

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dupilumab (Dupixent[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 21.11.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse aus SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24)	15
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab als Add-on-Therapie zu INCS bei Erwachsenen mit schwerer CRSwNP	20
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	25
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASS	Acetylsalicylsäure
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CRS _w NP	Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (<i>Chronic Rhinosinusitis with nasal polyps</i>)
EGPA	Eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPOS	Europäisches Positionspapier zu Rhinosinusitis und Nasenpolypen (<i>European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps</i>)
EQ-5D	<i>European Quality of Life Five Dimensions</i>
EUFORIA	<i>European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases</i>
FeNO	Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
H'g	Hedges' g
HR	Hazard Ratio
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
IL-13R α	IL-13-Rezeptor-alpha
IL-4R α	IL-4-Rezeptor-alpha
INCS	Intranasale Kortikosteroide (<i>Intranasal Corticosteroids</i>)
IPD	Individuelle Patientendaten (<i>Individual patient data</i>)
KI	Konfidenzintervall
LS Mean	<i>Least Square Mean</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NB	Nicht berechnet
NC	Nasale Kongestion/Obstruktion (<i>Nasal congestion/obstruction</i>)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
NNH-OP	Nasennebenhöhlenoperation
NPS	Nasenpolypenscore
NSAID-ERD	Analgetika-Intoleranz-Syndrom (<i>Nonsteroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease</i>)
OR	<i>Odds Ratio</i>
PT	<i>Preferred Term</i>
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Risikodifferenz
RR	<i>Risk Ratio</i>
SCS	Systemische Kortikosteroide (<i>Systemic Corticosteroids</i>)
SNOT-22	<i>22-Item Sino-nasal Outcome Test</i>
SOC	Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
Tdap-Impfstoff	Diphtherie-, Tetanus- und Pertussis-Impfstoff
TSS	Total Symptom Score
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
UPSIT	<i>University of Pennsylvania Smell Identification Test</i>
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

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

Name:	Frau Dr.-Ing. Janine Garbe
Position:	Head Evidenzbasierte Medizin / HEOR
Adresse:	Potsdamer Straße 8 10785 Berlin
Telefon:	+49 (30) 2575 2512
Fax:	+49 (30) 2575 2276
E-Mail:	janine.garbe@sanofi.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Dupilumab
Handelsname:	Dupixent®
ATC-Code:	D11AH05
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

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

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Schleimhaut der Nase und der Nasennebenhöhlen. Die CRSwNP ist gekennzeichnet durch das Vorhandensein endoskopisch oder rhinoskopisch erkennbarer Polypen in den Nasennebenhöhlen, die selbst nach chirurgischer Entfernung mittels Nasennebenhöhlenoperation (NNH-OP) innerhalb von 6 Monaten bei 35 % der Patienten erneut auftreten. 12 Monate nach dem Eingriff liegt die Rezidivrate bereits bei 38 %, nach 18 Monaten bei 40 %. Betrachtet man einen Zeitraum von 12 Jahren, tritt bei bis zu 80 % der Patienten eine Rezidivpolyposis auf.

CRSwNP tritt häufig gemeinsam mit anderen Erkrankungen auf, denen eine Typ-2-Inflammation zugrunde liegt, wobei Asthma die häufigste dieser Komorbiditäten darstellt. Zudem kann parallel eine Intoleranz gegen Acetylsalicylsäure (ASS) oder andere nicht-steroidale Antirheumatika (NSAID-ERD) bestehen.

