kontrollmedikationen (z. B. ICS und LABA) erhalten, eine Möglichkeit der Therapieeskalation innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA dar.

In der Studie DRI12544 erhielten alle Patientinnen und Patienten als Begleitmedikation zu Studienbeginn ausschließlich 2 Kontrollmedikationen: ICS und LABA. In der Studie QUEST erhielten 57,6 % der vom pU herangezogenen Patientinnen und Patienten im Kontrollarm als Begleitmedikation zu Studienbeginn ausschließlich ICS und LABA. In der Studie VENTURE erhielten 46 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm zu Studienbeginn neben einer OCS-Erhaltungstherapie ausschließlich 2 Kontrollmedikationen (ICS und LABA). Unter Beachtung der aktuellen Behandlungsleitlinien für Asthma [3,20,21] kommt eine Therapieeskalation mit einer 3. Kontrollmedikation mit LAMA (z. B. Tiotropium) für diese Patientinnen und Patienten in allen 3 Studien grundsätzlich infrage. Jedoch war gemäß den Studienunterlagen der Beginn einer Kontrollmedikation mit LAMA während der Behandlungsphase in keiner der Studien möglich. Im Rahmen der bereits bestehenden Erhaltungstherapie war die Option einer Therapie mit LAMA nur bei wenigen Patientinnen und Patienten ausgeschöpft. In der Studie DRI12544 erhielten 2,6 % der Patientinnen und Patienten Tiotropium als Begleitmedikation. Aus den Angaben des pU geht nicht hervor, ob sich dieser Anteil auf die Gesamt- oder die berücksichtigte Teilpopulation des pU bezieht. In den Studien QUEST und VENTURE führten ca. 10 % bzw. ca. 19 % der vom pU berücksichtigten Patientinnen und Patienten der Kontrollarme ihre bestehende Therapie mit LAMA als 2. oder 3. Kontrollmedikation fort. Zur Studie DRI12544 merkt der pU zusätzlich an, dass Tiotropium zum Zeitpunkt des Studienbeginns nicht zugelassen war. Insgesamt stand LAMA zur Eskalation der bestehenden Therapie im Rahmen der Studien DRI12544, QUEST und VENTURE nicht zur Verfügung.

Der pU gibt für die Studien DRI12544 und QUEST nicht an, inwiefern er eine Therapieeskalation mit LAMA als umgesetzt sieht. Für die Studie VENTURE führt der pU aus, dass laut Leitlinie eine OCS-Erhaltungstherapie als Mittel der letzten Wahl einzusetzen sei. Daher sei davon auszugehen, dass eine Therapie mit LAMA für diejenigen Patientinnen und Patienten, die in der Studie keine Begleittherapie mit LAMA erhielten, nicht infrage kommt.



Diese Einschätzung des pU ist insofern nicht begründet, als dass in der Studie VENTURE einerseits die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten keine Vorbehandlung mit LAMA aufwies und andererseits keine Daten vorliegen, die eine Nichteignung von LAMA dokumentieren.

#### *Therapieeskalation mittels Omalizumab*

Eine weitere Möglichkeit der Therapieeskalation stellt bei Immunglobulin E[IgE]-vermitteltem Asthma gemäß der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie die Gabe von Omalizumab dar, wenn die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises vollständig erfüllt werden. Die Fachinformation benennt hierbei verschiedene Kriterien, wie eine reduzierte Lungenfunktion, häufige Symptome während des Tages, nächtliches Erwachen und mehrfach dokumentierte, schwere Asthmaexazerbationen [22].

In den Studien DRI12544, QUEST und VENTURE war eine Begleitmedikation mit Omalizumab nicht erlaubt und der Beginn einer Therapie mit Omalizumab ausgeschlossen. Patientinnen und Patienten, die Omalizumab innerhalb von 130 Tagen vor Studienbeginn einnahmen, durften gemäß Ausschlusskriterien nicht an den Studien teilnehmen. Damit stand diese Therapieoption den jeweils eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in den Studien nicht zur Verfügung. Angaben dazu bei wie vielen Patientinnen und Patienten Omalizumab als Vortherapie bereits angewendet wurde und somit als Therapieeskalation nicht mehr infrage kommt, liegen für die Studien DRI12544 und QUEST nicht vor. In die Studie VENTURE wurden keine Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zuvor mit einem Anti-IgE-Antikörper behandelt wurden.

Dennoch ist davon auszugehen, dass in den 3 Studien im relevanten Maß Patientinnen und Patienten eingeschlossen waren, für die Omalizumab eine geeignete Option der Therapieeskalation darstellt. Gemäß Fachinformation kann Omalizumab ab einem IgE-Basiswert von 30 IE/ml bis 1500 IE/ml verabreicht werden [22]. Anhand der Studienunterlagen zu DRI12544, QUEST und VENTURE ist ersichtlich, dass jeweils mehr als 50 % der Patientinnen und Patienten der vom pU betrachteten Populationen in den Kontrollarmen einen IgE-Basiswert innerhalb dieser Grenzen aufweisen. Aus den Studienunterlagen geht jedoch nicht hervor, wie viele der Patientinnen und Patienten neben dem definierten IgE-Basiswert die weiteren Kriterien des Therapiehinweises [23] bzw. der Zulassung vollständig erfüllen. Dagegen kommt nach der Einschätzung des pU Omalizumab unter Berücksichtigung der im Therapiehinweis genannten Kriterien [23] sowie der körperrgewichtabhängigen Dosierung [24] nur für einen geringen Anteil der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet von Dupilumab infrage. Diese Einschätzung ist nicht sachgerecht. Es wird davon ausgegangen, dass eine relevante Anzahl der vom pU berücksichtigten Patientinnen und Patienten sowohl einen entsprechenden IgE-Wert als auch weitere Kriterien des Therapiehinweises (z. B. häufige Symptome,  $FEV_1 < 80\%$ ,  $\geq 2$  Exazerbationen innerhalb des letzten Jahres) erfüllt und somit für Omalizumab infrage kommt. Die Patientencharakteristika zu Studienbeginn unterstützen diese Einschätzung. So entsprachen in allen 3 Studien z. B. die durchschnittlichen FEV<sub>1</sub>-Werte sowie die Anzahl der Exazerbationen den Angaben im Therapiehinweis.

Laut pU sei für die Patientinnen und Patienten in der Studie VENTURE Omalizumab als Therapieoption ohnehin bereits ausgeschöpft, da die bei allen Patientinnen und Patienten angewendete OCS-Erhaltungstherapie entsprechend aktuellen Behandlungsleitlinie für Asthma als letzte Therapieoption anzuwenden sei. Diese Einschätzung des pU ist nicht sachgerecht, da insgesamt keine Informationen dazu vorliegen inwiefern Omalizumab für diese Patientinnen und Patienten als Therapieeskalation nicht mehr infrage kommt.

#### *Therapieeskalation mit Mepolizumab, Reslizumab oder Benralizumab*

Eine zusätzliche Gabe von Mepolizumab, Reslizumab oder Benralizumab stellt bei Erwachsenen eine Möglichkeit der patientenindividuellen Therapieeskalation dar, sofern die für die Anwendung der jeweiligen Antikörper notwendigen Kriterien erfüllt sind. Die Anti-IL-5-(Rezeptor-)Antikörper Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab sind jeweils bei schwerem eosinophilem Asthma zugelassen [25-27]. Gemäß S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma ist zwar noch nicht abschließend geklärt, ab welchem Grenzwert eine Eosinophilie vorliegt, jedoch wird in diesem Zusammenhang ein Grenzwert von 150 Eosinophile/ $\mu$ l diskutiert [21].

In den Studien DRI12544 und QUEST war eine Vorbehandlung sowie eine Begleitmedikation mit Biologika allgemein nicht erlaubt. In der Studie VENTURE waren gemäß Studienprotokoll Mepolizumab, Benralizumab explizit als Vor- und Begleitmedikation ausgeschlossen und standen den Patientinnen und Patienten als eine Option der Therapieeskalation nicht zur Verfügung. Jedoch wird davon ausgegangen, dass in den vorgelegten Studien in relevantem Umfang Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, für die Mepolizumab, Reslizumab oder Benralizumab eine geeignete Option der Therapieeskalation darstellt.

In den vom pU berücksichtigten Teilpopulationen weisen beispielsweise 87 % (DRI12544), 73 % (QUEST) und 65 % (VENTURE) der Patientinnen und Patienten der jeweiligen Kontrollarme mehr als 150 Eosinophile/ $\mu$ l auf. Der pU selbst stellt aus der Studie VENTURE diese Teilpopulation ( $\geq 150$  Eosinophile/ $\mu$ l), für die die genannten Antikörper gemäß Zulassung infrage kommen, ergänzend in seinem Dossier dar. Demnach ist in den vom pU berücksichtigten Patientenpopulationen aller vorgelegten Studien jeweils ein hoher Anteil von Patientinnen und Patienten mit eosinophilem Asthma vorhanden, für die eine Therapieeskalation mit Mepolizumab, Reslizumab oder Benralizumab grundsätzlich infrage kommt.

Der pU beschreibt, dass Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab zum Zeitpunkt der Studiendurchführung nicht zugelassen waren und in den Studien keine Anwendung fanden. Er gibt außerdem an, dass für einen wesentlichen Anteil der Patientinnen und Patienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma eine Therapie mit Mepolizumab, Reslizumab oder Benralizumab nicht infrage käme. Er gibt an, dass für Patientinnen und Patienten, die keine hohen Eosinophilenwerte aufweisen, eine Therapie mit den genannten Antikörpern nicht möglich ist. Diese Begründung ist nicht sachgerecht und widerspricht der vom pU ergänzend dargestellten Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit hohen Eosinophilenwerten im

Blut, für die eine Therapie mit den Anti-IL-5-(Rezeptor-)Antikörpern grundsätzlich infrage kommt.

### **Zusammenfassung**

In den vom pU vorgelegten Studien DRI12544, QUEST und VENTURE wiesen die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten einen Bedarf einer Therapieeskalation auf. In den Kontrollarmen der vorgelegten Studien war jedoch jeweils eine Therapieoptimierung oder -eskalation ausgeschlossen. Vielmehr wurde in den Kontrollarmen eine vor dem Studieneinschluss bestehende unzureichende Therapie fortgeführt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist daher in keiner der vorgelegten Studien umgesetzt. Die in den Studien DRI12544, QUEST und VENTURE beobachteten Effekte erlauben somit keine Aussage zum Zusatznutzen von Dupilumab. Es liegen keine geeigneten Informationen dazu vor, inwiefern in die Studien Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, für die keine Eskalation ihrer bestehenden Asthmatherapie infrage kommt und bei denen somit die in den Studien eingesetzte Vergleichstherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie abbildet.

Für die Studie VENTURE ist es insgesamt fraglich, ob die eingesetzte Therapie die aktuellen Therapieempfehlungen in den Behandlungsleitlinien für Asthma [3,20,21] abbildet. Anders als in der Studie VENTURE soll gemäß Leitlinien eine OCS-Erhaltungstherapie als Therapieeskalation erst nach dem Ausschöpfen aller oben genannten Optionen einschließlich LAMA, ggf. Omalizumab sowie der Anti-IL-5-(Rezeptor-)Antikörper erfolgen.

#### **2.5.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Der pU hat in seinem Dossier insgesamt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung, die bereits hoch dosierte ICS und mindestens 1 weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit in dieser Fragestellung nicht belegt.

