

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dupilumab (Dupixent[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 3 D

*Patienten mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit
Nasenpolypen (CRSwNP)*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	16
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	29
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	36
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	37
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	43
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	43
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	46
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	49
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	52
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	57
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	58
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	60
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	61
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	62
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	62
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	71
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	72
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	73
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	73
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	74
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	74
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	75
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	76

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Publierte epidemiologische Kennzahlen zur CRSwNP in Europa	22
Tabelle 3-2: Prävalenz und Inzidenz der Gesamterkrankung CRSwNP bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) für das Jahr 2017 auf Basis der Kassendatenanalyse [59]	26
Tabelle 3-3: Änderung der Anzahl prävalenter Patienten mit der Gesamterkrankung CRSwNP basierend auf der Bevölkerungsvorausberechnung	28
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	29
Tabelle 3-5: Herleitung der Zielpopulation von Dupilumab (Dupixent®) im Anwendungsgebiet CRSwNP auf Basis der Kassendatenanalyse [59].....	35
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	36
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-9: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
Tabelle 3-11: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	55
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	56
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	57
Tabelle 3-16: Liste der Nebenwirkungen in klinischen Studien zur CRSwNP	68
Tabelle 3-17: Maßnahmen zur Risikominimierung	73
Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	75

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Rolle der Typ-2-Inflammation bei der Pathogenese der CRSwNP.	14
Abbildung 3-2: Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede bei prävalenten Patienten mit der Gesamterkrankung CRSwNP in Deutschland im Jahr 2017: (A) Absolute Zahlen; (B) Raten.	27
Abbildung 3-3: Flowchart zur Herleitung der Prävalenz der Zielpopulation.	30

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACAAI	<i>American College of Allergy, Asthma & Immunology</i>
AD	Atopische Dermatitis
ADA	<i>Anti-Drug Antibody</i>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARS	Akute Rhinosinusitis
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
COPD	Chronische obstruktive Lungenerkrankung
CRS	Chronische Rhinosinusitis
CRSsNP	Chronische Rhinosinusitis ohne Nasenpolypen
CRSwNP	Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (<i>Chronic rhinosinusitis with nasal polyps</i>)
CT	Computertomographie
CYP	Cytochrom-P450
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DVT	Digitale Volumetomographie
EGPA	Eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EPOS	Europäisches Positionspapier zu Rhinosinusitis und Nasenpolypen
EU	Europäische Union
EUFOREA	<i>European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases</i>
FESS	Funktionelle endoskopische Nasennebenhöhlenoperation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HNO-Arzt	Hals-Nasen-Ohrenarzt
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme Ausgabe 10 (<i>International statistical classification of diseases and related health problems version 10</i>)
Ig	Immunglobulin
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
ILC2	Innate lymphoide Zellen vom Typ 2 (<i>Type 2 innate lymphoid cells</i>)

Abkürzung	Bedeutung
INCS	Intranasale Kortikosteroide (<i>Intranasal Corticosteroid</i>)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IU	International Unit
M2Q	In zwei verschiedenen Quartalen
MRT	Magnetresonanztomographie
NNH-OP	Nasennebenhöhlenoperation
NP	Nasenpolypen
NSAID-ERD	Analgetika-Intoleranz-Syndrom (<i>Nonsteroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease</i>)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PK	Pharmakokinetik
Q2W	Einmal alle zwei Wochen
qgV	Im gleichen Quartal
rARS	Rezidivierende akute Rhinosinusitis
S2k-Leitlinie	Konsensbasierte Leitlinie der Entwicklungsstufe S2
SCS	Systemische Kortikosteroide (<i>Systemic Corticosteroids</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
TCS	Topische Kortikosteroide
TdaP-Impfstoff	Diphtherie-, Tetanus- und Pertussis-Impfstoff
Th2-Zellen	Typ-2-T-Helferzellen
tPA	Gewebe-Plasminogen-Aktivator (<i>Tissue plasminogen activator</i>)
VAS	Visuelle Analogskala
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für den Wirkstoff Dupilumab als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden (SCS) und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, lautet:

- eine Therapie mit topischen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat)

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.

Weiterhin sollen in beiden Studienarmen unterstützende Maßnahmen (z.B. Nasenspülungen) sowie ggf. eine kurzzeitige Therapie von Komplikationen (SCS und/oder Antibiotika) erlaubt sein und allen Patienten bei Bedarf eine Nasennebenhöhlenoperation (NNH-OP) angeboten werden.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

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 [1].

Im Beratungsgespräch wurde folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das vorliegende Anwendungsgebiet¹ benannt:

„Für Patienten, für die eine medikamentöse Therapie in Frage kommt:

- *eine Therapie mit topischen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat)“*

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.

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 [1].

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

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Quellen wurden die Niederschrift zum Beratungsgespräch [1] sowie die Fachinformation von Dupilumab (Dupixent®) [2] herangezogen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. G-BA (2019): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-Nutzen-V Beratungsanforderung 2019-B-093 Dupilumab als Add-on-Therapie bei Erwachsenen mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis.
2. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 10/2019; Fachinformation. Stand: 10/2019 [Zugriff: 19.11.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Überblick über die Erkrankung

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) – oder auch Polypsis nasi – ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Schleimhaut der Nase und der Nasennebenhöhlen. CRSwNP ist gekennzeichnet durch das Vorhandensein endoskopisch oder rhinoskopisch erkennbarer Polypen in den Nasennebenhöhlen [1], die selbst nach chirurgischer Entfernung bei ca. 40 % der Patienten innerhalb von 18 Monaten erneut auftreten [2]. Betrachtet man einen Zeitraum von bis zu 12 Jahren, leiden sogar fast 80% der Patienten an einer Rezidivpolyposis [3]. Die spezifischen Symptome der CRSwNP umfassen eine Behinderung der Nasenatmung bzw. nasale Obstruktion/Kongestion, anteriore und/oder posteriore Rhinorrhoe, Gesichtsschmerzen sowie eine Verschlechterung oder den Verlust des Geruchssinnes [1, 4].

Die Pathogenese der CRSwNP gilt als multifaktoriell. So liegt zum einen eine genetische Prädisposition vor, zum anderen haben histologische Studien gezeigt, dass bei der Entstehung der chronischen Entzündung weitere Faktoren zusammenspielen: eine defekte Barrierefunktion des Nasenepithels, ein Ungleichgewicht des nasalen Mikrobioms, eine mukoziliäre Dysfunktion und eine übersteigerte inflammatorische Reaktion [5].

Klinisches Erscheinungsbild und Abgrenzung der CRSwNP

Rhinosinusitis (RS) bezeichnet eine entzündliche Veränderung der Schleimhaut der Nase und der Nasennebenhöhlen. Je nach zeitlichem Verlauf und Häufigkeit des Auftretens der Symptome erfolgt gemäß deutscher konsensbasierter S2k-Leitlinie [1] die Einteilung in

- akute Rhinosinusitis (ARS, Symptomatik ≤ 12 Wochen),
- rezidivierende akute Rhinosinusitis (rARS, mindestens vier Episoden einer ARS innerhalb von 12 Monaten) und
- chronische Rhinosinusitis (CRS).

Eine CRS liegt vor, wenn die Beschwerden über einen Zeitraum von mehr als 12 Wochen andauern [1]. Dabei ist eine CRS mit Nasenpolypen (CRSwNP; Synonym: CRScNP) von der CRS ohne Nasenpolypen (CRSsNP) abzugrenzen [4].

Die bei der CRSwNP auftretenden Nasenpolypen sind ödematöse, entzündliche Wucherungen bzw. Aufwerfungen, die aus der Schleimhaut der Nasennebenhöhlen (meist am Auslauftrakt einer oder mehrerer Nebenhöhlen) entstehen. Die Nasenpolypen wölben sich typischerweise gestielt oder breitbläsig in das Lumen der Nasennebenhöhle oder in die Nasenhaupthöhle vor. Die Größe der Polypen kann dabei stark variieren, von wenigen Millimetern bis hin zu mehreren Zentimetern [6, 7]. Sie sind meist glasig oder gräulich-rosa. Die Nasenpolypen bestehen aus lockerem Bindegewebe (Fibrogenisierung), Ödemen, Entzündungszellen sowie einigen Kapillaren und Drüsen und sind mit verschiedenen Arten von Epithelzellen bedeckt, am häufigsten mit pseudostratifiziertem Atemwegsepithel, Becherzellen und Flimmerzellen. Bei der CRSwNP treten die Nasenpolypen fast immer bilateral auf. Sie sind unempfindlich gegenüber Abtasten und bluten selten [7].