Dupilumab ist ein rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG4-Antikörper, der die Signalwege von Interleukin (IL)-4 und IL-13 hemmt. Durch die Blockade der IL-4-Rezeptor-alpha-Kette wird sowohl der IL-4-Signalweg über den Typ-I-Rezeptor (IL-4R α / γ c) als auch der IL-4-/IL-13-Signalweg über den Typ-II-Rezeptor (IL-4R α / IL-13R α) durch Dupilumab gehemmt. IL-4 und IL-13 sind wichtige Treiber von humanen Erkrankungen, denen eine Typ-2-Inflammation zugrunde liegt, wie atopische Dermatitis, Asthma und CRSwNP.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für Patienten mit schwerer CRSwNP, die durch eine Erhaltungstherapie mit INCS und Gabe von SCS und/oder eine chirurgische Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann, gibt es nach derzeitigem Stand der medizinischen Forschung keine zugelassenen kurativen Therapieoptionen. Mit der Zulassungserweiterung vom 24.10.2019 durch die Europäische Kommission ist Dupilumab das erste Biologikum, welches für die Therapie von unzureichend kontrollierter, schwerer CRSwNP regelhaft zur Verfügung steht.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Dupixent ist angezeigt als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	nein	24.10.2019	D
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. CRSwNP: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen			

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen ^a , die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	26.09.2017
<p>Dupixent ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO (siehe Abschnitt 5.1), das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.</p> <p>Verweis auf Abschnitt 5.1: <u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Asthma</u> In den Behandlungsleitlinien für Asthma ist eine Typ-2-Inflammation definiert als eine Eosinophilie mit ≥ 150 Zellen/μl und/oder FeNO-Werte ≥ 20 ppb. In den Studien DRI12544 und QUEST umfassten die präspezifizierten Subgruppenanalysen Eosinophilen-(EOS-)Werte im Blut von ≥ 150 und ≥ 300 Zellen/μl sowie FeNO Werte von ≥ 25 und ≥ 50 ppb.</p>	06.05.2019
Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Jugendlichen ^a ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	01.08.2019
<p>a: Wortlaut der Fachinformation: „Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.“ Die Erstzulassung vom 26.09.2017 bezieht sich allerdings nur auf die Erwachsenen, die Zulassungserweiterung vom 01.08.2019 nur auf die Jugendlichen.</p> <p>FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
D	Erwachsene mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann	Therapie mit topischen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Kortikosteroide CRSwNP: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; SCS: Systemische		

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

Am 01.07.2019 fand unter der Vorgangsnummer 2019-B-093 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim G-BA statt. Dabei wurde eine Therapie mit topischen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat) als zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet¹ benannt.

Da es sich bei CRSwNP um eine entzündliche Erkrankung der Schleimhaut der Nase und der Nasennebenhöhlen handelt, sind im vorliegenden Anwendungsgebiet unter topischen Kortikosteroiden speziell intranasale Kortikosteroide (INCS) zu verstehen.

¹ Wortlaut des zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs geplanten Anwendungsgebiets: „Dupilumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, bei denen frühere Therapien mit Kortikosteroiden und/oder eine Operation versagten oder bei denen eine derartige Therapie aufgrund von Intoleranz oder Kontraindikation nicht angezeigt ist.“ Sanofi-Aventis Deutschland GmbH geht davon aus, dass die vom G-BA festgelegte zVT ebenso für den zugelassenen Wortlaut des Anwendungsgebiets gilt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Beratungsgespräch wurde weiterhin darauf hingewiesen, dass in beiden Studienarmen eine Erhaltungstherapie mit topischen Kortikosteroiden durchgeführt werden soll. Auch werde in beiden Studienarmen vorausgesetzt, dass die Patienten weitere unterstützende Maßnahmen (z. B. Nasenspülungen) sowie eine angemessene, zulassungskonforme Therapie von Komplikationen erhalten. Darüber hinaus soll allen Patienten bei Bedarf als Notfalltherapie eine Operation angeboten werden.

Die vom G-BA festgelegte zVT, einschließlich der Hinweise zu Begleit- und Notfalltherapie, wird im vorliegenden Dossier umgesetzt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Für die Nutzenbewertung von Dupilumab bei Patienten mit schwerer CRSwNP wurden die Studien SINUS-24 und SINUS-52 als relevante Studien identifiziert.

Bei SINUS-24 und SINUS-52 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studien. Die Dauer der randomisierten Behandlungsphase betrug 24 Wochen (SINUS-24) bzw. 52 Wochen (SINUS-52). In beiden Studien wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab als Add-on-Therapie zu intranasalen Kortikosteroiden (INCS) zur Behandlung von Erwachsenen (≥ 18 Jahre) mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, im Vergleich zu INCS untersucht.