#### **2.5.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Die vom pU vorgelegten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung, die bereits hoch dosierte ICS und mindestens 1 weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten, sind nicht geeignet einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Ein Zusatznutzen von Dupilumab ist für diese Patientinnen und Patienten somit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis seiner herangezogenen Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit einer hohen Dosis ICS aus den Studien DRI12544 und QUEST sowie der Gesamtpopulation aus der Studie VENTURE für die

gemeinsame Patientenpopulation der Jugendlichen und Erwachsenen einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

### **2.5.3 Liste der eingeschlossenen Studien**

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

## 2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung <sup>b</sup> , die bereits hoch dosierte ICS und mindestens 1 weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten <sup>c</sup>	eine patientenindividuelle Therapieeskalation <sup>d</sup> unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ hoch dosiertes ICS und LABA und LAMA oder</li> <li>▪ hoch dosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab<sup>e</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung <sup>b</sup> , die bereits hoch dosierte ICS und mindestens 1 weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten <sup>c</sup>	eine patientenindividuelle Therapieeskalation <sup>d</sup> unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Pathogenese des Asthmas unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ hoch dosiertes ICS und LABA und LAMA oder</li> <li>▪ hoch dosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab<sup>e</sup> oder</li> <li>▪ hoch dosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab<sup>e</sup> oder Reslizumab<sup>e</sup> oder Benralizumab<sup>e</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b: charakterisiert durch erhöhte eosinophile Granulozyten und / oder erhöhte fraktionierte exhalierte Stickstoffmonoxid[FeNO]-Werte  
c: Die Therapie mit Dupilumab ist nur zusätzlich zu hoch dosierten ICS und mindestens 1 weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie indiziert.  
d: Gemäß G-BA ist das medikamentöse Stufenschema der NVL Asthma 2018 [3] zu berücksichtigen. Dabei wird davon ausgegangen, dass im Anwendungsgebiet von Dupilumab die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 in den Stufen 5 bis 6 des medikamentösen Stufenschemas für Kinder und Jugendliche und die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 in den Stufen 4 bis 5 des medikamentösen Stufenschemas für Erwachsene abgebildet werden. Vom Anwendungsgebiet umfasst sind auch Patientinnen und Patienten, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden Therapie infrage kommt.  
e: sofern die für die Anwendung notwendigen Kriterien erfüllt sind  
FeNO: fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## **2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1)**

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Für Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung, charakterisiert durch erhöhte eosinophile Granulozyten und / oder erhöhte FeNO-Werte, die bereits hoch dosierte ICS und mindestens 1 weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten, benennt der pU die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie:

- eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von:
  - hoch dosiertes ICS und LABA und LAMA oder
  - hoch dosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind

Für Erwachsene mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung, charakterisiert durch erhöhte eosinophile Granulozyten und / oder erhöhte FeNO-Werte, die bereits hoch dosierte ICS und mindestens 1 weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten, gibt der pU folgende zweckmäßige Vergleichstherapie an:

- eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Pathogenese des Asthmas unter Auswahl von:
  - hoch dosiertes ICS und LABA und LAMA oder
  - hoch dosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind oder
  - hoch dosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab oder Reslizumab oder Benralizumab, sofern die für die Anwendung der jeweiligen Antikörper notwendigen Kriterien erfüllt sind

Dies entspricht für beide Patientengruppen der Festlegung des G-BA.

Zusätzlich gibt der pU aus den Hinweisen des G-BA an, dass die Langzeittherapie mit OCS für die Behandlung des schweren Asthmas bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen eine nachrangige Therapiealternative darstellt und die Gabe von OCS zur Behandlung von schwerem Asthma in begründeten Fällen zusätzlich möglich ist.

### **2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 B)**

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

## **Fragestellung**

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Dupilumab 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, das trotz hoch dosierter ICS plus 1 weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist. Die Bewertung soll laut pU gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand von patientenrelevanten Endpunkten der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit erfolgen.

Abweichend vom G-BA betrachtet der pU die Patientenpopulationen der Jugendlichen (Fragestellung 1) und Erwachsenen (Fragestellung 2) gemeinsam. Er begründet sein Vorgehen einerseits damit, dass in den vorgelegten Studien die ausschließlich für erwachsene Patientinnen und Patienten definierte Option einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab keine Anwendung fand. Andererseits würde die separate Auswertung der Studiendaten für Jugendliche aufgrund der geringen Populationsgröße mit einem erheblichen Verlust an statistischer Power einhergehen. Darüber hinaus verweist der pU auf die fehlende Effektmodifikation für das Merkmal Alter ( $< 18/ \geq 18$  Jahre).

Die Fragestellung des pU ist nicht sachgerecht. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt getrennt für die Population der Jugendlichen (Fragestellung 1) und für die der Erwachsenen (Fragestellung 2).

## **Einschlusskriterien**

Auf Grundlage seiner formulierten Fragestellung definiert der pU in Abschnitt 4.2.2 des Moduls 4 B Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien. Er beschränkt sich hierbei auf Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen. Der pU fasst wie bei seiner Fragestellung auch bei den Einschlusskriterien Jugendliche und Erwachsene als gemeinsame Patientenpopulation zusammen. Dies hat für die Vollständigkeit des Studienpools für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch keine Konsequenzen.

### **2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 B)**

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

#### **2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung**

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

## **Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

### ***Studienliste des pU***

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

### ***Bibliografische Recherche***

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

### ***Suche in Studienregistern***

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

### ***Zusammenfassung***

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

## **Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Der pU hat für die Wirkstoffe Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab lediglich eine Suche auf der Website des G-BA durchgeführt, um geeignete Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs zu identifizieren. Die Informationsbeschaffung des pU ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird deshalb nicht weiter kommentiert (siehe Abschnitt 2.7.3.2).

### **2.7.3.2 Studienpool**

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.3.1.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU umfasst für beide Fragestellungen die RCTs DRI12544, QUEST und VENTURE. In diesen 3 Studien wurde Dupilumab als Add-on zur Erhaltungstherapie gegenüber Placebo zusätzlich zu einer Erhaltungstherapie verglichen.

Da die vorgelegten Daten der Studien DRI12544, QUEST und VENTURE keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen, sind sie für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowohl bei



Jugendlichen (siehe Abschnitt 2.4) als auch bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 2.5) nicht geeignet.

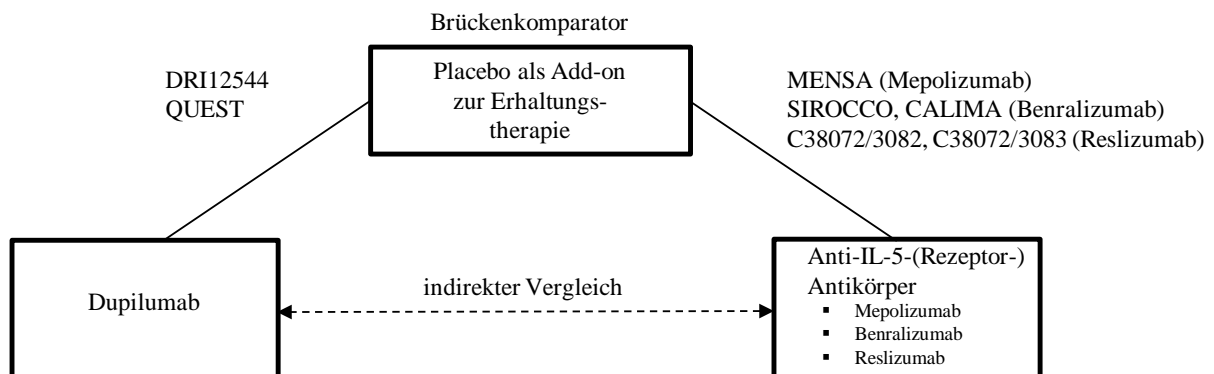
### **Indirekter Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Zusätzlich zu den vorgelegten RCTs beschreibt der pU mögliche indirekte Vergleiche für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber den Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer zusätzlichen Gabe von Mepolizumab, Reslizumab oder Benralizumab [25-27].

Durch die Suche auf der Website des G-BA nach geeigneten Studien innerhalb vorheriger Bewertungsverfahren zu den benannten Wirkstoffen im Anwendungsgebiet des schweren eosinophilen Asthmas identifiziert der pU die Studien MENSA und SIRIUS für Mepolizumab, die Studien C38072/3082 und C38072/3083 für Reslizumab und die Studien SIROCCO, CALIMA und ZONDA für Benralizumab [28-30]. Die Studie MUSCA, die beim Bewertungsverfahren von Mepolizumab bei Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren vorgelegt wurde und in der zu ca. 98 % erwachsene Patientinnen und Patienten eingeschlossen waren [31], führt der pU nicht auf. Für die angestrebten indirekten Vergleiche betrachtet der pU für die Dupilumab-Seite Patientinnen und Patienten, die als Begleitmedikation eine hohe Dosis ICS erhalten haben. Aus der Studie VENTURE grenzt der pU diese Patientinnen und Patienten auf diejenigen ein, die  $\geq 150$  Eosinophile/ $\mu\text{l}$  bei Studieneinschluss aufwiesen. Für die Vergleichsseite zieht der pU die in den jeweiligen Bewertungsverfahren berücksichtigten Patientenpopulationen heran.

Der pU teilt die identifizierten Studien aufgrund ihres Studiendesigns in Nicht-OCS-Reduktionsstudien und OCS-Reduktionsstudien ein und beschreibt dementsprechend 2 mögliche indirekte Vergleiche. Der jeweilige Studienpool für die indirekten Vergleiche kann Abbildung 1 entnommen werden.

Nicht-OCS-Reduktionsstudien



OCS-Reduktionsstudien

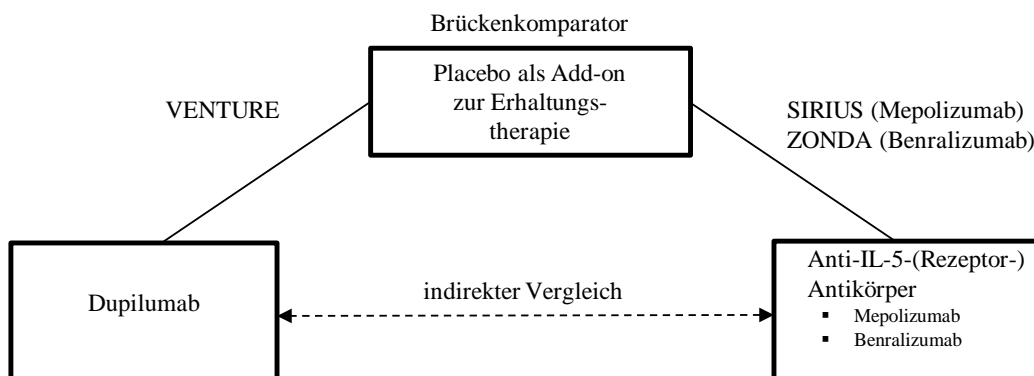


Abbildung 1: Vom pU beschriebene mögliche indirekte Vergleiche zwischen Dupilumab und Mepolizumab, Benralizumab oder Reslizumab für Nicht-OCS-Reduktionsstudien und für OCS-Reduktionsstudien

Der pU führt die identifizierten indirekten Vergleiche aufgrund fehlender Ähnlichkeit der Studien nicht durch. Diese Einschätzung ist sachgerecht. Insbesondere zeigen sich für beide indirekten Vergleiche Unterschiede bei der Krankheitsschwere der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Insgesamt lag bei Patientinnen und Patienten auf der Dupilumab-Seite eine geringere Krankheitsschwere des Asthmas vor:

In den Nicht-OCS-Reduktionsstudien auf der Dupilumab-Seite (DRI12544, QUEST) erlitten Patientinnen und Patienten insgesamt weniger Exazerbationen im Vorjahr und wiesen niedrigere Eosinophilenwerte als in den Studien auf der Vergleichsseite auf. Auch erhielten Patientinnen und Patienten in den Studien mit Dupilumab keine OCS-Erhaltungstherapie, während in den Studien auf der Vergleichsseite ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten dauerhaft mit OCS therapiert wurde (siehe Tabelle 11 in Anhang B). Auch in den

OCS-Reduktionsstudien erlitten Patientinnen und Patienten in der Studie mit Dupilumab (VENTURE) insgesamt weniger Exazerbationen im Vorjahr und wiesen eine deutlich niedrigere OCS-Dosis am Ende der OCS-Reduktionsphase auf (siehe Tabelle 12 in Anhang B). Zusätzlich liegen sowohl bei den Nicht-OCS- als auch bei den OCS-Reduktionsstudien Unterschiede in den Operationalisierungen der Endpunkte und Einschlusskriterien, insbesondere der Exazerbationen, vor.