Von der CRSwNP abzugrenzen sind andere Erkrankungen der oberen Atemwege, bei denen ebenfalls Nasenpolypen in den Nasennebenhöhlen auftreten können. Dazu gehören beispielsweise die Mukoviszidose, die Granulomatose mit Polyangiitis und andere Vaskulitiden oder primäre ziliäre Dyskinesien [1].

Die CRSwNP tritt typischerweise im mittleren Alter (nach dem 40. Lebensjahr) auf. Männer sind annähernd doppelt so häufig betroffen wie Frauen [8]. Bei Kindern tritt CRSwNP in der Regel selten auf, wenn überhaupt, dann bei jugendlichen Patienten [9].

Symptomatik

CRSwNP-Patienten leiden unter Behinderung der Nasenatmung, Verstopfung der Nase, starkes Laufen der Nase (anterior) sowie auch posteriorer Rhinorrhoe, Riechstörungen bis völligem Verlust des Geruchssinns und Gesichtsschmerz/-druck (zum Teil mit Kopfschmerzen) [1, 10]. Die Symptome können in Intensität und Dauer des Auftretens variieren. Schon per Definition haben CRSwNP-Patienten eine anhaltende Symptomatik für mehr als zwölf Wochen; Patienten mit einer unkontrollierten, schweren CRSwNP leiden an diesen Symptomen über Jahre bis Jahrzehnte [1, 11].

Sowohl die Obstruktion der Nasenwege als auch die Rhinorrhoe sind mit Atembeschwerden verbunden und führen dazu, dass CRSwNP-Patienten oft schlechter schlafen können [12]. Diese Schlafstörungen bis hin zur Schlaflosigkeit führen zu Müdigkeit am Tag, Erschöpfung, verminderter Konzentrationsfähigkeit und verminderter Produktivität [12, 13]. Damit haben die Symptome kombiniert mit ihrer anhaltenden Dauer sehr belastende, negative Auswirkungen auf die alltäglichen Aktivitäten und führen zu einer Verschlechterung der Lebensqualität.

Die Verminderung bzw. der Verlust des Geruchssinns bei der CRSwNP ist multifaktoriell bedingt. Zum einen kann durch die Raumforderung der Nasenpolypen der Luftstrom zum olfaktorischen Neuroepithel beeinträchtigt sein. Zum anderen ist das olfaktorische Neuroepithel auch direkt von entzündlichen Prozessen durch die Ausschüttung verschiedenster Zytokine beeinflusst und dadurch auch in seiner Funktion beeinträchtigt [14, 15].

Der Geruchssinn ist ein wichtiges chemisches Warnsystem. Bei Verlust des Geruchssinns ist beispielsweise das Kochen und Schmecken von Lebensmitteln, die Wahrnehmung von Feuer und Rauch oder der eigenen Körperhygiene beeinträchtigt. Dies kann die Betroffenen nicht nur in der Lebensqualität beeinträchtigen, sondern in eine potentiell gefährliche Situation bringen [16]. Außerdem ist der Geruchssinn in die Entstehung und Aufrechterhaltung zwischenmenschlicher Beziehungen involviert. Der Verlust des Geruchssinns kann darüber hinaus mit Depression assoziiert sein. Somit wird durch den verringerten Geruchssinn der Alltag und die psychische Verfassung beeinflusst [16].

Insgesamt wird die Last der Symptome, die daraus resultierende verminderte Lebensqualität und die Auswirkungen auf die Arbeitsproduktivität von CRSwNP häufig unterschätzt [13].

Pathogenese

Gestörte Barrierefunktion

Die gesunde Epithelschicht der Atemwege stellt eine physikalische Barriere zum Atemwegslumen dar und ist daher entscheidend für die Aufrechterhaltung der Homöostase des Schleimhautgewebes und verhindert das Eindringen von Fremdkörpern und pathogenen Mikroorganismen in den Körper. Eine defekte Barrierefunktion erleichtert im Umkehrschluss das Eindringen von Erregern in das Schleimhautgewebe. Diese können zu Infektionen führen und entzündliche Reaktionen auslösen oder verschlimmern [17].

Defekte in dieser epithelialen Barrierefunktion der Atemwege können dementsprechend mit chronischen Erkrankungen der Atemwege, wie beispielsweise Asthma, assoziiert sein. Auch bei Patienten mit CRSwNP wurden Defekte in der Barrierefunktion des Nasenepithels nachgewiesen [17]. Zu den Mechanismen, die zu einer erhöhten Permeabilität der Epithelschicht führen, gehört eine verminderte Expression oder Fehllokalisation von Tight Junction-Proteinen, was u.a. durch die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren der Typ-2-Inflammation Interleukin (IL)-4 und IL-13 begünstigt wird. Die übersteigerte Typ-2-Inflammation bei der CRSwNP wird im Folgenden näher beschrieben.

Übersteigerte Typ-2-Inflammation

Pathophysiologisch ist die CRSwNP typischerweise durch eine übersteigerte Typ-2-Inflammation gekennzeichnet, d. h.:

- die Polarisation von Th0-Zellen zu Typ-2-T-Helferzellen (Th2),
- eine hohe lokale Produktion von Immunglobulin E (IgE),
- erhöhte IL-4-, IL-5 und IL-13-Level sowie
- eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Gewebe der Nase/Nasennebenhöhle bis hin zu einer Eosinophilie, die sogar im Blut nachweisbar ist

Diese typischen Marker einer sogenannten Typ-2-Inflammation finden sich dabei nicht nur lokal begrenzt in den Nasenpolypen, sondern auch im umliegenden Gewebe [18].

Die Typ-2-Inflammation bei der CRSwNP ist eine übersteigerte Immunantwort auf u.a. Infektionen oder Allergene, bei der es in der Regel zur spezifischen Differenzierung von Th2-Zellen sowie zu einer unspezifischen Aktivierung von ILC2 (innate lymphoide Zellen vom Typ 2) über das Epithel kommt. Dies hat eine verstärkte Sekretion verschiedener Zytokine, wie den Interleukinen IL-4, IL-5, IL-13 und IL-10 zur Folge. Dadurch kommt es zur Rekrutierung von Eosinophilen sowie zur Expression von IgE und letztlich zur Aktivierung von u.a. Basophilen und Mastzellen [19] (siehe Abbildung 3-1). Dieser Prozess ist bei der CRSwNP dysreguliert und führt zu entzündlichen und strukturellen Veränderungen an der Schleimhaut [19] (siehe Abbildung 3-1).

Eosinophile sind die häufigsten Entzündungszellen bei der CRSwNP und sie werden durch Chemokine, insbesondere Eotaxine, chemotaktisch an den Ort der Entzündung rekrutiert [20]. Weitere Immunzellen, die sich bei CRSwNP im epithelialen Gewebe befinden, sind T-Zellen und Neutrophile, Basophile, Mastzellen sowie weitere Zellen des angeborenen Immunsystems einschließlich ILC2 [20].