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf der IPD-Meta-Analyse der beiden Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta-Analyse aus SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24)

Nutzendimension	Behandlungseffekt
Endpunkt	Dupilumab + INCS^a vs. INCS^a
	Effektschätzer [95 % KI]; p-Wert
Mortalität	
Anzahl der Todesfälle	OR: NB RR: NB RD: NB
Morbidität	
Symptomtagebuch	
Veränderung der nasalen Kongestion/Obstruktion (NC)	MWD: -0,81 [-0,93; -0,70] ^b ; < 0,0001 H'g: -1,052 [-1,203; -0,900]
Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ Punkten im NC-Score	OR: 5,643 [4,030; 7,902]; < 0,0001 RR: 2,309 [1,928; 2,764]; < 0,0001 RD: 39,912 [33,100; 46,724]; < 0,0001
Veränderung des Verlusts des Geruchssinns	MWD: -1,02 [-1,15; -0,89] ^b ; < 0,0001 H'g: -1,203 [-1,354; -1,052]
Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,28$ Punkten im Score für den Verlust des Geruchssinns	OR: 14,048 [8,096; 24,377]; < 0,0001 RR: 8,457 [5,193; 13,775]; < 0,0001 RD: 41,961 [36,398; 47,523]; < 0,0001
Veränderung der Rhinorrhoe (anterior/posterior)	MWD: -0,57 [-0,67; -0,46] ^b ; < 0,0001 H'g: -0,797 [-0,950; -0,645]
Veränderung des Total Symptom Scores (TSS)	MWD: -2,38 [-2,68; -2,07] ^b ; < 0,0001 H'g: -1,198 [-1,351; -1,046]
Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 2,67$ Punkten im TSS	OR: 8,275 [5,766; 11,876]; < 0,0001 RR: 3,260 [2,587; 4,109]; < 0,0001 RD: 47,290 [40,814; 53,766]; < 0,0001
SNOT-22	
Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores	MWD: -18,08 [-20,62; -15,53] ^b ; < 0,0001 H'g: -1,095 [-1,249; -0,941]
Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 8,9$ Punkten im SNOT-22-Gesamtscore	OR: 3,345 [2,396; 4,670]; < 0,0001 RR: 1,500 [1,331; 1,689]; < 0,0001 RD: 26,435 [19,458; 33,412]; < 0,0001
Veränderung der einzelnen Items des SNOT-22 zu Symptomen	siehe Anhang 4-G von Modul 4D

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<i>Nutzendimension</i>	Behandlungseffekt
Endpunkt	Dupilumab + INCS^a vs. INCS^a
	Effektschätzer [95 % KI]; p-Wert
Weitere spezifische Endpunkte zu Geschmacks- und Geruchssinn	
Veränderung des UPSIT-Scores	MWD: 10,28 [9,13; 11,43] ^b ; < 0,0001 H'g: 1,373 [1,219; 1,527]
Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit UPSIT ≤ 18 zu Baseline und > 18 zu Woche 24	OR: 21,517 [12,241; 37,823]; < 0,0001 RR: 7,218 [4,713; 11,056]; < 0,0001 RD: 56,579 [50,201; 62,957]; < 0,0001
Veränderung des Verlusts des Geschmackssinns	MWD: -0,79 [-0,92; -0,65] ^b ; < 0,0001 H'g: -0,890 [-1,045; -0,735]
Skalen zu Symptomatik und Gesundheitszustand	
Veränderung der VAS Rhinosinusitis	MWD: -2,78 [-3,18; -2,39] ^b ; < 0,0001 H'g: -1,097 [-1,252; -0,941]
Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit VAS Rhinosinusitis > 7 zu Baseline und ≤ 7 zu Woche 24	OR: 4,662 [3,096; 7,020]; < 0,0001 RR: 1,739 [1,496; 2,022]; < 0,0001 RD: 34,350 [26,198; 42,501]; < 0,0001
Veränderung der EQ-5D VAS	MWD: 7,90 [5,35; 10,45] ^b ; < 0,0001 H'g: 0,482 [0,326; 0,637]
Nasenpolypenscore (NPS)	
Veränderung des NPS	MWD: -1,86 [-2,09; -1,63] ^b ; < 0,0001 H'g: -1,229 [-1,382; -1,076]
Notfalltherapie	
Zeit bis zur ersten SCS-Therapie und/oder NNH-OP ^c	HR: 0,258 [0,173; 0,386]; < 0,0001
Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aus jeglichem Grund	HR: 0,274 [0,181; 0,413]; < 0,0001
Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aufgrund von Nasenpolypen	HR: 0,129 [0,067; 0,25]; < 0,0001
Zeit bis zur ersten NNH-OP ^c	HR: 0,236 [0,085; 0,654]; 0,0055
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Veränderung der einzelnen Items des SNOT-22 zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität	siehe Anhang 4-G von Modul 4D
Sicherheit	
Gesamtraten	
UE	OR: 0,719 [0,506; 1,020]; 0,0647 RR: 0,917 [0,841; 1,000]; 0,0503 RD: -6,405 [-12,897; 0,088]; 0,0532