Zusammenfassend sind die vom pU identifizierten Studien für die Durchführung von indirekten Vergleichen nicht hinreichend ähnlich und daher nicht relevant für die vorliegende Bewertung.

#### **2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 B)**

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen sowohl für Fragestellung 1 als auch für Fragestellung 2 keine geeigneten Daten aus randomisierten Studien vor (siehe Abschnitte 2.4 und 2.5). Die Angaben des pU zu Ergebnissen der von ihm eingeschlossenen Studien werden daher nicht kommentiert.

#### **2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 B)**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dupilumab herangezogen.

#### **2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 B)**

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dupilumab herangezogen.

#### **2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 B)**

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dupilumab herangezogen.

#### **2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 B)**

##### **2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm herangezogenen Studien DRI12544, QUEST und VENTURE. Da die vom pU vorgelegten Daten jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab sowohl für

Fragestellung 1 als auch für Fragestellung 2 nicht relevant sind (siehe Abschnitte 2.4 und 2.5), werden die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise nicht kommentiert.

### **2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet den Zusatznutzen für Dupilumab ausschließlich für die gemeinsame Population der Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren und der Erwachsenen ab. Er berücksichtigt hierbei jeweils die Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten aus den Studien DRI12544 und QUEST, die als Begleitmedikation eine hohe Dosis ICS erhalten haben, sowie die Gesamtpopulation der Studie VENTURE. Bei Vorliegen einer interpretierbaren Metaanalyse der Studien DRI12544 und QUEST zieht der pU diese zur Ableitung des Zusatznutzens statt der Ergebnisse der einzelnen Studien heran. In der Gesamtabwägung leitet der pU für Dupilumab einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Der pU begründet seine Einschätzung durch eine deutliche Überlegenheit von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen wird nicht geteilt, da die vom pU vorgelegten Daten aus den Studien DRI12544, QUEST und VENTURE nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet sind, weder für Fragestellung 1 (siehe Abschnitt 2.4) noch für Fragestellung 2 (siehe Abschnitt 2.5).

Ein Zusatznutzen ist für Dupilumab bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren sowie bei Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung, charakterisiert durch erhöhte eosinophile Granulozyten und / oder erhöhte FeNO-Werte, die bereits hoch dosierte ICS und mindestens 1 weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten, jeweils nicht belegt (siehe Abschnitte 2.4 und 2.5).

### **2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 B)**

#### **2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dupilumab eingesetzt.

### **2.7.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dupilumab herangezogen.

### **2.7.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

### **2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Erkrankung Asthma bronchiale stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation [19]. Demnach ist Dupilumab als Add-on-Erhaltungstherapie angezeigt 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 fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid (FeNO), das trotz hoch dosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU bleiben die Symptome bei einem Teil der Patientinnen und Patienten mit schwerem Asthma durch die Anwendung der zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapieoptionen unkontrolliert. Durch Dupilumab werden die bisherigen Therapiemöglichkeiten durch einen Wirkstoff ergänzt, der den therapeutischen Bedarf der schwer zu behandelnden Patientinnen und Patienten adressiert.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU ermittelt die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in 6 Schritten.

###### **1) Grundgesamtheit: Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren**

Die Grundgesamtheit bilden Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Asthma in Deutschland. Der pU legt die Angaben des Statistischen Bundesamts zur 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland (Variante 3: Moderate Entwicklung bei hohem Wanderungssaldo – G2L2W3) für das Jahr 2019 zugrunde [32] und bestimmt so rund 69,5 Millionen erwachsene Personen sowie insgesamt rund 4,5 Millionen Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren (1,5 Millionen in der Altersgruppe 12 bis 13 Jahre und 3,0 Millionen in der Altersgruppe 14 bis 17 Jahre).

###### **2) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Asthma**

Den Anteil der Erwachsenen mit Asthma entnimmt der pU den Ergebnissen der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1 [33]), in deren Rahmen zwischen 2008 und 2011 mittels eines standardisierten computergestützten ärztlichen Interviews 7988 erwachsene Personen zu verschiedenen ärztlichen Diagnosen befragt wurden. Eine Absicherung der Selbstangaben erfolgte unter anderem über ärztliche Befunde. Die in der Studie ermittelte 12-Monats-Prävalenz des Asthmas lag bei 5,0 %. Diese Angabe bildete in der Berechnung des pU

die untere Grenze einer Spanne. Weiterhin legt der pU eine Auswertung von bundesweiten vertragsärztlichen Abrechnungsdaten der Jahre 2009 bis 2016 des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (ZI) zugrunde [34]. Insgesamt wird hierin für das Jahr 2016 eine Prävalenz des Asthmas von 5,73 % berichtet (5,9 % bei Erwachsenen und 5,1 % bei Kindern und Jugendlichen). Diesen Wert (5,73 %) verwendet der pU zur Berechnung der oberen Grenze einer Spanne und berechnet außerdem aus den Prävalenzangaben der unteren und der oberen Grenze einen mittleren Referenzwert (5,38 %). Insgesamt ergeben sich somit 3 739 100 (3 475 000 bis 4 003 200) Erwachsene mit Asthma in Deutschland.

Den Anteil der Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit Asthma entnimmt der pU den Ergebnissen der 2. Welle der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS [35]). Die KiGGS-Basiserhebung in den Jahren 2003 bis 2006 umfasste Befragungen und Untersuchungen von Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren. In der 2. Nacherhebung (Welle 2) von 2014 bis 2018 wurden über 15 000 Kinder und Jugendliche der ursprünglichen KiGGS-Kohorte durch Interviews befragt und teilweise ärztlich nachuntersucht. In der Altersgruppe der 11- bis 13-Jährigen ergab sich eine Prävalenz von 5,1 % sowie in der Altersgruppe der 14- bis 17-Jährigen eine Prävalenz von 4,2 %. Hieraus berechnet der pU insgesamt 202 500 Jugendliche mit Asthma in der Altersgruppe von 12 bis 17 Jahren. Um der Unsicherheit in diesem Rechenschritt Rechnung zu tragen, nimmt der pU zusätzlich eine Unsicherheitsspanne von  $\pm 10\%$  um diesen Referenzwert an (182 250 bis 222 750 Jugendliche mit Asthma in der betreffenden Altersgruppe).

### **3) Patientinnen und Patienten mit schwerem Asthma**

Die Untergrenze dieses Anteilswertes gewinnt der pU aus einem Qualitätsbericht der Nordrheinischen Gemeinsamen Einrichtung Disease-Management-Programme [36]. Der Bericht fasst die Daten zu den im Jahr 2017 im Rahmen eines Disease-Management-Programms (DMP) in Deutschland betreuten 115 329 Asthmapatientinnen und -patienten zusammen (Teilnahmequote: 26 %, davon 89,9 % Erwachsene 10,1 % Kinder und Jugendliche). Von diesen hatten 3 % der Erwachsenen und 0,5 % der Kinder und Jugendlichen eine Dauertherapie mit oralen Kortikosteroiden (OCS). Der pU geht davon aus, dass die Patientinnen und Patienten in diesen Fällen unter einer schweren Asthmaerkrankung leiden, da eine Dauertherapie mit OCS erst auf der letzten Stufe des medikamentösen Stufenschemas nach Leitlinie zum Tragen kommt [20]. Der pU stellt dar, dass es innerhalb der schweren Asthmapatienten allerdings auch Betroffene gibt, die ein schweres Asthma aufweisen ohne eine Dauertherapie mit OCS zu erhalten. Er zitiert dazu den Schiedsspruch im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens von Mepolizumab, bei welchem von der Schiedsstelle festgestellt wurde, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit schwerem Asthma, die dauerhaft mit OCS behandelt werden, mit 80 % anzunehmen ist, während 20 % der Patientinnen und Patienten mit schwerem Asthma keine OCS-Dauertherapie erhalten [37]. In Ergänzung hierzu zitiert der pU den AMNOG-Report 2018 der Deutschen Angestellten-Krankenkasse (DAK [38]). Hierin wird der Versorgungsanteil der Patientinnen und Patienten mit OCS-Dauertherapie auf 76 % und ohne OCS-Dauertherapie auf 24 % beziffert. Unter der Annahme,

dass 76 % der Patientinnen und Patienten mit schwerem Asthma eine OCS-Dauertherapie erhalten, rechnet der pU die Angaben aus dem Qualitätsbericht der Nordrheinischen Gemeinsamen Einrichtung Disease-Management-Programme hoch und nimmt als jeweilige Untergrenze 3,9 % der Erwachsenen und 0,66 % der Jugendlichen mit schwerem Asthma an. Die Obergrenze entnimmt der pU der internationalen Leitlinie der Europäischen Respiratorischen Gesellschaft (ERS) sowie der American Thoracic Society (ATS) [39]. In der ERS/ATS-Leitlinie findet sich die Angabe ohne Quellenverweis, dass 10 % der Erwachsenen sowie der Kinder und Jugendlichen an schwerem Asthma leiden. Der pU berechnet jeweils aus den herangezogenen Prävalenzangaben für Erwachsene (3,9 % bis 10 %) sowie für Jugendliche (0,66 % bis 10 %) den Mittelwert (Erwachsene: 6,95 %, Jugendliche: 5,33 %) und bestimmt so 259 867 (135 525 bis 400 320) Erwachsene sowie 10 793 (1203 bis 22 275) Jugendliche mit schwerem Asthma.

#### **4) Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Inflammation**

Der pU gibt die wesentlichen Merkmale einer Typ-2-Inflammation nach der Leitlinie der Global Initiative for Asthma (GINA [20]) an. Hiernach ist eine Typ-2-Inflammation gekennzeichnet durch Eosinophile im Blut  $\geq 150 \mu\text{l}$  und / oder einen FeNO-Wert von  $\geq 20$  ppb und / oder Eosinophile im Sputum  $\geq 2$  % und / oder das Asthma ist klinisch allergisch bedingt und / oder es besteht der Bedarf nach einer OCS-Erhaltungstherapie. Den Anteil der Patientinnen und Patienten mit schwerem Asthma und einer Typ-2-Inflammation bestimmt der pU auf Basis der Daten des German Asthma Net e. V. (GAN [40,41]). Das Register „schweres Asthma“ bezieht seine Daten von 72 überwiegend deutschen, aber auch von Zentren anderer europäischer Länder. Derzeit liegen Angaben zu 1056 Patientinnen und Patienten mit schwerem Asthma vor. Von allen 736 Patientinnen und Patienten, für die Informationen hinsichtlich der Eosinophilenzahl im Blut sowie zu den FeNO-Werten vorlagen, wiesen 550 eine Eosinophilenzahl im Blut  $\geq 150 \mu\text{l}$  und / oder einen FeNO-Wert von  $\geq 25$  ppb auf. Entsprechend ergibt sich ein Anteil der Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Inflammation von 74,7 %, dies entspricht 194 121 (101 237 bis 299 039) Erwachsenen und 8063 (899 bis 16 639) Jugendlichen.