Gewebeumbau (Tissue Remodeling)

Die Überproduktion der Typ-2-Zytokine IL-4 und IL-13 tragen entscheidend zum epithelialen Gewebeumbau („Tissue Remodeling“) und zur Polypenbildung bei. Der Gewebeumbau wird u.a. durch die alternative Aktivierung von Makrophagen zu M2-Makrophagen induziert, die den Fibrinabbau im Epithel hemmen [8]. Daraus resultiert eine überschüssige Ablagerung von quervernetztem Fibrin, welches die Bildung und das Wachstum der Nasenpolypen fördert (Fibrogenisierung). Polypen haben eine reduzierte fibrinolytische Kapazität, die sich aus einer gestörten epithelialen Expression von Gewebe-Plasminogen-Aktivator (tPA) ergibt. Reduzierte tPA-Aktivität und eine erhöhte Anzahl an M2-Makrophagen erhöhen wiederum die Expression von IL-13 im Polypengewebe [21]. Das Fibrinnetz in den Polypen kann weitere Plasmaproteine zurückhalten und den Gewebeumbau und das ödematöse Wachstum begünstigen. Zusätzlich steuern IL-4 und IL-13 die Schleimproduktion der Epithelzellen [10]. IL-5 ist ein wichtiger Aktivierungs- und Überlebensfaktor für Eosinophile in Nasenpolypen [20].

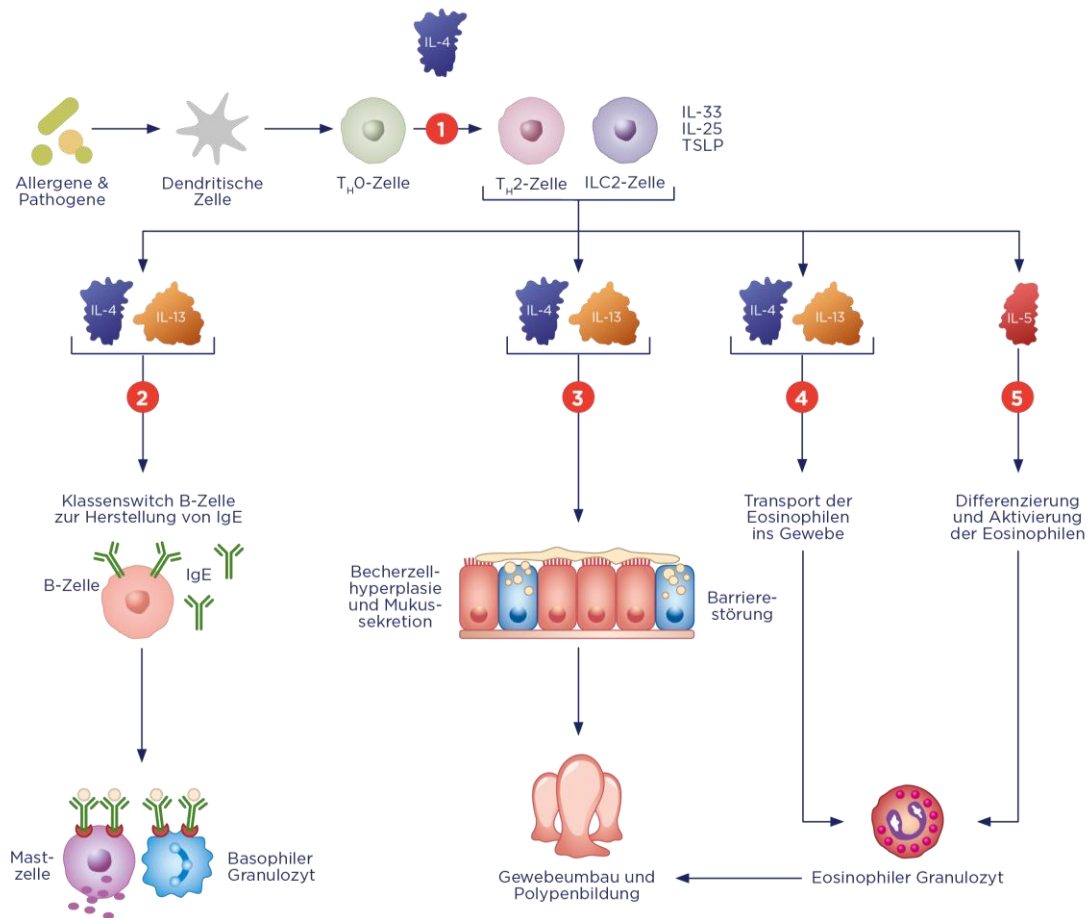


Abbildung 3-1: Rolle der Typ-2-Inflammation bei der Pathogenese der CRSwNP.

(1) IL-4 fördert die Differenzierung von Th0-Zellen zu Th2-Zellen [20, 22, 23]. (2) IL-4 und IL-13 regen den Klassenswitch von B-Zellen zur Herstellung von IgE an [20, 22-24]. (3) IL-13 und IL-4 induzieren Becherzellhyperplasie sowie erhöhte Mukussekretion und tragen zu einer epithelialen Barriestörung bei. Dies führt mittelfristig zum Umbau der Nasenschleimhaut und zur Polypenbildung. [20-22, 25-27]. (4) IL-4 und IL-13 sorgen für den Transport von Eosinophilen ins Gewebe (z. B. Nasenschleimhaut) [20, 25, 28]. (5) IL-5 ist für die Differenzierung der Eosinophilen und deren Überleben verantwortlich [20, 25, 28].

Komorbiditäten und Komplikationen

Die CRSwNP tritt oft gemeinsam mit weiteren Erkrankungen auf, denen eine übersteigerte Typ-2-Inflammation zu Grunde liegt [29]. Dabei gehört Asthma, insbesondere das Late-Onset-Asthma zu den häufigsten Komorbiditäten. So leiden etwa 30–70 % der CRSwNP-Patienten gleichzeitig unter Asthma [30]. Da es bei der CRSwNP zu einer Obstruktion und Entzündung der oberen Atemwege kommt, kann die Erkrankung einen Risikofaktor für schweres oder schwer zu behandelndes Asthma darstellen [4]. Weitere Komorbiditäten der CRSwNP sind die allergische Rhinitis, die atopische Dermatitis (AD), die chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und die Ösophagusrefluxerkrankung – aber auch Patienten mit allergischem Asthma können unter einer CRSwNP leiden [31-34].

Wenn die CRSwNP gemeinsam mit Asthma und gleichzeitig einer Überempfindlichkeit gegenüber Analgetika auftritt, werden diese Symptome zum Symptomkomplex des Analgetika-Intoleranz-Syndroms (Nonsteroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease, NSAID-ERD) oder Samter-Trias zusammengefasst [1, 35].

Komplikationen der CRSwNP sind insbesondere sekundäre Infektionen der oberen Atemwege. So sind sowohl die Schleimhaut als auch die Nasenpolypen häufig von *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) überkolonisiert. *S. aureus* kann unter Freisetzung von Enterotoxinen die Typ-2-Inflammation weiter verstärken. Außerdem ist *S. aureus* in der Lage, IL-5 hoch zu regulieren. Dadurch werden weitere Eosinophile zum Epithel rekrutiert, wodurch die entzündliche Reaktion weiter verstärkt und das Atemwegsepithel zusätzlich zerstört wird. Eine Infektion mit *S. aureus* kann daher die Persistenz der Erkrankung fördern und die Rezidiv-Rate erhöhen [10]. Darüber hinaus kann die CRSwNP mit Ohrenentzündungen, orbitalen Komplikationen, die sich unter anderem als Sehstörung manifestieren, intrakraniellen Komplikationen mit neurologischen Defiziten, sowie mit dem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom einhergehen [36, 37].

Diagnose und Einteilung nach Schweregraden

Gemäß deutscher S2k-Leitlinie erfolgt die Diagnose der CRSwNP anhand der spezifischen Symptome (Nasenatmungsbehinderung, anteriore und/oder posteriore Rhinorrhoe, Gesichtsschmerz, Riechstörung) sowie einer Rhinoskopie oder Nasenendoskopie. Im Rahmen der diagnostischen Abklärung der CRS sollte eine Schnittbildgebung erfolgen, für die Planung und Durchführung einer NNH-OP eine Computertomographie (CT) [1]. Auch laut aktuell gültigem Europäischem Positionspapier zu Rhinosinusitis und Nasenpolypen (EPOS) erfolgt die Diagnose der CRSwNP anhand von mindestens zwei spezifischen Symptomen, von denen eines entweder nasale Kongestion (NC) oder Rhinorrhoe (anterior oder posterior) sein soll, begleitet von einer Verschlechterung bzw. dem Verlust des Geruchssinns und/oder Gesichtsdruck. Außerdem soll auch hiernach zwingend eine Untersuchung einschließlich Endoskopie durchgeführt werden, um die Diagnose der CRSwNP final zu bestätigen [4].