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<i>Nutzendimension</i> Endpunkt	Behandlungseffekt Dupilumab + INCS^a vs. INCS^a
	Effektschätzer [95 % KI]; p-Wert
SUE	OR: 0,376 [0,198; 0,714]; 0,0029 RR: 0,400 [0,219; 0,729]; 0,0028 RD: -5,239 [-9,400; -1,079]; 0,0136
Therapieabbrüche aufgrund von UE ^d	<u>SINUS-24 (24 Wochen)</u> OR: 1,558 [0,363; 6,694]; 0,5498 RR: 1,538 [0,373; 6,352]; 0,5503 RD: 1,224 [-2,734; 5,182]; 0,5432
	<u>SINUS-52 (24 Wochen)</u> OR: 0,237 [0,087; 0,647]; 0,0050 RR: 0,253 [0,096; 0,661]; 0,0052 RD: -5,980 [-10,619; -1,340]; 0,0117
	<u>SINUS-52 (52 Wochen)</u> OR: 0,328 [0,125; 0,861]; 0,0237 RR: 0,355 [0,144; 0,880]; 0,0254 RD: -7,306 [-13,306; -1,307]; 0,0172
<i>Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied von ≥ 5 % zwischen den Behandlungsgruppen</i>	
UESI	In den Studien SINUS-24 und SINUS-52 traten keine UESI mit einem Unterschied ≥ 5 % zwischen den Behandlungsgruppen auf.
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums ^d	<u>SINUS-24 (24 Wochen)</u> OR: 0,724 [0,430; 1,218]; 0,2227 RR: 0,797 [0,553; 1,149]; 0,2233 RD: -6,760 [-17,629; 4,109]; 0,2218 <u>SINUS-52 (24 Wochen)</u> OR: 0,425 [0,273; 0,663]; 0,0002 RR: 0,534 [0,387; 0,736]; 0,0001 RD: -16,478 [-25,351; -7,605]; 0,0003 <u>SINUS-52 (52 Wochen)</u> OR: 0,475 [0,297; 0,762]; 0,0021 RR: 0,644 [0,485; 0,856]; 0,0025 RD: -17,785 [-28,799; -6,771]; 0,0016
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	OR: 0,643 [0,471; 0,878]; 0,0055 RR: 0,767 [0,641; 0,918]; 0,0039 RD: -10,334 [-17,699; -2,970]; 0,0060
PT: Nasenpolypen ^d	<u>SINUS-24 (24 Wochen)</u> OR: 0,607 [0,309; 1,193]; 0,1469 RR: 0,654 [0,367; 1,164]; 0,1483 RD: -6,294 [-14,783; 2,196]; 0,1456