#### **5) Schweres unkontrolliertes Asthma**

Angaben zu dem Anteil der Patientinnen und Patienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma entnimmt der pU zum einen der Studie von von Bülow et al. [42]. Hierbei handelt es sich um eine Routinedatenanalyse von nationsweiten Verordnungsdaten aus Dänemark. Der pU wählt als Kriterium für ein unkontrolliertes Asthma, dass in der Beobachtungsperiode von 1 Jahr mindestens 1 Verordnung von Prednisolon und / oder der Besuch einer Notfallaufnahme und / oder ein Krankenhausaufenthalt erfolgt sein muss. Hierfür gibt die Studie einen Anteil von 19,6 % der Patientinnen und Patienten an und der pU berechnet entsprechend 38 048 (19 842 bis 58 612) Erwachsene und 1580 (176 bis 3261) Jugendliche mit schwerem unkontrolliertem Asthma.



## **6) Anteil der Patientinnen und Patienten in der GKV**

Der pU nimmt für Erwachsene einen Anteil von 87,48 % an [32,43] und für Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren einen Anteil von 89,24 % [32,44] und berechnet so einen Umfang der GKV-Zielpopulation von 17 408 bis 51 421 Erwachsenen (Mittelwert: 33 380) und 157 bis 2910 Jugendlichen (Mittelwert: 1410).

Insgesamt berechnet der pU somit einen Gesamtumfang der GKV-Zielpopulation von 17 565 bis 54 331 (Mittelwert: 34 790) Patientinnen und Patienten im Alter ab 12 Jahren.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist nachvollziehbar und plausibel. Die ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung, ist in einigen Teilschritten allerdings mit Unsicherheit behaftet. Dies wird im Folgenden näher ausgeführt:

#### ***Schritt 1 und 2: Patientinnen und Patienten mit Asthma***

Die im 1. und 2. Schritt berechnete Anzahl der Erwachsenen sowie der Jugendlichen mit Asthma liegt in einer plausiblen Größenordnung. Bei der Bestimmung der Anzahl der Erwachsenen mit Asthma führt der pU 2 Studien an: die Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland DEGS1 [33] und eine Auswertung des ZI [34], deren Ergebnisse in ähnlicher Größenordnung liegen. In der berücksichtigten DEGS1-Studie [33] wurde die Selbstauskunft befragter Personen zusätzlich ärztlich abgesichert bzw. validiert. Bei der Bestimmung der Anzahl der Jugendlichen mit Asthma führt der pU die KiGGS-Studie (2. Welle [35]) an. Die ärztliche Absicherung bzw. Validierung erfolgte hier nur zum Teil. Da vom pU keine weitere Studie identifiziert werden konnte, die zur Absicherung der Angaben der KiGGS-Studie herangezogen werden kann, ergibt sich in diesem Schritt Unsicherheit, die der pU durch eine Unsicherheitspanne um den Referenzwert berücksichtigt.

#### ***Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit schwerem Asthma***

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit schwerem Asthma hängt von der zugrunde gelegten Operationalisierung ab und ist mit Unsicherheit versehen. Den Ausgangswert der Untergrenze dieses Anteilswertes (3,0 %) gewinnt der pU aus dem Qualitätsbericht der Nordrheinischen Gemeinsamen Einrichtung Disease-Management-Programme [36], in dem die Daten der im Rahmen eines DMP in Deutschland betreuten Asthmapatientinnen und -patienten zusammenfassend dargestellt werden. Bei der Übertragung der auf Basis dieses Qualitätsberichts bestimmten Anteilswerte auf alle Asthmatiker in Deutschland ergibt sich Unsicherheit, da die Teilnahmequote an einem entsprechenden DMP dem Bericht zufolge nur bei 26 % lag. Darüber hinaus wählte der pU bei der Bestimmung der Untergrenze als Operationalisierung eines schweren Asthmas eine Dauertherapie mit OCS. Das Anwendungsgebiet in der Fachinformation von Dupilumab [19] fordert aber lediglich eine Therapie mit hoch dosierten ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel. Der pU berücksichtigt diesen Aspekt, indem er basierend auf dem AMNOG-Report 2018 der DAK [38] zusätzliche 24 % der Patientinnen und Patienten mit schwerem

Asthma ohne OCS-Dauertherapie berücksichtigt (insgesamt 3,9 %). Insgesamt ergibt sich aber größere Unsicherheit in diesem Berechnungsschritt aufgrund der Abweichung der Operationalisierung des pU von der Fachinformation.

Bei den Jugendlichen mit schwerem Asthma ergibt sich in diesem Berechnungsschritt eine noch stärkere Unsicherheit, da, wie auch der pU darstellt, die Verordnung von OCS bei Kindern und Jugendlichen noch zurückhaltender als bei Erwachsenen erfolgt. Der Anteil der Jugendlichen mit schwerem Asthma könnte deshalb insgesamt höher liegen.

Da der pU aber insgesamt mit einer Obergrenze von 10 % basierend auf den Angaben in der ERS/ATS-Leitlinie [39] die Unsicherheit ausreichend berücksichtigt, liegt die vom pU angenommene Spanne der Anteilswerte insgesamt in einer plausiblen Größenordnung.

#### ***Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit Typ-2-Inflammation***

Auch in diesem Schritt hängt der ermittelte Anteilswert von der zugrunde gelegten Operationalisierung des pU ab. Bei der Anteilsermittlung anhand der Auswertung der Registerdaten des GAN [40,41] orientiert sich die Operationalisierung des pU an der Formulierung in der Fachinformation von Dupilumab [19]: Hierin werden eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und / oder erhöhtes FeNO genannt. Der pU operationalisiert dies durch eine Eosinophilenzahl im Blut  $\geq 150 \mu\text{l}$  sowie einen FeNO-Wert von  $\geq 25 \text{ ppb}$  [19]. In der Leitlinie der GINA [20] werden allerdings neben diesen beiden Kriterien noch weitere Merkmale einer Typ-2-Inflammation beschrieben (Eosinophile im Sputum  $\geq 2 \%$  und / oder das Asthma ist klinisch allergisch bedingt und / oder es besteht der Bedarf nach einer OCS-Erhaltungstherapie). Der Grenzwert für den FeNO ist darin mit  $\geq 20 \text{ ppb}$  angegeben.

#### ***Schritt 5: schweres unkontrolliertes Asthma***

Basis für die Ermittlung des Anteils der Patienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma ist die Studie von von Bülow et al. [42]. Darin wurde der Anteil der Patientinnen und Patienten, die innerhalb eines Jahres mindestens 1 Exazerbation hatten, operationalisiert durch die (einmalige) Verschreibung von Prednisolon oder der Besuch einer Notaufnahme bzw. einen Krankenhausaufenthalt im Laufe eines Jahres. Der anhand dieser Studie ermittelte Anteilswert ist mit Unsicherheit behaftet, da 1. die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext unsicher ist und sich 2. auch hier bei einer anderen Operationalisierung abweichende Anteilswerte ergeben können. Des Weiteren ergibt sich hier eine gewisse Überschneidung in den Operationalisierungen zwischen Schritt 3 und 5, da Prednisolon ein typischer Wirkstoff von OCS ist. Dies führt ebenfalls zu Unsicherheit.

#### ***Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten***

Der pU stellt dar, dass sich die Prävalenz des Asthmas auf einem gleichbleibenden Level befindet. Er begründet dies nachvollziehbar anhand der 12-Monats-Prävalenzen, die in den Studien „Gesundheit in Deutschland aktuell (GEDA) für die Jahre 2009 [45], 2010 [46], 2012 [47] und 2014/2015 [48] berichtet wurden. Für die Kinder und Jugendlichen mit Asthma begründet der pU die Annahme eines konstanten Levels der 12-Monats-Prävalenzen

nachvollziehbar anhand der Ergebnisse der KiGGS-Studien aus den Jahren 2006 [49], 2009 bis 2012 [50] und 2014 bis 2017 [35].

### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.6 zu entnehmen.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für die Behandlung (Add-on-Therapie) des unzureichend kontrollierten schweren Asthmas mit Typ-2-Entzündung, charakterisiert durch erhöhte eosinophile Granulozyten und / oder erhöhte FeNo-Werte, die bereits hoch dosierte ICS und mindestens ein weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten, folgende zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt:

Für Erwachsene sowie für Jugendliche ab 12 Jahren: Eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von:

- hoch dosiertes ICS und lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum (LABA) und lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist (LAMA) oder
- hoch dosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind.

Sowie zusätzlich für Erwachsene: Eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von:

- hoch dosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab oder Reslizumab oder Benralizumab, sofern die für die Anwendung der jeweiligen Antikörper notwendigen Kriterien erfüllt sind.

Der pU stellt neben den Jahrestherapiekosten für Dupilumab die Jahrestherapiekosten für folgende Wirkstoffe dar:

- ICS: Beclometason, Budesonid, Ciclesonid, Fluticason, Mometason
- LABA: Formoterol, Salmeterol, Bambuterol, Clenbuterol
- Fixkombinationen aus ICS plus LABA: Beclometason/Formoterol, Budesonid/Formoterol, Fluticason/Formoterol, Fluticason/Salmeterol, Fluticason/Vilanterol
- LAMA: Tiotropium
- monoklonale Antikörper: Omalizumab, Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab

Bei den OCS Prednison und Prednisolon geht der pU von einer patientenindividuellen Verabreichung aus und gibt keine Jahrestherapiekosten an.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar, plausibel und entsprechen den Fachinformationen [19,24-26,51-69].

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind überwiegend nachvollziehbar, plausibel und entsprechen der jeweiligen Fachinformation [19,24-26,51-60,62-69].

Bei den ICS Beclometason [69], Budesonid [53], Fluticason [55], Ciclesonid [54] und Mometason [52] geht der pU entsprechend der Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie von einer hoch dosierten Behandlung aus. Dabei berücksichtigt der pU bei der Berechnung der oberen Grenze der Dosierungsspanne bei Erwachsenen sowie bei Kindern und Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren die Empfehlungen für hohe Dosierungen nach GINA [20] sowie die Empfehlungen der Nationalen VersorgungsLeitlinie Asthma (NVL, 3. Auflage [3]). Wie der pU korrekt darstellt, empfiehlt die NVL bei Beclometason und Budesonid einen hoch dosierten Einsatz dieser Wirkstoffe bei Kindern und Jugendlichen nicht. Der pU legt hier die Empfehlungen für hohe Dosierungen nach GINA zugrunde. Bei Fluticason [55], Ciclesonid [54] und Mometason entnimmt der pU die minimale und maximale Dosierung der jeweiligen Fachinformation [52]. Dabei setzt der pU bei Fluticason eine Erhaltungsdosis von maximal 1,0 mg an, bei Ciclesonid ebenfalls die übliche Erhaltungsdosis von maximal 160 µg und bei Mometason eine maximale Erhaltungsdosis von 800 µg.

Bei Budesonid/Formoterol berücksichtigt der pU nicht die laut Fachinformation für manche erwachsenen Patientinnen und Patienten auch mögliche höhere Dosierung von 2 Inhalationen 2-mal täglich [61].