Derzeit existiert keine einheitliche Einteilung der Schweregrade der CRSwNP. Das EPOS schlägt eine Einteilung der Symptomschwere der CRSwNP mithilfe der rhinosinusitis-spezifischen visuellen Analogskala (VAS) vor. Auf der VAS von 1 bis 10 geben die Patienten an, wie belastend sie die Symptome ihrer Rhinosinusitis empfinden, wobei ein Wert von 0 als „gar nicht belastend“ und ein Wert von 10 als „sehr stark belastend“ definiert ist. 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 Rhinosinusitis-Symptome [4].

Therapie der CRSwNP

Ziel der Therapie der CRSwNP ist das Erreichen und die Aufrechterhaltung der klinischen Kontrolle der Erkrankung. Kontrolle ist in diesem Zusammenhang definiert als eine vollständige oder weitgehende Symptombefreiheit, bei gleichzeitig minimaler Gabe medikamentöser Therapien insbesondere in Bezug auf systemische Kortikosteroide oder Durchführung chirurgischen Eingriffen und damit die Reduktion von Nebenwirkungen und/oder Komplikationen [4, 30]. Weitere Therapieziele sind die Vermeidung von Rezidiven der Nasenpolypen sowie die Vermeidung von SCS [30].

Zu den bisher verfügbaren Therapiemöglichkeiten gehören Nasenspülungen mit Salzlösungen, intranasale Kortikosteroide, systemische Kortikosteroide und die Nasennebenhöhlenoperation (NNH-OP), z. B. eine Polypektomie oder funktionelle endoskopische Nasennebenhöhlenoperation (FESS) [4].

Laut deutscher S2k-Leitlinie sollte bei bestätigtem Verdacht einer CRSwNP mit Nasenspülungen mit Salzlösungen oder INCS begonnen werden. Eine weitere Therapieoption sind SCS, die entweder allein oder zusätzlich zu INCS angewendet werden. Ist dadurch keine Beschwerdefreiheit zu erreichen, sollte ggf. eine NNH-OP durchgeführt werden. Eine länger-dauernde antibiotische Therapie mit Doxycyclin kann laut deutscher S2k-Leitlinie ebenfalls erwogen werden. Die Evidenz zur Wirksamkeit dieser Therapie ist jedoch äußerst begrenzt. Als zusätzliche Therapieoptionen kann bei Versagen der konservativen Therapien die Off-Label-Behandlung mit den Biologika Omalizumab, Mepolizumab oder Reslizumab sinnvoll sein [1]. Bisher ist keines dieser Biologika im Anwendungsgebiet CRSwNP zugelassen.

Charakterisierung der Zielpopulation

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 [38].

Art und Größe der Zielpopulation werden in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 hergeleitet.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Dupilumab ist geeignet als Add-on-Therapie mit INCS zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Ziel der Behandlung der CRSwNP ist das Erreichen bzw. der Erhalt einer guten Kontrolle der Erkrankung. Dazu gehören insbesondere:

- die Verbesserung der Nasenverstopfung sowie der anterioren und posterioren Rhinorrhoe und die damit verbundene Verbesserung der Nasenatmung
- die Verbesserung bzw. die Wiederherstellung des Geruchs- und Geschmackssinns
- die Verbesserung weiterer rhinosinuitisspezifischer Symptome wie Ohrenschmerzen, Husten und Schmerzen oder Druckgefühl im Gesicht
- die Vermeidung von NNH-OPs und den damit verbundenen, mitunter schwerwiegenden Komplikationen
- die Vermeidung jeder einzelnen SCS-Dosis und den damit verbundenen Nebenwirkungen
- die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, speziell hinsichtlich Schlafqualität, körperlicher Aktivität, Produktivität, Konzentrationsfähigkeit und Gemütszustand

Im Folgenden werden die Limitationen der Therapien beschrieben, die für die Behandlung der CRSwNP ebenfalls in Frage kommen.

Limitationen von Nasenspülungen mit Salzlösungen

Mithilfe von Salzlösungen, angewendet als Nasentropfen, -spray oder -spülungen, werden die Nasengänge und die Nasennebenhöhlen gespült. Dadurch wird das Nasensekret verdünnt und ausgespült sowie die mukoziliäre Reinigung verbessert. Das Ausspülen von Allergenen und Bakterien führt letztlich zum Abschwellen der Schleimhaut [4, 37, 39]. So werden zwar die Symptome zeitweise gebessert, die ursächlichen, übersteigerten entzündlichen Prozesse werden dadurch aber nur marginal beeinflusst. Die Anwendung von Nasenspülungen z. B. als hochvolumige (≥ 150 ml), iso- bis leicht hypertone Spülung wird laut deutscher S2k-Leitlinie als Standardtherapie der CRSwNP angesehen [1].

Zusammenfassend handelt es sich bei Nasenspülungen mit Salzlösungen um eine supportive und rein symptomatische Therapie.

Limitationen der Erhaltungstherapie mit INCS

Intranasale Kortikosteroide wirken lokal entzündungshemmend und antiallergisch [40]. Bei Patienten mit CRSwNP bewirken INCS eine Verbesserung der subjektiven Symptomatik [1]. INCS verringern die Polypengröße, was zu einer Verbesserung der durch die Polypen verursachten Verengung der Nasengänge führt und eine Verringerung der post-operativen Rezidivrate unterstützt [41]. Zu den häufigsten Nebenwirkungen der INCS gehören Epistaxis (Nasenbluten) sowie Schleimhautreizungen [42].

Zusammenfassend wirken INCS lokal und adressieren nicht die der CRSwNP zugrundeliegende systemische Entzündung.

Limitationen der Therapie mit SCS

Die systemische Anwendung von Kortikosteroiden kann entweder allein (oral oder subkutan) oder zusätzlich zur topischen Therapie erfolgen [1]. SCS können die Polypengröße und nasalen Symptome bei Patienten mit CRSwNP mit einer größeren Effektstärke als INCS reduzieren [1]. Der maximale Behandlungseffekt mit SCS wird gemessen an der Polypengröße in der Regel zwei Wochen nach Beginn der Behandlung erreicht [43]. Der Effekt sowohl bezüglich Polypengröße als auch Nasenverstopfung und Rhinorrhoe ist jedoch zeitlich begrenzt. Nach Absetzen der SCS-Therapie wachsen die Polypen innerhalb von etwa drei Monaten auf ihre Ausgangsgröße an und auch die nasalen Symptome treten wenige Wochen nach Absetzen erneut auf. Die klinische Wirksamkeit nimmt mit zunehmender Anzahl der SCS-Zyklen ab [1]. Daher ist ein längerfristiger Einsatz von SCS bei Patienten mit CRSwNP nicht sinnvoll [37].

Außerdem kann der Einsatz von SCS mit schweren Nebenwirkungen verbunden sein. Zu den häufigsten Nebenwirkungen der SCS-Therapie gehören die Entwicklung eines Diabetes mellitus, Osteoporose, Bluthochdruck, Gewichtszunahme, Hautveränderungen, Stimmungsschwankungen, Schlafprobleme, Glaukome sowie das Cushing-Syndrom. Aktuelle Untersuchungen bei Patienten mit Asthma weisen darauf hin, dass jede Gabe von SCS (in diesem Fall orale Kortikosteroide, OCS) unabhängig von Dauer und Dosis, zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen führt [44]. Bereits eine kurzzeitige Behandlung mit OCS erhöht das Risiko der Patienten an einer Sepsis zu erkranken, eine venöse Thromboembolie oder eine Fraktur zu erleiden deutlich [45]. Daher gilt es, jede einzelne Gabe von SCS möglichst zu vermeiden.

Zusammenfassend adressieren SCS zwar die systemische Entzündung, wirken aber nicht zielgerichtet auf die der CRSwNP zugrundeliegende Typ-2-Inflammation und sollten aufgrund erheblicher Nebenwirkungen so weit wie möglich vermieden werden.