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendimension	Behandlungseffekt
Endpunkt	Dupilumab + INCS^a vs. INCS^a
	Effektschätzer [95 % KI]; p-Wert
	<p><u>SINUS-52 (24 Wochen)</u></p> <p>OR: 0,173 [0,066; 0,452]; 0,0004 RR: 0,189 [0,075; 0,475]; 0,0004 RD: -8,646 [-13,853; -3,440]; 0,0012</p> <p><u>SINUS-52 (52 Wochen)</u></p> <p>OR: 0,268 [0,122; 0,591]; 0,0012 RR: 0,312 [0,153; 0,639]; 0,0015 RD: -13,293 [-20,711; -5,876]; 0,0005</p>
PT: Asthma	<p>OR: 0,272 [0,126; 0,588]; 0,0010 RR: 0,288 [0,138; 0,604]; 0,0010 RD: -5,568 [-9,012; -2,124]; 0,0016</p>
<p>a: Mometasonfuroat b: Änderung des Least Square Mean (LS-Mean Change) c: NNH-OP ist operationalisiert als Feststellung der Notwendigkeit und/oder Durchführung einer NNH-OP. Es wurden sowohl geplante als auch während der Studie durchgeführte NNH-OPs berücksichtigt. d: Für diese Endpunkte kann die IPD-Meta-Analyse zu Woche 24 aufgrund von Heterogenität nicht herangezogen werden. Daher sind die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt.</p> <p>INCS: Intranasale Kortikosteroide; NB: Nicht berechnet; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test; VAS: Visuelle Analogskala; EQ-5D: European Quality of Life Five Dimensions; SCS: Systemische Kortikosteroide; NNH-OP: Nasennebenhöhlenoperation; NPS: Nasenpolypenscore; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; MWD: Mittelwertdifferenz; H^g: Hedges' g; RR: Risk Ratio; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; SOC System Organ Class; PT: Preferred Term (MedDRA Version 21.0)</p>	

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
D	Erwachsene mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. CRSwNP: chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; SCS: Systemische Kortikosteroide		

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

Die vorliegende Nutzenbewertung von Dupilumab zur Behandlung von Patienten mit schwerer CRSwNP beruht auf der IPD-Meta-Analyse der beiden Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24.

Da es sich bei den Studien SINUS-24 und SINUS-52 um randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Vergleichsstudien handelt, entsprechen diese der Evidenzstufe Ib. Die IPD-Meta-Analyse dieser Studien entspricht der Evidenzstufe Ia.

Die Studien weisen sowohl endpunktübergreifend als auch in allen patientenrelevanten Endpunkten ein niedriges Verzerrungspotenzial auf und besitzen somit eine hohe Aussagekraft. Infolgedessen wird bei homogenen Ergebnissen und statistischer Signifikanz in der IPD-Meta-Analyse für den jeweiligen Endpunkt ein Beleg für einen Zusatznutzen abgeleitet.

Die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Dupilumab erfolgt gemäß der AM-NutzenV § 5 Abs. 7. Es wird die Schwere der jeweiligen Symptome sowie das Ausmaß der Verbesserung in die Beurteilung einbezogen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab als Add-on-Therapie zu INCS bei Erwachsenen mit schwerer CRSwNP