Für die OCS Prednison [65] und Prednisolon [66] geht der pU von einem patientenindividuell unterschiedlichen Verbrauch aus.

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Dupilumab sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.08.2019 wieder.

Die Kostenberechnungen von Dupilumab, Ciclesonid, Mometason, Bambuterol, Clenbuterol, Fluticason/Formoterol, Prednisolon, Tiotropium, Omalizumab, Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab sind korrekt.

Bei der Kostenberechnung der ICS Beclometason, Budesonid und Fluticason, den LABA Formoterol und Salmeterol, den Fixkombinationen aus ICS plus LABA

Beclometason/Formoterol, Budesonid/Formoterol, Salmeterol/Fluticason und Fluticason/Vilanterol sowie des OCS Prednison wurde der Rabatt gemäß § 130a SGB V nicht korrekt berücksichtigt.

Darüber hinaus ist bei Budesonid mit dem angesetzten Datenstand der Lauer-Taxe eine wirtschaftlichere Alternative verfügbar.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU gibt korrekt an, dass gemäß der Fachinformationen [19,24-26,51-69] bei keinem der dargestellten Wirkstoffe zusätzliche GKV-Leistungen notwendig sind.

Der pU vernachlässigt bei Mepolizumab und Reslizumab die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten beinhalten nur die Arzneimittelkosten.

Die Jahrestherapiekosten von Dupilumab sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien Ciclesonid, Mometason, Bambuterol, Clenbuterol, Fluticason/Formoterol, Tiotropium, Omalizumab und Benralizumab sind plausibel.

Eine Überschätzung der Jahrestherapiekosten erfolgte bei den ICS Beclometason und Budesonid, dem LABA Formoterol, und den Fixkombinationen aus ICS plus LABA Beclometason/Formoterol, Salmeterol/Fluticason und Fluticason/Vilanterol.

Eine Unterschätzung der Jahrestherapiekosten liegt bei dem LABA Salmeterol vor sowie bei Mepolizumab und Reslizumab vor.

Bei Fluticason liegt in der Untergrenze bei der Anwendung bei Erwachsenen eine Überschätzung und bei der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren eine Unterschätzung vor. Die jeweilige Obergrenze ist in der Größenordnung plausibel.

Bei der Fixkombination aus ICS plus LABA Budesonid/Formoterol ist die Obergrenze aufgrund der möglichen höheren Dosierung laut Fachinformation [61] unterschätzt und die Untergrenze überschätzt.

Für die OCS Prednison und Prednisolon macht der pU aufgrund des patientenindividuell unterschiedlichen Verbrauchs keine Angaben zu den Jahrestherapiekosten.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 8.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU stellt dar, dass die Zielpopulation das maximale Marktpotenzial im Rahmen der GKV darstellt, der Versorgungsanteil für Dupilumab für das Anwendungsgebiet Asthma aber

geringer ist, da einige der Patientinnen und Patienten bereits eine Dupilumab-Therapie aufgrund einer atopischen Dermatitis-Erkrankung erhalten und Therapieabbrüche erfolgen können.

### **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Die vom pU ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung, ist in einigen Teilschritten allerdings mit Unsicherheit behaftet.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten beinhalten nur die Arzneimittelkosten. Die Jahrestherapiekosten von Dupilumab sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien Ciclesonid, Mometason, Bambuterol, Clenbuterol, Fluticason/Formoterol, Tiotropium, Omalizumab und Benralizumab sind plausibel. Eine Überschätzung der Jahrestherapiekosten erfolgte bei den ICS Beclometason und Budesonid, dem LABA Formoterol, und den Fixkombinationen aus ICS plus LABA Beclometason/Formoterol, Salmeterol/Fluticason und Fluticason/Vilanterol. Eine Unterschätzung der Jahrestherapiekosten liegt bei dem LABA Salmeterol sowie bei Mepolizumab und Reslizumab vor. Bei Fluticason liegt in der Untergrenze bei der Anwendung bei Erwachsenen eine Überschätzung und bei der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren eine Unterschätzung vor. Die jeweilige Obergrenze ist in der Größenordnung plausibel. Bei der Fixkombination aus ICS plus LABA Budesonid/Formoterol ist die Obergrenze unterschätzt und die Untergrenze überschätzt. Für die OCS Prednison und Prednisolon macht der pU aufgrund des patientenindividuell unterschiedlichen Verbrauchs keine Angaben zu den Jahrestherapiekosten.

## **4 Zusammenfassung der Dossierbewertung**

### **4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete**

Dupilumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Dupilumab 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, das trotz hoch dosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.

### **4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung <sup>b</sup> , die bereits hoch dosierte ICS und mindestens 1 weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten <sup>c</sup>	eine patientenindividuelle Therapieeskalation <sup>d</sup> unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ hoch dosiertes ICS und LABA und LAMA oder</li> <li>▪ hoch dosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab<sup>e</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung <sup>b</sup> , die bereits hoch dosierte ICS und mindestens 1 weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten <sup>c</sup>	eine patientenindividuelle Therapieeskalation <sup>d</sup> unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Pathogenese des Asthmas unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ hoch dosiertes ICS und LABA und LAMA oder</li> <li>▪ hoch dosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab<sup>e</sup> oder</li> <li>▪ hoch dosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab<sup>e</sup> oder Reslizumab<sup>e</sup> oder Benralizumab<sup>e</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b: charakterisiert durch erhöhte eosinophile Granulozyten und / oder erhöhte fraktionierte exhalierte Stickstoffmonoxid[FeNO]-Werte  
c: Die Therapie mit Dupilumab ist nur zusätzlich zu hoch dosierten ICS und mindestens 1 weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie indiziert.  
d: Gemäß G-BA ist das medikamentöse Stufenschema der NVL Asthma 2018 [3] zu berücksichtigen. Dabei wird davon ausgegangen, dass im Anwendungsgebiet von Dupilumab die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 in den Stufen 5 bis 6 des medikamentösen Stufenschemas für Kinder und Jugendliche und die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 in den Stufen 4 bis 5 des medikamentösen Stufenschemas für Erwachsene abgebildet werden. Vom Anwendungsgebiet umfasst sind auch Patientinnen und Patienten, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden Therapie infrage kommt.  
e: sofern die für die Anwendung notwendigen Kriterien erfüllt sind  
FeNO: fraktioniertes exhaliertes Stickstoffmonoxid; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.



### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Dupilumab	Erwachsene und Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung <sup>b</sup> , die bereits hoch dosierte inhalative Kortikosteroide (ICS) und mindestens 1 weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten <sup>c</sup>	17 565 bis 54 331	Die vom pU ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung, ist in einigen Teilschritten allerdings mit Unsicherheit behaftet.
	Erwachsene	17 408 bis 51 421	
	Jugendliche von 12 bis 17 Jahren	157 bis 2910	
<p>a: Angabe des pU  b: charakterisiert durch erhöhte eosinophile Granulozyten und / oder erhöhte fraktionierte exhalierte Stickstoffmonoxid [FeNO]-Werte  c: Die Therapie mit Dupilumab ist nur zusätzlich zu hoch dosierten ICS und mindestens 1 weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie indiziert.  GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICS: inhalative Kortikosteroide; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patientin beziehungsweise Patient in € <sup>a, b</sup>	Kommentar	
Dupilumab (+ Erhaltungstherapie <sup>c</sup> )	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2- Entzündung <sup>d</sup> , die bereits hoch dosierte inhalative Kortikosteroide (ICS) und mindestens 1 weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten <sup>c</sup>	18 985,07 (+ Kosten für die Erhaltungstherapie <sup>c</sup> )	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.	
patientenindividuelle Therapieeskalation <sup>e</sup> der Erhaltungstherapie <sup>c</sup> mit folgenden Wirkstoffen:	Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2- Entzündung <sup>d</sup> , die bereits hoch dosierte inhalative Kortikosteroide (ICS) und mindestens 1 weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten <sup>c</sup>		Der pU geht von einer hoch dosierten ICS-Therapie aus. Die Jahrestherapiekosten von Ciclesonid und Mometason sind plausibel. Eine Überschätzung der Jahrestherapiekosten erfolgte bei Beclometason und Budesonid. Bei Fluticason liegt in der Untergrenze eine Unterschätzung vor, die Obergrenze ist in der Größenordnung plausibel.	
ICS				
Beclometason		132,20–264,41		
Budesonid		162,17		
Fluticason		119,90–238,22		
Ciclesonid		95,45		
Mometason		297,60		
LABA				Die Jahrestherapiekosten von Bambuterol und Clenbuterol sind plausibel. Eine Überschätzung der Jahrestherapiekosten erfolgte bei Formoterol. Bei Salmeterol liegt eine Unterschätzung der Jahrestherapiekosten vor.
Formoterol		332,15–664,30		
Salmeterol		342,49		
Bambuterol		213,42–426,83		
Clenbuterol		122,68–245,35		

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patientin beziehungsweise Patient in € <sup>a, b</sup>	Kommentar	
Fixkombinationen aus ICS plus LABA	Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung <sup>d</sup> , die bereits hoch dosierte inhalative Kortikosteroide (ICS) und mindestens 1 weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten <sup>e</sup>		Der pU geht von einer hoch dosierten ICS-Therapie aus. Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Fluticason/Formoterol sind plausibel. Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten von Salmeterol/Fluticason und Fluticason/Vilanterol sind überschätzt.	
Budesonid/Formoterol		594,34		
Fluticason/Formoterol		425,18		
Salmeterol/Fluticason		534,60		
Fluticason/Vilanterol		548,80	Bei Budesonid/Formoterol vernachlässigt der pU in der Obergrenze eine mögliche höhere Dosierung laut Fachinformation [61]. Die Untergrenze wurde überschätzt.	
OCS				
Prednison		patientenindividuell unterschiedlich		
Prednisolon		patientenindividuell unterschiedlich		
LAMA				
Tiotropium		682,02	Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten von Tiotropium sind plausibel.	
Monoklonale Antikörper				
Omalizumab <sup>f</sup>	6040,14–48 321,10	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Omalizumab sind plausibel.		