Limitationen der Therapie mit Antibiotika

Laut deutscher S2k-Leitlinie kann bei Patienten mit CRSwNP und Rezidivpolyposis eine Doxycyclin-Therapie in Erwägung gezogen werden [1] und auch das EPOS nennt Doxycyclin als Therapieoption [46]. Andere Antibiotika als Doxycyclin werden in der deutschen S2k-Leitlinie zur Therapie der CRSwNP nicht empfohlen [1]. Antibiotika sind generell nicht als Dauertherapie geeignet. Zu den bekannten Nebenwirkungen von Doxycyclin gehören gastrointestinale Ereignisse sowie unerwünschte Reaktionen der Haut [47].

Therapie mit Biologika

Das European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases (EUFOREA) hat in einem aktuellen Konsensuspapier Kriterien für den Einsatz von Biologika zur Behandlung von CRSwNP-Patienten mit bilateralen Nasenpolypen vorgeschlagen [30]. Abhängig davon, ob der Patient in der Vergangenheit bereits eine oder noch keine NNH-OP hatte, empfehlen die Autoren den Einsatz von Biologika, wenn mindestens drei (bei OP-Historie) bzw. vier (ohne OP-Historie) der folgenden Kriterien erfüllt sind:

- Typ-2-Inflammation
- Notwendigkeit des Einsatzes von SCS in den letzten zwei Jahren
- Signifikante Beeinträchtigung der Lebensqualität
- Signifikanter Geruchsverlust
- Diagnose komorbiden Asthmas

Auch laut deutscher S2k-Leitlinie können ausgewählte Biologika bei Versagen etablierter Therapieformen im Einzelfall zur Off-Label-Behandlung von Patienten mit CRSwNP eingesetzt werden [1]. Zur Behandlung der zugrundeliegenden Typ-2-Inflammation kommt prinzipiell die Therapien mit dem Anti-IgE-Antikörper Omalizumab oder einem der beiden Anti-IL-5-Antikörper Reslizumab und Mepolizumab infrage. Allerdings liegt bisher für keines der genannten Biologika eine Marktzulassung zur Behandlung von Patienten mit CRSwNP vor.

Im Rahmen der Entwicklung des Anti-IgE-Antikörpers Omalizumab zur Behandlung von Patienten mit Asthma wurde als günstige Nebenwirkung eine Verkleinerung der Nasenpolypen bei Patienten mit komorbider CRSwNP beschrieben [13]. Die Phase-III-Studien POLYP 1 und POLYP 2 zur Untersuchung von Omalizumab bei Patienten mit CRSwNP sind abgeschlossen und nach Präsentation der Ergebnisse beim ACAAI 2019 Annual Scientific Meeting wird die zugehörige Volltextpublikation erwartet. Die Anti-IL-5-Antikörper Reslizumab und Mepolizumab bewirken eine messbare Reduktion des IL-5-Spiegels im Nasensekret sowie eine Reduktion der Polypengröße und eine Verbesserung des CT-Befundes [20].

Die Anti-IL-5- und Anti-IgE-Therapie zielen jeweils auf einen speziellen Teilbereich der durch Typ-2-Inflammation vermittelten Immunreaktion ab. Die Wirkung von Dupilumab ist dagegen breiter. Indem es die IL-4- und IL-13-Signalwege blockiert, hemmt Dupilumab die Schlüsselsignale, die zum epithelialen Gewebeumbau und der Polypenbildung führen bzw. führen würden [48].

Zusammenfassend werden Biologika 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 hat. Allerdings verhindert das Fehlen von Zulassungen von Biologika im Anwendungsgebiet den einfachen Zugang für die meisten Patienten mit einer unzureichend kontrollierten, schweren CRSwNP. Es besteht daher ein ganz erheblicher therapeutischer Bedarf an einer zugelassenen zielgerichteten Therapie, die eine wirksame und sichere Langzeitbehandlung von Patienten mit unzureichend kontrollierter, schwerer CRSwNP bietet.

Mit der Erweiterung der Zulassung am 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 und diesen bisher ungedeckten medizinischen Bedarf erfüllt.

Limitation der chirurgischen Behandlung

Die chirurgische Behandlung der CRSwNP findet primär bei rezidivierenden Verlaufsformen ihre Anwendung [1]. Die Indikationsstellung zur NNH-OP erfolgt gemäß deutscher S2k-Leitlinie anhand der Krankengeschichte, den Befunden von Rhinoskopie oder Endoskopie und einem angemessenen bildgebenden Verfahren, d.h. CT, digitaler Volumentomographie (DVT) oder Magnetresonanztomographie (MRT). Je nach Ausprägung der Erkrankung und Anatomie wird eine individuell adaptierte Operationsstrategie entwickelt [1].

Die funktionelle endoskopische Nasennebenhöhlenoperation (FESS) ist der derzeitige Standard der endonasalen Chirurgie. Die FESS ist minimalinvasiv und es werden nur die entzündlich veränderten Bereiche der Schleimhaut sowie die Polypen entfernt. Trotz positiver Effekte auf die Mehrheit der CRSwNP-Symptome zeigt ein chirurgischer Eingriff meist nur begrenzte Verbesserungen des Geruchssinns oder kann die Symptomatik sogar verschlechtern.

Eine weitere Limitation der chirurgischen Therapie stellt insbesondere die hohe Rezidivrate dar: So wurde in einer Kohorte von 363 CRSwNP-Patienten nach endoskopischer NNH-OP, 6 Monate nach der OP bei 35 % eine Rezidivpolyposis festgestellt, nach 12 Monaten lag die Rezidivrate bei 38 % und nach 18 Monaten bereits bei 40 % [2]. In einer weiteren Kohortenstudie mit 47 CRSwNP-Patienten trat bei 78,9 % der Patienten innerhalb von 12 Jahren nach dem Eingriff ein Rezidiv auf [3]. Bei einem hohen Anteil der Patienten mit einer Rezidivpolyposis ist deshalb im weiteren Verlauf eine erneute NNH-OP erforderlich. So zeigt eine kürzlich veröffentlichte Kohortenstudie zu Rhinosinusitis des GALEN (Global Allergy And Asthma European Network) mit insgesamt 445 eingeschlossenen CRSwNP-Patienten, dass sich ca. 59,2 % der Patienten mit einer NNH-OP in der Vergangenheit im Verlauf der Erkrankung mindestens einer weiteren NNH-OP unterziehen [49].

Besonders Patienten mit ausgeprägter Typ-2-Inflammation, gemessen an einer erhöhten Eosinophilenzahl im Blut und/oder Gewebe sowie erhöhten IL-5 und IgE-Werten im Blut und/oder der Nasennebenhöhlenschleimhaut, haben ein hohes Rezidivrisiko und benötigen in der Regel mehrere Operationen [50].

Außerdem gehen NNH-OPs mit dem Risiko für Komplikationen einher. Die potentiell schwerwiegendsten Komplikationen einer NNH-OP umfassen das Austreten von Cerebrospinalflüssigkeit, Verletzungen der inneren Halsschlagader, Meningitis, Blutungen sowie Verletzungen des Sehnervs oder des Auges [51-53].

Zusammenfassend stellt die NNH-OP eine invasive Therapieoption dar und wird vor allem für Patienten, bei denen andere Therapieoptionen nicht zu einer Verbesserung geführt haben, durchgeführt. Ein chirurgischer Eingriff behandelt jedoch nicht die der CRSwNP zugrundeliegende systemische Erkrankung und geht mit einem Risiko für schwere Komplikationen sowie einer hohen Wahrscheinlichkeit für Rezidive einher.

Dupilumab adressiert den therapeutischen Bedarf für Patienten mit schwerer CRSwNP

Für die Zielpopulation ergibt sich ein ganz erheblicher, bisher ungedeckter therapeutischer Bedarf für eine hochwirksame und zielgerichtete Therapie, die die Symptomatik der CRSwNP sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten dauerhaft verbessert.