Endpunkt Endpunktkategorie	Zusatznutzen	
	Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Mortalität		
UE mit Todesfolge	Kein größerer oder geringerer Nutzen	-
Morbidität		
Nasale Kongestion/Obstruktion (NC)	erheblich	Beleg
Rhinorrhoe (anterior/posterior)		
Verschlechterung des Geruchssinns		
Total Symptom Score (TSS)		
SNOT-22	erheblich	Beleg
UPSIT	erheblich	Beleg
VAS Rhinosinusitis	erheblich	Beleg
EQ-5D VAS	gering	Beleg
Verlust des Geschmacksinns	erheblich	Beleg
Nasenpolypenscore (NPS)	erheblich	Beleg
SCS und/oder NNH-OP ^a	erheblich	Beleg
SCS aus jeglichem Grund		
SCS aufgrund von Nasenpolypen		
NNH-OP ^a		
Sicherheit^b		
UE	Kein größerer oder geringerer Nutzen	-
UESI		
Therapieabbrüche aufgrund von UE		
SUE		
UESI und andere unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied von $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen		
<p>a: NNH-OP war operationalisiert als Feststellung der Notwendigkeit und/oder Durchführung einer NNH-OP.</p> <p>b: Im Rahmen der Dokumentation unerwünschter Ereignisse wurden auch Fälle von Asthma und Nasenpolypen erfasst, die aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens in der Endpunktkategorie Sicherheit herangezogen werden.</p> <p>UE: Unerwünschtes Ereignis; UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; VAS; Visuelle Analogskala; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; NPS: Nasenpolypenscore; SCS: Systemische Kortikosteroide; NNH-OP: Nasennebenhöhlenoperation; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtbetrachtung aller Endpunkte zeigt die IPD-Meta-Analyse für Dupilumab als Add-on-Therapie mit INCS in allen untersuchten Morbiditätsendpunkten eine statistisch signifikante und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung. Die Überlegenheit von Dupilumab umfasst das gesamte Spektrum der klinischen Manifestationen der CRSwNP. So wurde unter Dupilumab die weitgehende und langfristige Freiheit von schwerwiegenden krankheitsspezifischen Symptomen wie nasaler Kongestion/Obstruktion, Rhinorrhoe und Verlust des Geruchssinns erreicht. Die Betrachtung der einzelnen Items des SNOT-22 verdeutlicht, dass sich diese umfassende Verbesserung der Symptomatik auch in einer signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspiegelt. Darüber hinaus konnte der Bedarf an einer SCS-Therapie sowie die Notwendigkeit einer NNH-OP unter Dupilumab deutlich reduziert werden. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 24 und 52 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab + INCS. Gleichzeitig zeichnet sich Dupilumab als systemische Add-on-Therapie mit INCS im Vergleich zu INCS alleine, gemessen an den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse, durch ein sehr gutes Sicherheitsprofil aus.

In der Gesamtabwägung ergibt sich aus der unter Dupilumab erzielten weitgehenden und langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV. Bei gleichzeitig sehr gutem Sicherheitsprofil wird somit ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT abgeleitet.

Dupilumab ist somit als erstes zugelassenes Biologikum im Anwendungsgebiet eine überaus wichtige neue Therapieoption für die Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, bei denen durch SCS und/oder NNH-OP keine ausreichende Krankheitskontrolle erreicht werden kann und für die bisher keine weiteren Therapieoptionen zur Verfügung standen.

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

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

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

Die chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Schleimhaut der Nase und der Nasennebenhöhlen. Die CRSwNP ist gekennzeichnet durch das Vorhandensein endoskopisch oder rhinoskopisch erkennbarer Polypen in den Nasennebenhöhlen, die selbst nach chirurgischer Entfernung bei ca. 40 % der Patienten innerhalb von 18 Monaten erneut auftreten. Betrachtet man einen Zeitraum von bis zu 12 Jahren, leiden sogar fast 80 % der Patienten an einer Rezidivpolyposis.

Die spezifischen Symptome der CRSwNP umfassen die Behinderung der Nasenatmung, anteriore und/oder posteriore Rhinorrhoe, Gesichtsschmerzen sowie eine Verschlechterung oder den Verlust des Geruchssinnes.

Derzeit existiert keine einheitliche Einteilung der Schweregrade der CRSwNP. Das europäische Positionspapier zu Rhinosinusitis und Nasenpolypen (EPOS) schlägt eine Einteilung der Symptomschwere der CRSwNP mithilfe endoskopischer Beurteilung und der rhinosinusspezifischen visuellen Analogskala (VAS), auf der die Patienten ihre Symptomschwere von 0 (gar nicht belastend) bis 10 (sehr stark belastend) angeben. Laut EPOS indiziert ein VAS-Score von 0 bis 3 eine leichte, ein Score von > 3 bis 7 eine mittelschwere und ein Score > 7 bis 10 eine schwere Ausprägung der Rhinosinussymptome.