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in € <sup>a, b</sup>	Kommentar
patientenindividuelle Therapieeskalation <sup>c</sup> der Erhaltungstherapie <sup>c</sup> mit folgenden Wirkstoffen:	Erwachsene mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung <sup>d</sup> , die bereits hoch dosierte inhalative Kortikosteroide (ICS) und mindestens 1 weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten <sup>c</sup>		Der pU geht von einer hoch dosierten ICS-Therapie aus. Die Jahrestherapiekosten von Ciclesonid und Mometason sind plausibel. Eine Überschätzung der Jahrestherapiekosten erfolgte bei Beclometason und Budesonid. Bei Fluticason liegt in der Untergrenze eine Überschätzung vor. Die Obergrenze ist in der Größenordnung plausibel.
ICS			
Beclometason		132,20–264,41	
Budesonid		162,17	
Fluticason		227,71–238,22	
Ciclesonid		95,45	Die Jahrestherapiekosten von Bambuterol und Clenbuterol sind plausibel. Eine Überschätzung der Jahrestherapiekosten erfolgte bei Formoterol. Bei Salmeterol liegt eine Unterschätzung der Jahrestherapiekosten vor.
Mometason		297,60	
LABA			
Formoterol		332,15–664,30	
Salmeterol		342,49–684,98	
Bambuterol		213,42–426,83	Der pU geht von einer hoch dosierten ICS-Therapie aus. Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Fluticason/Formoterol sind plausibel. Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten von Beclometason/Formoterol, Salmeterol/Fluticason und Fluticason/Vilanterol sind überschätzt. Bei Budesonid/Formoterol vernachlässigt der pU in der Obergrenze eine mögliche höhere Dosierung laut Fachinformation [61]. Die Untergrenze wurde überschätzt.
Clenbuterol		122,68–245,35	
Fixkombinationen aus ICS plus LABA			
Beclometason/Formoterol		1367,59	
Budesonid/Formoterol		594,34	
Fluticason/Formoterol		736,25	
Salmeterol/Fluticason		534,60	
Fluticason/Vilanterol		548,80	

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in € <sup>a, b</sup>	Kommentar
OCS	Erwachsene mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung <sup>d</sup> , die bereits hoch dosierte inhalative Kortikosteroide (ICS) und mindestens 1 weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten <sup>c</sup>		
Prednison		patientenindividuell unterschiedlich	
Prednisolon		patientenindividuell unterschiedlich	
LAMA			Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten von Tiotropium sind plausibel.
Tiotropium		682,02	
Monoklonale Antikörper			Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Omalizumab und Benralizumab sind plausibel. Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Mepolizumab und Reslizumab sind unterschätzt, da der pU die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe vernachlässigt.
Omalizumab <sup>f</sup>	6040,14–48 321,10		
Mepolizumab <sup>f</sup>	16 257,32		
Reslizumab <sup>f</sup>	16 339,64		
Benralizumab <sup>f</sup>		15 980,90	

a: Angaben des pU  
b: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten.  
c: Die Erhaltungstherapie besteht aus hoch dosierten ICS und mindestens 1 weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie  
d: charakterisiert durch erhöhte eosinophile Granulozyten und / oder erhöhte fraktionierte exhalierete Stickstoffmonoxid [FeNO]-Werte  
e: Gemäß G-BA ist das medikamentöse Stufenschema der NVL Asthma 2018 [3] zu berücksichtigen. Dabei wird davon ausgegangen, dass im Anwendungsgebiet von Dupilumab die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 in den Stufen 5 bis 6 des medikamentösen Stufenschemas für Kinder und Jugendliche und die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 in den Stufen 4 bis 5 des medikamentösen Stufenschemas für Erwachsene abgebildet werden. Vom Anwendungsgebiet umfasst sind auch Patientinnen und Patienten, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden Therapie infrage kommt.  
f: sofern die für die Anwendung notwendigen Kriterien erfüllt sind  
FeNO: fraktionierte exhalierete Stickstoffmonoxid; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie; OCS: orales Kortikosteroid; pU: pharmazeutischer Unternehmer

#### **4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„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.*

*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.“*



## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma: Langfassung [online]. 2018 [Zugriff: 23.10.2019]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/asthma/asthma-3aufl-vers1-lang.pdf>.
4. Sanofi. An evaluation of dupilumab in patients with moderate to severe uncontrolled asthma [online]. In: ClinicalTrials.gov. 26.06.2017. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854047>.
5. Sanofi-aventis Recherche et Développement. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate dupilumab in patients with moderate to severe uncontrolled asthma [online]. In: EU Clinical Trials Register. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-000856-16](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000856-16).
6. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting beta2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 2016; 388(10039): 31-44.
7. Sanofi. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate dupilumab in patients with moderate to severe uncontrolled asthma: study DRI12544; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
8. Sanofi. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate dupilumab in patients with moderate to severe uncontrolled asthma: study DRI12544; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.
9. Sanofi. Evaluation of dupilumab in patients with persistent asthma (liberty asthma quest) [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.10.2018. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02414854>.

10. Sanofi-aventis Recherche & Développement. A randomized, double blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with persistent asthma [online]. In: EU Clinical Trials Register. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-004940-36](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004940-36).
11. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018; 378(26): 2486-2496.
12. Sanofi. A randomized, double blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with persistent asthma: study EFC13579; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
13. Sanofi. A randomized, double blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with persistent asthma: study EFC13579; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.
14. Sanofi. Evaluation of dupilumab in patients with severe steroid dependent asthma (venture) [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.10.2018. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528214>.
15. Sanofi-aventis Recherche et Developpement. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with severe steroid dependent asthma [online]. In: EU Clinical Trials Register. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-001573-40](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001573-40).
16. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018; 378(26): 2475-2485.
17. Sanofi. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with severe steroid dependent asthma: study EFC13691; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
18. Sanofi. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with severe steroid dependent asthma: study EFC13691; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.
19. Sanofi Genzyme. Dupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 08.2019 [Zugriff: 10.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
20. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (2019 update) [online]. 2019 [Zugriff: 23.10.2019]. URL: <https://ginasthma.org/reports/>.

21. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Deutsche Atemwegsliga. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma: AWMF-Registernummer 020-009 [online]. 12.09.2017 [Zugriff: 23.10.2019]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-009l\\_S2k\\_Asthma\\_Diagnostik\\_Therapie\\_2017-11\\_1.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-009l_S2k_Asthma_Diagnostik_Therapie_2017-11_1.pdf).
22. Novartis Pharma. Xolair 150 mg Injektionslösung: Fachinformation [online]. 06.2019 [Zugriff: 09.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung; Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln [online]. 21.12.2016 [Zugriff: 09.11.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-436/AM-RL-IV-Therapiehinweise\\_2016-12-21.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-436/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2016-12-21.pdf).
24. Novartis Europharm. Xolair 150 mg Injektionslösung. 01.2019.
25. GlaxoSmithKline. Nucala 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 08.2019 [Zugriff: 09.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
26. Teva. CINQAERO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 09.2018 [Zugriff: 09.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
27. AstraZeneca. Fasenra 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fasenra 30 mg Injektionslösung in einem Fertigen: Fachinformation [online]. 06.2019 [Zugriff: 09.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
28. GlaxoSmithKline. Mepolizumab (Nucala): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A [online]. [Zugriff: 22.12.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1331/2016-01-28\\_Modul4A\\_Mepolizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1331/2016-01-28_Modul4A_Mepolizumab.pdf).
29. Teva. Reslizumab (CINQAERO): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A [online]. [Zugriff: 22.12.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1777/2017-01-15\\_Modul4A\\_Reslizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1777/2017-01-15_Modul4A_Reslizumab.pdf).
30. AstraZeneca. Benralizumab (Fasenra): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A [online]. [Zugriff: 03.07.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2307/2018-02-14\\_Modul4A\\_Benralizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2307/2018-02-14_Modul4A_Benralizumab.pdf).
31. GlaxoSmithKline. Mepolizumab (Nucala): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; schweres refraktäres eosinophiles Asthma; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 21.09.2018 [Zugriff: 15.10.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2581/2018-09-21\\_Modul4A\\_Mepolizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2581/2018-09-21_Modul4A_Mepolizumab.pdf).
32. Statistisches Bundesamt. 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland; Variante 3: moderate Entwicklung bei hohem Wanderungssaldo (G2L2W3) [online]. [Zugriff: 11.07.2019]. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/>.

33. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013; 56(5-6): 698-706.
34. Akmatov MK, Holstiege J, Steffen A, Bätzing J. Diagnoseprävalenz und -inzidenz von Asthma bronchiale: Ergebnisse einer Studie mit Versorgungsdaten aller gesetzlich Versicherten in Deutschland (2009-2016); Versorgungsatlas-Bericht Nr. 18/08 [online]. URL: <https://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=92>.
35. Thamm R, Poethko-Müller C, Hüther A, Thamm M. Allergische Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. Journal of Health Monitoring 2018; 3(3).
36. Groos S, Kretschmann J, Macare C, Weber A, Hagen B. Qualitätsbericht 2017; Disease-Management-Programme in Nordrhein; Herausgeber: Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme GbR [online]. [Zugriff: 09.07.2019]. URL: [https://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe\\_dmp17.pdf](https://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp17.pdf).
37. Schiedsstelle. Schiedsspruch nach §130b Abs. 5 SGB V: Verfahren 130b-SSt. 2-17 (Mepolizumab). 2017.
38. Greiner W, Witte J. AMNOG-Report 2018: Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland. Bielefeld: Medhochzwei Verlag; 2018. (Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung; Band 22).
39. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J 2014; 43(2): 343-373.
40. German Asthma Net. Datenauswertung aus dem "Schweren Asthma Register" des GAN e.V. bezüglich Patienten mit bestimmten Eosinophilenzahlen im Blut UND/ODER FeNO-Werten. 2019.
41. German Asthma Net. Anteil der Patienten mit Typ-2 Phänotyp im GAN-Register. 2019.
42. Von Bülow A, Kriegbaum M, Backer V, Porsbjerg C. The prevalence of severe asthma and low asthma control among Danish adults. J Allergy Clin Immunol Pract 2014; 2(6): 759-767.
43. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Kennzahlen und Faustformeln [online]. 07.2019 [Zugriff: 19.08.2019]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2019Bund\\_Juli\\_2019.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf).
44. Bundesversicherungsamt. GKV-Altersausgabeprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen, 1996-2017 [online]. 07.11.2018 [Zugriff: 19.08.2019]. URL: <https://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen.html>.

45. Robert Koch-Institut. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2009". Berlin: RKI; 2011. URL: [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDo wnloadsB/GEDA09.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDo wnloadsB/GEDA09.pdf?__blob=publicationFile).
46. Robert Koch-Institut. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2010". Berlin: RKI; 2012. URL: [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDo wnloadsB/GEDA2010.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDo wnloadsB/GEDA2010.pdf?__blob=publicationFile).
47. Robert Koch-Institut. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2012". 2014.
48. Steppuhn H, Kuhnert R, Scheidt-Nave C. 12-Monats-Prävalenz von Asthma bronchiale bei Erwachsenen in Deutschland. Journal of Health Monitoring 2017; 2(3): 36-45.
49. Schlaud M, Atzpodien K, Thierfelder W. Allergische Erkrankungen: Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2007; 50(5-6): 701-710.
50. Schmitz R, Thamm M, Ellert U, Kalcklösch M, Schlaud M. Verbreitung häufiger Allergien bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2014; 57(7): 771-778.
51. Sanofi-Aventis Groupe. Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. 08.2019.
52. MSD Sharp Dohme. ASMANEX Twisthaler. 11.2017.
53. Orion Pharma. Budesonid Easyhaler. 03.2017.
54. AstraZeneca. Alvesco 80 Mikrogramm und 160 Mikrogramm Druckgasinhalation; Lösung. 07.2017.
55. GlaxoSmithKline. Flutide Diskus. 07.2017.
56. Meda Pharma. Formatrix 6/12 Mikrogramm Novolizer. 07.2017.
57. GlaxoSmithKline. Serevent Dosier-Aerosol. 05.2018.
58. Astra Zeneca. Bambec. 05.2016.
59. Boehringer Ingelheim Pharma. Spiropent 0,02 mg Tabletten; Fachinformation; Stand: März 2014 [online]. [Zugriff: 09.11.2017]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de>.
60. Chiesi. KANTOS NEXThaler 200 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Inhalation Pulver zur Inhalation. 03.2017.
61. Orion Pharma. Bufori Easyhaler 320 Mikrogramm/9 Mikrogramm pro Inhalation Pulver zur Inhalation. 12.2017.
62. Mundipharma. Flutiform 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm pro Sprühstoß Druckgasinhalation Suspension. 10.2018.