Für Patienten mit schwerer CRSwNP, die durch eine Therapie mit INCS und SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, gibt es zudem derzeit keinerlei weitere im Anwendungsgebiet zugelassene Therapieoptionen.

Mit der Zulassungserweiterung am 24.10.2019 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-IL-4-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 bisher verfügbaren Therapien keine ausreichende Krankheitskontrolle erreichen.

Die Wirkung von Dupilumab ist zielgerichtet und wirkt auf die systemische Entzündung. Daher adressiert der Wirkungsbereich von Dupilumab das gesamte Spektrum der klinischen Manifestationen der CRSwNP. Dupilumab als Add-on-Therapie zu INCS reduziert die Symptomschwere der nasalen Kongestion/Obstruktion, der anterioren und posterioren Rhinorrhoe gegenüber der zVT erheblich. Zudem führt Dupilumab beim eingeschränkten Geruchs- und Geschmackssinn von CRSwNP-Patienten zu einer großen Verbesserung. Die Verringerung der Symptomlast spiegelt sich auch in einer signifikanten Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, insbesondere in den für Patienten mit schwerer CRSwNP relevanten Bereichen Schlafqualität, körperliche Aktivität, Produktivität, Konzentrationsfähigkeit und Gemütszustand wider. Außerdem verringert Dupilumab die Notwendigkeit von SCS und chirurgischen Eingriffen.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

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 [38].

Publizierte Kennzahlen zur Epidemiologie der CRSwNP

Zur Epidemiologie der chronischen Rhinosinusitis mit und ohne Nasenpolypen verweist die deutsche S2k-Leitlinie [1] auf eine Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2015 [54]. Die darin zusammengefassten Kohortenstudien zur Epidemiologie der CRSwNP in Europa sind in Tabelle 3-1 aufgeführt.

Tabelle 3-1: Publierte epidemiologische Kennzahlen zur CRSwNP in Europa

Referenz	Jahr ^a	Prävalenz [95 % KI]	Kohorte	Methodik	Land
Hedman et al. [55]	1996	4,3 % [2,8–5,8.]	Bevölkerung; N = 4.300	Fragebogen	Finnland
Klossek et al. [56]	2002	2,11 % [1,83; 2,39]	Bevölkerung; N = 10.033	Fragebogen	Frankreich
Johansson et al. [57]	2000	2,7 % [1,9; 3,5]	Bevölkerung; N = 1.387	Nasenendoskopie und Fragebogen	Schweden
A: Jahr der Datenerhebung KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Studie Quelle: Modifiziert nach [54]					

In einer im Jahr 1996 von Hedman et al. in Finnland durchgeführten Kohortenstudie zur Prävalenz von Asthma, COPD, NSAID-ERD und Nasenpolypen wurden 4.300 zufällig ausgewählte Personen im Alter von 18 bis 65 Jahren auf dem Postweg befragt [55]. Für Nasenpolypen geben die Autoren eine Prävalenz von 4,3 % (95 % KI: [2,8; 5,8] an.

Neben der fehlenden Aktualität der Studie ist dieses Ergebnis mit erheblichen methodischen Unsicherheiten assoziiert. So war die Fallzahl der Studie für die Bestimmung der Asthma-Prävalenz geplant und der verwendete Fragebogen nicht für die Erhebung von Nasenpolypen vorgesehen. Das Vorliegen von Nasenpolypen wurde in einer einzigen Frage („Have polyps been found in your nose?“) ohne zeitlichen Bezug und ohne Bezug zu Symptomen oder

Krankheitsverlauf der CRSwNP ermittelt [55]. Da sich die Mehrheit der Fragen auf Asthma bezog ist außerdem anzunehmen, dass Patienten mit Asthma unter den Teilnehmern überrepräsentiert waren. Da Asthma und CRSwNP häufig gemeinsam auftreten, ist die angegebene Prävalenz der Nasenpolypen nur eingeschränkt auf die Gesamtbevölkerung übertragbar.

Im Jahr 2002 wurde von Klossek et al. eine Kohortenstudie zur Prävalenz der Nasenpolypen in Frankreich durchgeführt [56]. 10.033 zufällig ausgewählte Personen im Alter von ≥ 18 Jahren wurden in einem persönlichen Interview im ersten Schritt zu Symptomen der CRSwNP, Vortherapie, Komorbiditäten und dem Vorliegen von Nasenpolypen befragt. Personen, bei denen anhand dieser Kriterien Nasenpolypen festgestellt wurden, wurde im zweiten Schritt ein Fragebogen zu Krankheitscharakteristika und -historie vorgelegt. Eine ärztliche Untersuchung erfolgte im Rahmen der Studie nicht. Die Prävalenz der Nasenpolypen in der Gesamtbevölkerung wird von den Autoren mit 2,11 % (95 % KI: [1,83; 2,39]) angegeben. Von den insgesamt 212 Personen, bei denen anhand des Fragebogens Nasenpolypen festgestellt wurden, hatten nur 145 Personen in der Vergangenheit einen Arzt konsultiert. Von diesen 145 Personen hatten lediglich 18,6 % eine ärztliche Diagnose von Nasenpolypen erhalten, die im Mittel über 10 Jahre zurücklag [56]. Diese Zahlen lassen darauf schließen, dass die in der Studie ermittelte Prävalenz von 2,11 % deutlich über der Prävalenz der ärztlich diagnostizierten Nasenpolypen bzw. CRSwNP liegt.

Gemäß deutscher S2k-Leitlinie erfolgt die Diagnose der CRSwNP anhand der spezifischen Symptome (Nasenatmungsbehinderung, anteriore und/oder posteriore Rhinorrhoe, Gesichtsschmerz, Riechstörung) sowie einer Rhinoskopie oder Nasenendoskopie. Eine ausschließlich fragebogenbasierte Untersuchung scheint daher generell nicht zur Bestimmung verlässlicher epidemiologischer Kennzahlen geeignet.

In einer im Jahr 2000 durchgeführten schwedischen Kohortenstudie zur Prävalenz von Nasenpolypen wurde neben einem strukturierten Interview zu Rhinitis, Asthma und NSAID-ERD eine nasenendoskopische Untersuchung durchgeführt [57]. Die Kohorte umfasste 1.900 zufällig ausgewählte Personen im Alter von > 20 Jahren, von denen 1.387 (73 %) zur Untersuchung im Studienzentrum erschienen. Für die schwedische Gesamtbevölkerung wird eine Prävalenz der Nasenpolypen von 2,7 % (95 % KI: [1,9; 3,5]) angegeben. Die spezifischen Symptome der CRSwNP wurden in der Studie nicht erhoben, sodass auch Patienten mit Nasenpolypen, die keine Beschwerden verursachen, erfasst wurden. Außerdem erschienen besonders junge und ältere Patienten nicht zur Untersuchung im Studienzentrum [57], was potenziell zu einer Verzerrung des Ergebnisses führt.

In einer orientierenden Literaturrecherche wurden keine weiteren Quellen zur Epidemiologie der CRSwNP in Europa identifiziert.

Zusammenfassend sind keine verlässlichen epidemiologischen Kennzahlen für die Gesamterkrankung CRSwNP für Deutschland verfügbar. Die drei in Europa durchgeführten Studien basieren auf Kohorten zufällig ausgewählter Patienten [55-57]. Die ermittelten Prävalenzen umfassen demnach auch Patienten mit nicht symptomatischen Nasenpolypen bzw. nicht symptomatischer CRSwNP und Patienten, die bisher keinen Arzt konsultiert haben. Wie die Studie von Klossek et al. zeigt, ist der Anteil der Patienten, bei denen die Symptomatik der CRSwNP so schwer ist, dass sie einen Arzt aufgesucht haben, deutlich geringer [56]. Eine hohe Diskrepanz zwischen epidemiologischen Schätzungen und dem Anteil an Patienten mit ärztlich diagnostizierter Prävalenz wurde in der Vergangenheit bereits beobachtet [58]. Patienten mit klinisch unauffälliger CRSwNP kommen in der Versorgungsrealität nicht für eine medikamentöse Therapie in Frage.