Neben der Symptomschwere sind für die Einschätzung des Schweregrades der CRSwNP weitere Krankheitscharakteristika wie die Ausprägung der Nasenpolypen, die Beeinträchtigung der Lebensqualität, das Vorliegen von Komorbiditäten wie Asthma und/oder NSAID-ERD sowie die vorherige Therapie mit SCS und/oder NNH-OP relevant.

In einem aktuellen Konsensuspapier des European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases (EUFOREA) empfehlen die Autoren den Einsatz von Biologika zur Behandlung von Patienten mit CRSwNP und bilateralen Nasenpolypen in Abhängigkeit der Kriterien NNH-OP in der Vergangenheit, Notwendigkeit von SCS in den letzten zwei Jahren, Beeinträchtigung der Lebensqualität, Geruchsverlust und Diagnose komorbiden Asthmas.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Zielpopulation ergibt sich aus der Fachinformation von Dupilumab (Dupixent®) gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet: Dupilumab (Dupixent®) ist angezeigt als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

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

Für Patienten mit schwerer CRSwNP, die durch eine Erhaltungstherapie mit intranasalen Kortikosteroiden und Gabe von SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, gibt es nach derzeitigem Stand der medizinischen Forschung keine zugelassenen kurativen Therapieoptionen, die zielgerichtet in die Krankheitsursache eingreifen.

Biologika werden aufgrund vielversprechender erster Evidenz bereits zur Off-Label-Behandlung der schweren CRSwNP empfohlen, wenn die Patienten trotz wiederholter NNH-OPs Rezidive entwickeln, weiterhin von schweren Symptomen belastet werden und Ausreizung aller verfügbaren Therapien keine ausreichende Krankheitskontrolle erreicht haben. Allerdings verhindert das Fehlen von Zulassungen von Biologika im Anwendungsgebiet den einfachen Zugang für die meisten Patienten mit einer unzureichend kontrollierten, schweren CRSwNP.

Mit Erweiterung der Zulassung am 24.10.2019 durch die Europäische Kommission ist Dupilumab das erste und bisher einzige Biologikum, für das die Wirksamkeit und Sicherheit bei der Behandlung von Patienten mit schwerer CRSwNP durch die EMA bestätigt wurde. Als Anti-IL4-Rezeptor-alpha-Antikörper hemmt Dupilumab spezifisch die für die Entzündung und den Gewebeumbau verantwortlichen IL-4- und IL-13-Signalwege. Dadurch können erstmals Patienten mit schwerer CRSwNP behandelt werden, bei denen die bisherigen Therapien nicht ausreichend wirksam waren.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
D	Erwachsene mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann	10.500 - 12.572

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
D	Erwachsene mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann	Erwachsene mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann	Erheblicher Zusatznutzen	10.500 - 12.572

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
CRSwNP: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; SCS: Systemische Kortikosteroide

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
D	Erwachsene mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann	18.985,07 €	199.343.235 € - 238.680.300 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
CRSwNP: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; SCS: Systemische Kortikosteroide

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
199.343.235 € - 238.680.300 €

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
D	Erwachsene mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann	Erwachsene mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann	18.985,07 €	199.343.235 € - 238.680.300 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
CRSwNP: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; SCS: Systemische Kortikosteroide

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
199.343.235 € - 238.680.300 €

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Ko-dierung ^a	Kurz-bezeichnung				
D	Erwachsene mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann	Mometason-furoat (bspw. Mometason-furoat Cipla)	Erwachsene mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann	126,34 € – 252,68 € Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (NNH-OP und SCS): patienten-individuell unterschiedlich	1.326.570 € - 3.176.693 €
		Budesonid (bspw. Aquacort, Budes [®] Hexal)	Erwachsene mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann	151,60 € - 210,02 € Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (NNH-OP und SCS): patienten-individuell unterschiedlich	1.591.800 € - 2.640.371 €
CRSwNP: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; SCS: Systemische Kortikosteroide; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab bei erwachsenen Patienten ist eine Anfangsdosis von 300 mg, gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen.