63. GlaxoSmithKline. Viani Diskus. 03.2018.
64. Glaxo Group. Relvar Ellipta 184 Mikrogramm/22 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation. 12.2018.
65. Acis Arzneimittel. Prednison acis. 08.2017.
66. Merck Serono. Decortin H Tabletten. 09.2017.
67. Boehringer Ingelheim International. Spiriva Respimat. 05.2018.
68. Astra Zeneca. Fasentra 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. 05.2019.
69. Teva. Ventolair 250 µg Dosieraerosol. 05.2017.
70. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention: update2009 [online]. 2009 [Zugriff: 29.10.2019]. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2009-GINA.pdf>.
71. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention: revised 2014 [online]. 2014 [Zugriff: 04.11.2019]. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2014-GINA.pdf>.
72. Sanofi-Aventis Dupilumab (Dupixent): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 B; Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2- Inflammation; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/487/#dossier>].

**Anhang A – Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien DRI12544, QUEST und VENTURE**

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
DRI12544	RCT, doppel- blind, parallel	Erwachsene ( $\geq 18$ Jahre) mit unkontrolliertem mittelschweren bis schweren Asthma <sup>b</sup> seit $\geq 12$ Monaten mit <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie mit mittel oder hoch dosierten ICS/LABA in stabiler Dosierung seit <math>\geq 1</math> Monat vor Visite 1</li> <li>▪ FEV1: 40–80 % des normalen FEV1-Sollwertes zu Visite 1 und 2</li> <li>▪ ACQ-5-Wert <math>\geq 1,5</math> zu Visite 1 und 2</li> <li>▪ Verschlechterung des Asthmas innerhalb des letzten Jahres mit notwendiger Behandlung mit <math>\geq 1</math> systemischen Steroidgabe oder Hospitalisierung oder Notfallaufnahme</li> </ul>	Interventionsarm 1: Dupilumab 600 mg an Tag 1, danach Q2W 300 mg (N = 157) <sup>c</sup>  Interventionsarm 2: Dupilumab 400 mg an Tag 1, danach Q2W 200 mg (N = 150)  Interventionsarm 3: Dupilumab 600 mg an Tag 1, danach Q4W 300 mg <sup>d</sup> (N = 157) <sup>c</sup>  Interventionsarm 4: Dupilumab 400 mg an Tag 1, danach Q4W 200 mg <sup>d</sup> (N = 154) <sup>c</sup>  Kontrollarm: Placebo Q2W (N = 158)  davon vom pU herangezogene Teilpopulationen <sup>e</sup> :  Dupilumab 400 mg an Tag 1, danach Q2W 200 mg (n = 75)  Placebo Q2W (n = 77)	Screening: 14–21 Tage  Behandlung: 24 Wochen  Beobachtung: 40 Wochen ab Randomisie- rung	174 Zentren in Argentinien, Australien, Chile, Frankreich, Italien, Japan, Mexiko, Polen, Russland, Spanien, Südafrika, Südkorea, Türkei, Ukraine, USA  06/2013–04/2015	primär: Veränderung des FEV1 zu Woche 12 sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
QUEST	RCT, doppel- blind, parallel	Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre) mit unkontrolliertem mittelschweren bis schweren Asthma <sup>f</sup> seit ≥ 12 Monaten mit <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie mit mittel oder hoch dosierten ICS und 1–2 weiteren Kontrollern seit ≥ 3 Monaten und seit ≥ 1 Monat in stabiler Dosierung vor Visite 1</li> <li>▪ FEV1 (Pre-Bronchodilatator) zu Visite 1 und 2: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Alter ≥ 18 Jahre: ≤ 80 % des normalen FEV1-Sollwertes</li> <li>▫ Alter ≥ 12 und &lt; 18 Jahre: ≤ 90 % des normalen FEV1-Sollwertes</li> </ul> </li> <li>▪ ACQ-5-Wert ≥ 1,5 zu Visite 1 und 2</li> <li>▪ Verschlechterung des Asthmas innerhalb des letzten Jahres mit notwendiger Behandlung mit ≥ 1 systemischen Steroidgabe oder Hospitalisierung oder Notfallaufnahme</li> </ul>	Interventionsarm 1: Dupilumab 600 mg an Tag 1, danach Q2W 300 mg (N = 633) <sup>c</sup> davon Jugendliche (≥ 12 und < 18 Jahre): N = 34  Kontrollarm 1: Placebo Q2W zu 300 mg Dupilumab (N = 321) <sup>c</sup> davon Jugendliche (≥ 12 und < 18 Jahre): N = 18  Interventionsarm 2: Dupilumab 400 mg an Tag 1, danach Q2W 200 mg (N = 631) davon Jugendliche (≥ 12 und < 18 Jahre): N = 34  Kontrollarm 2: Placebo Q2W zu 200 mg Dupilumab (N = 317) davon Jugendliche (≥ 12 und < 18 Jahre): N = 21	Screening: 3–5 Wochen  Behandlung: 52 Wochen  Beobachtung: 64 Wochen ab Randomisie- rung oder Einschluss in die Studie TRAVERSE	331 Zentren in Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Mexiko, Polen, Russland, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Türkei, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich  04/2015–11/2017	primär: Veränderung des FEV1 (Pre- Bronchodilatator) zu Woche 12, jährliche Rate schwerer Exazerbationen sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

(Fortsetzung)



Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
QUEST (Fortsetzung)			davon vom pU herangezogene Teilpopulationen <sup>c</sup> :  Dupilumab 400 mg an Tag 1, danach Q2W 200 mg (n = 317) davon Jugendliche (≥ 12 und < 18 Jahre): n = 6  Placebo Q2W zu 200 mg Dupilumab (n = 172) davon Jugendliche (≥ 12 und < 18 Jahre): n = 6			
VENTURE	RCT, doppel- blind, parallel	Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre) mit unkontrolliertem schweren Asthma <sup>f</sup> mit <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapie mit hoch dosierten ICS und 1–2 weiteren Kontrollern seit ≥ 3 Monaten und seit ≥ 1 Monat in stabiler Dosierung vor Visite 1</li> <li>▪ regelmäßige Behandlung mit OCS in den letzten 6 Monaten und in einer stabilen Dosis in den letzten 4 Wochen vor Visite 1 (5–35 mg/Tag Prednison / Prednisolon oder äquivalent)</li> <li>▪ FEV1 zu Visite 1 und 2: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Alter ≥ 18 Jahre: ≤ 80 % des normalen FEV1-Sollwertes</li> <li>▫ Alter ≥ 12 und &lt; 18 Jahre: ≤ 90 % des normalen FEV1- Sollwertes</li> </ul> </li> </ul>	Dupilumab 600 mg an Tag 1, danach Q2W 300 mg (N = 103) davon Jugendliche (≥ 12 und < 18 Jahre): N = 1  Placebo Q2W (N = 107) davon Jugendliche (≥ 12 und < 18 Jahre): N = 2	Screening / OCS- Optimierung: maximal 10 Wochen  Behandlung: 24 Wochen  Beobachtung: 36 Wochen nach Randomisie- rung oder Einschluss in die Studie TRAVERSE	68 Zentren in Argentinien, Belgien, Brasilien, Chile, Israel, Italien, Kanada, Kolumbien, Mexiko, Niederlande, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Ukraine, Ungarn, USA  10/2015–11/2017	primär: OCS-Reduktion sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo (Fortsetzung)

a: Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung  
b: Diagnose nach Kriterien der GINA-Leitlinie 2009 [70]  
c: Gemäß pU ist der Arm für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.  
d: Um die Verblindung aufrecht zu erhalten wurde Dupilumab alternierend mit Placebo Q2W verabreicht.  
e: Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn eine hohe Dosis ICS erhielten. Der pU macht keine Angaben zur Definition der hohen ICS-Dosis (siehe Abschnitt 2.5).  
f: Asthma-Diagnose  $\geq$  12 Monate, nach Kriterien der GINA-Leitlinie 2014 [71]  
ACQ: Asthma Control Questionnaire; FEV1: Einsekundenkapazität; GINA: Global Initiative for Asthma; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LTRA: Leukotrienrezeptorantagonist; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n: Teilpopulation des pU; OCS: orales Kortikosteroid; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Q2W: 1-mal alle 2 Wochen; Q4W: 1-mal alle 4 Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;  
UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
DRI12544	Dupilumab 400 mg s. c. an Tag 1, danach alle 2 Wochen Dupilumab 200 mg s. c. + Fortführung der bestehenden Asthmatherapie (siehe Angaben zur Begleitbehandlung)	Placebo s. c. an Tag 1, danach alle 2 Wochen Placebo s. c.
	<p><b>Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mittel oder hoch dosiertes ICS/LABA (<math>\geq 500</math> <math>\mu\text{g}</math> Fluticasonpropionat oder äquivalent täglich)<sup>a</sup></li> </ul> <p><b>Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ICS/LABA<sup>b</sup>: Fortführung in der vor Studienbeginn bestehenden stabilen Dosierung<sup>c</sup></li> <li>▪ Notfallmedikation: Salbutamol/Albuterol, Levosalbutamol/Levalbuterol</li> <li>▪ LTRA<sup>d</sup></li> </ul> <p><b>nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anti-Immunglobulin-E-Therapie (z. B. Omalizumab) <math>\leq 130</math> Tagen vor Visite 1</li> <li>▪ Biologika <math>\leq 6</math> Monate vor Visite 1</li> <li>▪ systemische Kortikosteroide, außer zur Behandlung von Asthmaexazerbationen</li> <li>▪ Methylxanthine (z. B. Theophylline, Aminophylline)</li> <li>▪ Lipoxigenaseinhibitoren (z. B. Zileuton)</li> <li>▪ Methotrexat</li> <li>▪ Cromone</li> <li>▪ Neubeginn einer Allergen-Immuntherapie</li> <li>▪ intravenöse Immunglobulintherapie</li> </ul>	
QUEST	Dupilumab 400 mg s. c. an Tag 1, danach alle 2 Wochen Dupilumab 200 mg s. c. + Fortführung der bestehenden Asthmatherapie (siehe Angaben zur Begleitbehandlung)	Placebo s. c. an Tag 1, danach alle 2 Wochen Placebo s. c.
	<p><b>Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mittel oder hoch dosiertes ICS (500–2000 <math>\mu\text{g}</math> Fluticasonpropionat oder äquivalent täglich) und 1–2 weitere Kontrollmedikationen (z. B. LABA)<sup>e</sup></li> </ul> <p><b>Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fortführung der Kontrollmedikation (ICS und 1–2 weitere Kontrollmedikationen<sup>f</sup>) in der Dosierung vor Studienbeginn<sup>g</sup></li> <li>▪ Notfallmedikation: Salbutamol/Albuterol, Levosalbutamol/Levalbuterol</li> </ul> <p><b>nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anti-Immunglobulin-E-Therapie (z. B. Omalizumab) <math>\leq 130</math> Tage vor Visite 1</li> <li>▪ Biologika <math>\leq 2</math> Monate oder 5 Halbwertszeiten vor Visite 1</li> <li>▪ systemische Kortikosteroide <math>\leq 1</math> Monat oder 5 Halbwertszeiten vor Visite 1, außer zur Behandlung von Asthmaexazerbationen,</li> <li>▪ systemische Immunsuppressiva <math>\leq 2</math> Monate oder 5 Halbwertszeiten vor Visite 1</li> <li>▪ Allergen-Immuntherapie<sup>h</sup></li> <li>▪ bronchiale Thermoplastie</li> </ul>	