Für Patienten mit schweren Verlaufsformen und unkontrollierter Symptomatik, zum Zweck einer ausreichend sicheren Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation im Rahmen dieses Dossiers liegen bisher keine Daten vor.

Daher wurde eine Analyse von Routinedaten (Krankenkassenabrechnungsdaten) der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) beauftragt [59], deren Methodik und Ergebnisse im Folgenden dargestellt sind.

Kassendatenanalyse

Datenbasis

Die Kassendatenanalyse basiert auf Daten über einen Zeitraum vom 01.01.2012 bis 31.12.2017 der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef). Diese Datenbank greift auf longitudinale Daten der Inanspruchnahme und Ressourcenverbräuche von ca. 8 Millionen Versicherten anonymen aus rund 60 Betriebs- und Innungskrankenkassen zurück (Stand: 25.07.2019). Für Versorgungsforschungsprojekte wird eine Stichprobe aus diesen Versicherten anonymen verwendet, die der Alters- und Geschlechtsverteilung in Deutschland entspricht [60]. Diese Stichprobe enthält ca. 4 Millionen Versicherten anonymen pro Jahr und ermöglicht eine longitudinale Betrachtung der Versicherten über bis zu sechs Jahre.

Methodik zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der Gesamterkrankung CRSwNP

Die auswertungsrelevante Patientenpopulation für die Bestimmung der Prävalenz der Gesamterkrankung CRSwNP im Jahr 2017 basiert dem Anwendungsgebiet entsprechend auf erwachsenen Patienten, die im Jahr 2017 mindestens 18 Jahre und durchgehend versichert waren. Für die Herleitung der Inzidenz mussten die Patienten zusätzlich auch in den vier vorhergehenden Jahren durchgehend versichert sein, um eine Erstdiagnose der Erkrankung im Aufgreifjahr 2017 bzw. einen diagnosefreie Vorbeobachtungszeitraum darstellen zu können. Neben den Stammdaten der Patienten wie Alter und Geschlecht wurden für die Darstellung der Prävalenz und Inzidenz insbesondere Angaben zur Diagnose anhand der International Classification of Diseases (ICD)-10-Kodierung herangezogen.

Dabei existiert eine spezifische Diagnose einer Rhinosinusitis, einer chronischen Rhinosinusitis oder einer CRSwNP allerdings nicht innerhalb dieser ICD-10-Klassifizierung. Die ICD-10-Kodierung J33 entspricht Nasenpolypen und J32 entspricht chronischer Sinusitis. J32 allein wird vor allem auch für die Kodierung von CRS ohne Nasenpolypen verwendet. Die Anforderung CRSwNP mit einer Kombination aus J32 und J33 aufzugreifen, wäre zu restriktiv gewesen. Da angenommen werden kann, dass Nasenpolypen fast ausschließlich mit einer chronischen Rhinosinusitis und damit im Kontext des Anwendungsgebiets von Dupilumab auftreten, wurde eine gesicherte CRSwNP-Diagnose im Rahmen dieser Analyse auf Basis der ICD-10-Kodierung für Nasenpolypen (J33) gewählt und wie folgt definiert:

- ≥ 2 gesicherte ambulante J33-Diagnosen in mindestens zwei verschiedenen Quartalen (M2Q)

ODER

- ≥ 1 stationäre J33-Hauptdiagnose.
- Stationäre J33-Nebendiagnosen flossen bei Vorliegen einer taggleichen J32-Hauptdiagnose (Chronische Sinusitis) wie eine J33-Hauptdiagnose in die Analyse ein.
- Alle weiteren J33-Nebendiagnosen flossen wie ambulante Diagnosen in die Analyse ein (M2Q).

Da CRSwNP eine chronische Erkrankung ist, wurde das etablierte M2Q-Kriterium, dass zwei gesicherte ambulante Diagnosen in mindestens zwei verschiedenen Quartalen (M2Q) vorliegen müssen, angewendet. Dies entspricht auch der Vorgehensweise bei der Ermittlung des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleiches (Morbi-RSA) der Krankenkassen [61]. Eine stationäre Hauptdiagnose gilt als ausreichend sicher. Stationäre Nebendiagnosen wurden wie ambulante Diagnosen behandelt (M2Q).

Aus diesen Angaben lässt sich die Prävalenz der CRSwNP ableiten. Um die Inzidenz der CRSwNP darzustellen, durften die Patienten darüber hinaus in dem Vorbeobachtungszeitraum von vier Jahren keine einzige J33-Diagnose gehabt haben.

Die so ermittelten Häufigkeiten wurden anschließend auf die GKV-Versicherten sowie auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands hochgerechnet, um die Prävalenz und Inzidenzrate der Gesamterkrankung CRSwNP zu ermitteln. Dabei erfolgte die Hochrechnung auf die GKV-Versicherten nach der Systematik des Risikostrukturausgleiches über die Risikogruppenanteile des Jahres 2017 [62]. Die Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands erfolgte auf Basis der Statistik zur Fortschreibung des Bevölkerungsstandes des Statistischen Bundesamtes [63]. Unsicherheiten bei diesen Berechnungen wurden unter Angabe des 95 % Konfidenzintervalls berücksichtigt [64].

Tabelle 3-2: Prävalenz und Inzidenz der Gesamterkrankung CRSwNP bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) für das Jahr 2017 auf Basis der Kassendatenanalyse [59]

	Anzahl Personen in Datenbank	Gesicherte J33-Diagnose	Gesicherte J33-Diagnose: Hochrechnung Deutschland Gesamtbevölkerung ^{a, b}	Gesicherte J33-Diagnose: Hochrechnung GKV-Versicherte ^a
Prävalenz	3.249.679	9.310	193.962 [190.037; 197.958]	166.564 [163.186; 170.011]
Inzidenz	2.596.544	2.008	50.827 [48.592; 53.152]	43.926 [41.984; 45.948]
Quelle: Auswertung anhand der InGef-Datenbank [59] a: Die Angabe der Unsicherheit erfolgt auf Basis des 95 %-Konfidenzintervalls. b: Prozentangaben basieren auf Daten des Statistischen Bundesamtes, die insgesamt 69.254.205 Erwachsenen zum Stichtag vom 31.12.2017 ausweisen [63].				

Von den 3.249.679 in die Analyse eingeflossenen Personen hatten 9.310 Patienten eine gesicherte J33-basierte Diagnose und damit laut der oben beschriebenen Methodik eine CRSwNP im Jahr 2017. Hochgerechnet auf die GKV-Versicherten entspricht dies 166.564 Patienten.

Betrachtet man weiterhin die Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands für das Jahr 2017, ergibt dies 193.962 Patienten mit der **Gesamterkrankung CRSwNP**. Umgerechnet auf die insgesamt 69.254.205 erwachsenen Personen zum Stichtag vom 31.12.2017 [63] lässt sich eine **Prävalenz von rund 0,28 %** ableiten. Unter Berücksichtigung des 95 % KI für die Anzahl der Patienten mit der Gesamterkrankung CRSwNP in der Gesamtbevölkerung ergibt sich eine Prävalenz zwischen 0,27 bis 0,29 %.

In die Schätzung der Inzidenz der Gesamterkrankung CRSwNP flossen insgesamt 2.596.544 Versicherte ein, von denen 2.008 Patienten unter Berücksichtigung von vier diagnosefreien Vorbeobachtungsjahren im Jahr 2017 erstmalig eine J33-Diagnose hatten. Hochgerechnet auf die GKV-Versicherten entspricht dies 43.926 Patienten bzw. auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland 50.827 Patienten. Umgerechnet auf die insgesamt 69.254.205 erwachsenen Personen zum Stichtag vom 31.12.2017 [63] lässt sich eine **Inzidenzrate von rund 78/100.000** ableiten.