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

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformationen 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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).

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sollten der Name und die Chargenbezeichnung des verabreichten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeit

Falls eine systemische Überempfindlichkeitsreaktion (unmittelbar oder verzögert) auftritt, muss die Anwendung von Dupilumab sofort beendet und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Im Entwicklungsprogramm zu atopischer Dermatitis wurde nach der Anwendung von Dupilumab in sehr seltenen Fällen von Serumkrankheit/Serumkrankheit-ähnlichen Reaktionen berichtet. Eine nach Anwendung von Dupilumab auftretende anaphylaktische Reaktion wurde sehr selten im Rahmen des Asthma-Entwicklungsprogramms gemeldet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Erkrankungen, die mit einer Eosinophilie einhergehen

Bei erwachsenen Patienten, die im Rahmen des Entwicklungsprogramms für Asthma mit Dupilumab behandelt wurden, wurden Fälle von eosinophiler Pneumonie sowie Vaskulitis, die mit einer eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) im Einklang steht, berichtet. Fälle von Vaskulitis, die mit einer EGPA im Einklang steht, wurden im Rahmen des Entwicklungsprogramms für CRSwNP unter Dupilumab und Placebo bei erwachsenen Patienten mit komorbidem Asthma berichtet. Bei Patienten mit Eosinophilie sollten Ärzte besonders auf das Auftreten von vaskulitischem Hautausschlag, einer Verschlechterung der Lungensymptomatik, Herzkomplicationen und/oder Neuropathie achten. Patienten, die aufgrund ihrer Asthmaerkrankung behandelt werden, können mit schwerwiegender systemischer Eosinophilie und manchmal mit klinischen Merkmalen einer eosinophilen Pneumonie oder Vaskulitis, die mit einer eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis im Einklang steht, vorstellig werden. Diese Erkrankungen werden häufig systemisch mit Kortikosteroiden behandelt und das Auftreten dieser Ereignisse kann in der Regel, aber nicht immer, mit der Reduzierung der oralen Kortikosteroidbehandlung in Zusammenhang gebracht werden.

Helminthose

Patienten mit einer bekannten Helminthose wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Dupilumab kann durch Hemmung der IL-4/IL-13-Signalwege die Immunantwort auf eine Helminthose beeinflussen. Patienten mit einer bestehenden Helminthose sind zu behandeln, bevor die Dupilumab-Therapie eingeleitet wird. Wenn der Patient sich während der Dupilumab-Therapie infiziert und nicht auf eine Behandlung gegen Helminthose anspricht, muss die Behandlung mit Dupilumab ausgesetzt werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Zusammenfassung der Aussagen im DossierKonjunktivitis-bezogene Ereignisse

Patienten, die unter der Dupilumab-Behandlung eine Konjunktivitis entwickeln und die nach der Standardbehandlung nicht abklingt, sollten sich einer ophthalmologischen Untersuchung unterziehen (Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Patienten mit atopischer Dermatitis oder CRSwNP und komorbidem Asthma

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis oder schwerer CRSwNP, die mit Dupilumab behandelt werden und die gleichzeitig ein komorbides Asthma haben, dürfen ihre Asthma-Behandlung ohne vorherige Absprache mit ihren Ärzten weder anpassen noch absetzen. Nach dem Absetzen von Dupilumab sind Patienten mit einem komorbiden Asthma sorgfältig zu überwachen.

Impfungen

Lebendimpfstoffe und attenuierte Lebendimpfstoffe dürfen nicht zeitgleich mit Dupilumab angewendet werden, da die klinische Sicherheit und Wirksamkeit nicht erwiesen wurde. Immunantworten auf Tdap- und Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff wurden untersucht, siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation. Es wird empfohlen, vor der Behandlung mit Dupilumab den Impfstatus von Patienten hinsichtlich Impfungen mit Lebendimpfstoffen und attenuierten Lebendimpfstoffen entsprechend den aktuellen Impfempfehlungen auf den neuesten Stand zu bringen.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 300 mg-Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Risk-Management-Plan

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