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
VENTURE	<p>Woche –8–0: OCS Optimierung auf die niedrigste effektive Dosis<sup>i</sup></p> <p>Woche 0–24: Dupilumab 600 mg s. c. an Tag 1, danach alle 2 Wochen Dupilumab 300 mg s. c.</p> <p>+ Fortführung der bestehenden Asthmatherapie (siehe Angaben zur Begleitbehandlung)</p>	<p>Woche –8–0: OCS Optimierung auf die niedrigste effektive Dosis<sup>i</sup></p> <p>Woche 0–24: Placebo s. c. an Tag 1, danach alle 2 Wochen Placebo s. c.</p>
<p><b>Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ hoch dosiertes ICS (<math>\geq 500 \mu\text{g}</math> Fluticasonpropionat oder äquivalent täglich) und 1–2 weitere Kontrollmedikationen (z. B. LABA oder LTRA)<sup>e</sup></li> <li>▪ OCS als Erhaltungstherapie<sup>j</sup></li> </ul> <p><b>Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fortführung der Kontrollmedikation (ICS und 1–2 weitere Kontrollmedikationen<sup>f</sup>)</li> <li>▪ OCS: Woche 0–4: Fortführung der optimierten niedrigsten effektiven Dosis; Woche 4–20: Dosisreduktionsphase (alle 4 Wochen und nach einem im Studienprotokoll festgelegten Schema); Woche 20–24: Erhaltungsphase</li> <li>▪ Notfallmedikation: Salbutamol/Albuterol, Levosalbutamol/Levalbuterol</li> </ul> <p><b>nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anti-Immunglobulin-E-Therapie (z. B. Omalizumab) <math>\leq 130</math> Tage vor Visite 1</li> <li>▪ Biologika (z. B. Mepolizumab, Benralizumab)</li> <li>▪ Systemische Immunsuppressiva</li> <li>▪ bronchiale Thermoplastie</li> </ul>		
<p>a: stabile Dosis ICS/LABA für <math>\geq 1</math> Monat vor Studienbeginn</p> <p>b: Zu den erlaubten Wirkstoffkombinationen gehörten Mometasonfuroat/Formoterol, Budesonid/Formoterol und Fluticasonpropionat/Salmeterol. Patientinnen und Patienten, die vor Randomisierung eine andere Wirkstoffkombination verwendeten, mussten ab Randomisierung auf eine der erlaubten Wirkstoffkombinationen wechseln.</p> <p>c: Änderungen der Dosierung waren bis zum Ende der Behandlungsphase gemäß Angaben im Studienprotokoll nicht erlaubt.</p> <p>d: erlaubt bei stabiler Dosis für <math>\geq 30</math> Tage vor Visite 1</p> <p>e: jegliche Kontrollmedikation musste für <math>\geq 3</math> Monate und mit stabiler Dosis <math>\geq 1</math> Monat vor Studienbeginn eingenommen werden</p> <p>f: erlaubte Wirkstoffklassen: LABA, LAMA, LTRA, Methylxanthine</p> <p>g: Änderungen der Dosierung und des Regimes waren gemäß Angaben im Studienprotokoll bis zum Ende der Behandlungsphase nicht erlaubt; eine transiente Erhöhung der ICS-Dosis bei gleichzeitiger Gabe von Notfallmedikation zur Behandlung von akuter Asthmasymptomatik war jedoch zulässig.</p> <p>h: Eine Allergen-Immuntherapie war nur dann erlaubt, wenn die Therapie <math>\geq 3</math> Monate vor Visite 1 begonnen wurde und die Dosis seit <math>\geq 1</math> Monat vor Visite 1 stabil war.</p> <p>i: Patientinnen und Patienten, die andere OCS als Prednison oder Prednisolon nahmen, mussten diese bei Visite 1 wechseln. Die Optimierung erfolgte wöchentlich anhand eines präspezifizierten Titrationsschemas. Die niedrigste effektive Dosis war definiert als niedrigste Dosis, bei der der Patient oder die Patientin keinen Anstieg im ACQ-5 <math>\geq 0,5</math>, keine schwere Exazerbation oder kein klinisch signifikantes Ereignis, das eine Anpassung der OCS-Dosis erforderte, erfuhr. Die niedrigste effektive OCS-Dosis musste vor Randomisierung für 2 konsekutive Wochen aufrechterhalten werden.</p> <p>j: Behandlung mindestens 6 Monate vor Visite 1, in stabiler Dosis von 5–35 mg/Tag Prednison / Prednisolon oder Äquivalent seit 4 Wochen</p> <p>ACQ: Asthma Control Questionnaire; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten; OCS: orales Kortikosteroid; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; vs.: versus</p>		

## Anhang B – Charakterisierung der Studienpopulationen in vom pU beschriebenen indirekten Vergleichen

Tabelle 11: Charakterisierung der berücksichtigten Studienpopulationen im vom pU beschriebenen indirekten Vergleich (Nicht-OCS-Reduktionsstudien)

Studie <sup>a</sup> Studienarm	N	Anzahl (schwerer) Exazerbationen <sup>b</sup> im Vorjahr MW (SD)	OCS-Gebrauch als Erhaltungstherapie n (%)	Eosinophile/ $\mu$ l Blut MW (SD)
<b>Studien mit der Intervention vs. Brückenkomparator</b>				
<b>DRI12544</b>				
Dupilumab	75	2,2 (1,8)	0 (0)	380 (340) <sup>c</sup>
Placebo	77	2,6 (2,7)	0 (0)	390 (370) <sup>c</sup>
<b>QUEST</b>				
Dupilumab	317	2,2 (2,1)	0 (0)	350 (330) <sup>c</sup>
Placebo	172	2,3 (1,8)	0 (0)	380 (370) <sup>c</sup>
<b>Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator</b>				
<b>SIROCCO</b>				
Benralizumab	60	3,4 (1,9)	50 (83)	714 (458)
Placebo	55	3,9 (2,8)	37 (67)	552 (235)
<b>CALIMA</b>				
Benralizumab	44	3,4 (1,9)	24 (55)	641 (368)
Placebo	43	3,8 (2,8)	28 (65)	709 (663)
<b>C38072/3082</b>				
Reslizumab	80	1,9 (1,6)	13 (16) <sup>d</sup>	770 (1167) <sup>c</sup>
Placebo	76	2,4 (2,7)	26 (34) <sup>d</sup>	706 (823) <sup>c</sup>
<b>C38072/3083</b>				
Reslizumab	59	2,3 (1,9)	10 (17) <sup>d</sup>	662 (424) <sup>c</sup>
Placebo	69	2,2 (2,1)	8 (12) <sup>d</sup>	748 (590) <sup>c</sup>
<b>MENSA</b>				
Mepolizumab	184	3,8 (2,8)	50 (27)	k. A.
Placebo	176	3,5 (2,7)	43 (24)	k. A.
<p>a: Die berücksichtigten Patientenpopulationen der herangezogenen Studien unterschieden sich hinsichtlich ihrer Charakteristika (z. B. Vorbehandlung), siehe die entsprechenden Dossiers [28-30,72].</p> <p>b: Die Einschlusskriterien unterscheiden sich zwischen den Studien bei der Anzahl und der Operationalisierung von Exazerbationen, siehe die entsprechenden Dossiers [28-30,72].</p> <p>c: eigene Umrechnung aus <math>10^9/l</math></p> <p>d: basierend auf eCRF</p> <p>eCRF: elektronischer Prüfbogen; k. A.: keine Angabe MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OCS: orales Kortikosteroid; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>				

Tabelle 12: Charakterisierung der berücksichtigten Studienpopulationen im vom pU beschriebenen indirekten Vergleich anhand von Patientencharakteristika sowie der Studienergebnisse (OCS-Reduktionsstudien)

Endpunkt Studie <sup>a</sup> (Intervention)	Studienbeginn				Behandlungsende			
	Intervention		Placebo		Intervention		Placebo	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)
<b>ACQ-5-Wert</b>								
VENTURE (Dupilumab)	80	2,34 (1,24)	69	2,49 (1,22)	76	1,36 (1,17)	63	1,99 (1,26)
SIRIUS (Mepolizumab)	67	2,14 (1,28)	65	1,99 (1,18)	57	1,48 (1,28)	52	1,98 (1,30)
ZONDA (Benralizumab)	73	2,42 (1,21) <sup>b</sup>	75	2,68 (0,95) <sup>b</sup>	66	1,27 (1,07) <sup>b</sup>	67	1,98 (1,11) <sup>b</sup>
<b>OCS-Dosis (mg)<sup>c</sup></b>								
VENTURE (Dupilumab)	81	10,71 (6,04)	69	11,05 (6,11)	80	2,73 (4,47) <sup>d</sup>	69	5,91 (6,61) <sup>d</sup>
SIRIUS (Mepolizumab)	67	12,4 (7,27)	65	13,2 (6,31)	64	8,5 (12,13) <sup>d</sup>	62	10,4 (7,88) <sup>d</sup>
ZONDA (Benralizumab)	73	14,28 (7,76)	75	14,15 (6,35)	k. A.	6,36 (6,88) <sup>d</sup>	k. A.	11,25 (8,47) <sup>d</sup>
<b>FEV1-Wert (Prä-Bronchodilatator, l)</b>								
VENTURE (Dupilumab)	81	1,56 (0,55)	69	1,68 (0,61)	76	1,89 (0,60)	66	1,74 (0,71)
SIRIUS (Mepolizumab)	67	1,88 (0,66)	65	2,03 (0,81)			k. A.	
ZONDA (Benralizumab)	73	1,75 (0,64)	75	1,93 (0,66)			k. A.	
<b>Anzahl (schwerer) Exazerbationen im letzten Jahr vor Studienbeginn<sup>e</sup></b>								
VENTURE (Dupilumab)	81	1,99 (2,18)	69	2,09 (2,06)			nicht zutreffend	
SIRIUS (Mepolizumab)	67	3,3 (3,43)	65	2,8 (2,71)			nicht zutreffend	
ZONDA (Benralizumab)	73	3,1 (2,83)	75	2,5 (1,77)			nicht zutreffend	
	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>
<b>Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 (schweren oder klinisch signifikanten) Exazerbation im Studienverlauf<sup>e</sup></b>								
VENTURE (Dupilumab)		nicht zutreffend			81	18 (22,2)	69	32 (46,4)
SIRIUS (Mepolizumab)		nicht zutreffend			67	28 (42)	65	45 (69)
ZONDA (Benralizumab)		nicht zutreffend			73	17 (23,3)	75	39 (52,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Charakterisierung der berücksichtigten Studienpopulationen im vom pU beschriebenen indirekten Vergleich anhand von Patientencharakteristika sowie der Studienergebnisse (OCS-Reduktionsstudien) (Fortsetzung)

<p>a: Die jeweils berücksichtigten Patientenpopulationen unterscheiden sich z. B. in der Vorbehandlung, siehe die entsprechenden Dossiers [28,30,72]</p> <p>b: hier wurde der ACQ-6 berichtet</p> <p>c: Der Wert zu Studienbeginn ist die optimierte Dosis, welche der Patient bzw. die Patientin bei Randomisierung (Woche 0) erhielt.</p> <p>d: erhoben zu unterschiedlichen Zeitpunkten (VENTURE zu Woche 24 [72], SIRIUS zu Woche 20-24 [28], ZONDA zu Woche 28 [30])</p> <p>e: Die Operationalisierungen für (schwere oder klinisch signifikante) Exazerbationen vor Studieneinschluss und während des Studienverlaufs unterscheiden sich zwischen den dargestellten Studien, siehe die entsprechenden Dossiers [28,30,72]</p> <p>ACQ: Asthma Control Questionnaire; FEV1: Einsekundenkapazität; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OCS: orales Kortikosteroid; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>
--

## Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Wagner, Thomas O. F.	ja	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein	nein

### Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym, Deutsche Patientenliga Atemwegserkran- kungen e. V. (DPLA)	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	nein



Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?