Angaben zu alters- und geschlechtsspezifischen Unterschieden

Die Häufigkeit des Auftretens von Nasenpolypen variiert in Abhängigkeit des Geschlechts und Alters. Betrachtet man die Rate pro 100.000 Versicherten, gibt es unter den 35-jährigen oder älteren Versicherten mehr männliche Patienten mit Nasenpolypen, bei den 18- bis 34-jährigen ist die Verteilung zwischen den Geschlechtern annäherungsweise vergleichbar (Abbildung 3-2). Darüber hinaus steigt die Rate von Patienten mit Nasenpolypen mit zunehmendem Alter. Bei den männlichen Patienten wird dabei die höchste Rate in der Altersstufe von 70–74 Jahren erreicht, bei den weiblichen Patienten etwas früher in der Altersstufe von 65–69 Jahren.

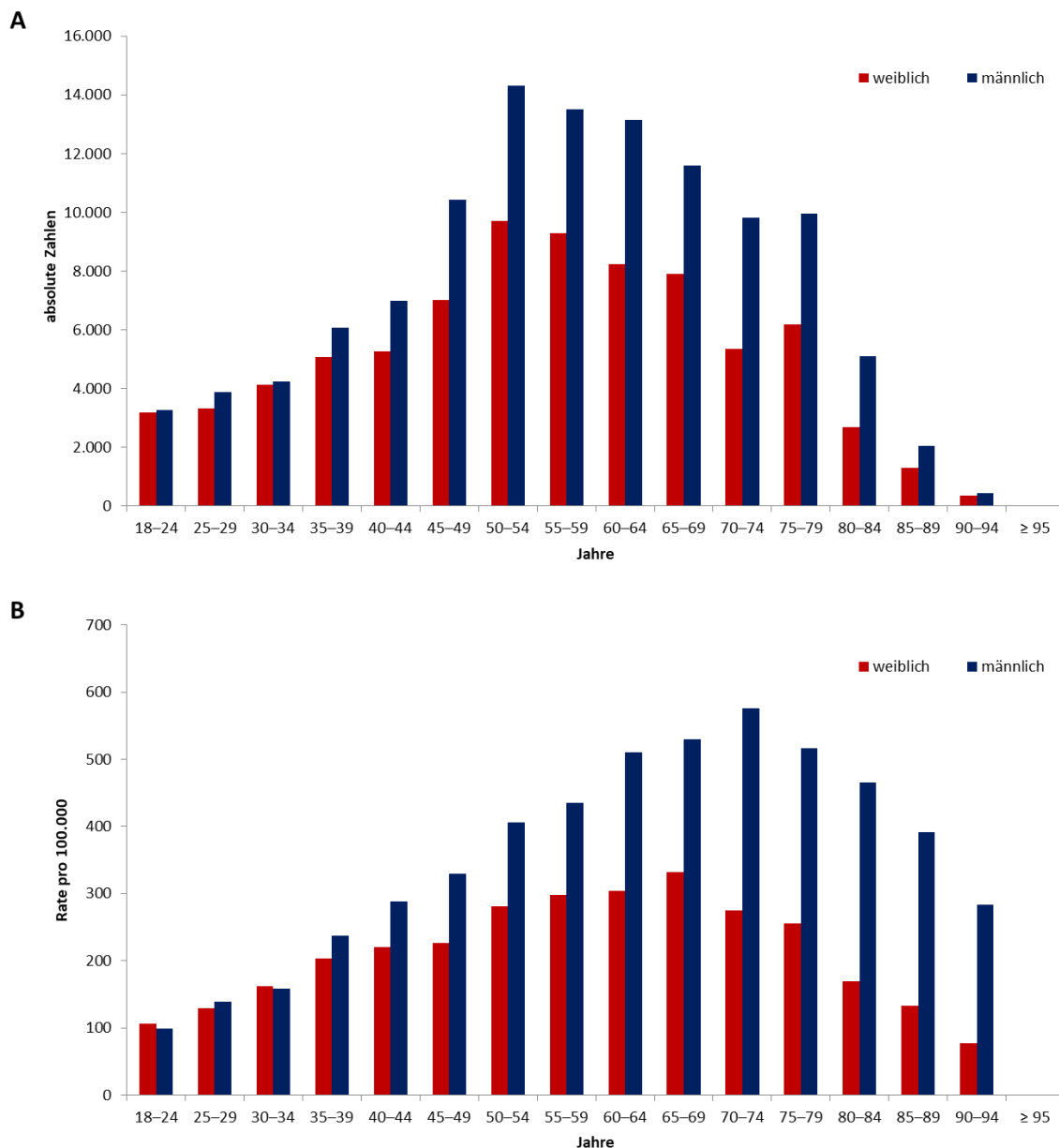


Abbildung 3-2: Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede bei prävalenten Patienten mit der Gesamterkrankung CRSwNP in Deutschland im Jahr 2017: (A) Absolute Zahlen; (B) Raten.

Quelle: Auswertung anhand der InGef-Datenbank [59]

Angaben zur Unsicherheit der Schätzungen zu Prävalenz und Inzidenz

Die obigen Angaben unterliegen gewissen Unsicherheiten. Dazu gehört auch der zeitlich begrenzte Beobachtungszeitraum der Kassendatenanalyse, während die durchschnittliche Erkrankungszeit der CRSwNP in etwa bei zehn Jahren liegt (siehe Modul 4), sodass die Krankengeschichte nicht vollständig berücksichtigt werden kann. Dabei werden Unsicherheiten der berechneten epidemiologischen Kennzahlen auf Basis der Kassendatenanalyse durch die Angabe von 95 % Konfidenzintervallen quantifiziert.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Es liegen keine Anhaltspunkte für eine systematische Veränderung der Prävalenz- und Inzidenzraten in dem hier relevanten Anwendungsgebiet von Dupilumab (Dupixent®) vor. Dementsprechend ist eine Änderung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland lediglich auf eine veränderte Gesamtbevölkerung zurückzuführen.

Nachfolgend ist daher in Tabelle 3-3 die Entwicklung der Prävalenz der Gesamterkrankung CRSwNP basierend auf der Entwicklung der Gesamtbevölkerung dargestellt. Grundlage für diese Berechnung ist die 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung 2019, Hauptvarianten 1–3 [65].

Aus dieser Vorausberechnung ergeben sich keine wesentlichen Änderungen der Anzahl prävalenter Patienten mit der Gesamterkrankung CRSwNP innerhalb der nächsten Jahre, hier dargestellt für die Jahre 2020 bis 2024.

Tabelle 3-3: Änderung der Anzahl prävalenter Patienten mit der Gesamterkrankung CRSwNP basierend auf der Bevölkerungsvorausberechnung

Jahr	Erwachsene Gesamtbevölkerung ^a	Prävalenz ^b	Patientenzahl Gesamtbevölkerung ^c	Patientenzahl GKV-Versicherte ^d
2020	69.609.000–69.653.000	0,28 %	191.010–199.097	166.561–173.613
2021	69.661.000–69.698.000	0,28 %	191.153–199.226	166.685–173.725
2022	69.724.000–69.726.000	0,28 %	191.326–199.306	166.836–173.795
2023	69.708.000–69.750.000	0,28 %	191.282–199.375	166.798–173.855
2024	69.657.000–69.758.000	0,28 %	191.142–199.398	166.676– 173.875
a: Die Spanne ergibt sich aus den Hauptvarianten 1 („Moderate Entwicklung der Fertilität und Lebenserwartung bei niedrigem Wanderungssaldo“), 2 („Moderate Entwicklung der Fertilität, Lebenserwartung und Wanderung“) und 3 („Moderate Entwicklung der Fertilität und Lebenserwartung bei hohem Wanderungssaldo“) der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung 2019 [65] b: Die Prävalenz ergibt sich aus der 12-Monats-Prävalenz der für dieses Dossier durchgeführten Kassendatenanalyse (siehe auch Tabelle 3-2) [59] c: Dargestellt ist die Patientenzahl der Gesamtbevölkerung inklusive nicht in der GKV versicherter Patienten für CRSwNP als Gesamterkrankung. Zur Angabe der Unsicherheit wurde eine anhand des 95 % KI für die Anzahl der prävalenten Patienten in der Gesamtbevölkerung für das Jahr 2017 (siehe auch Tabelle 3-2) eine Spanne der Prävalenz von 0,27 bis 0,29 % angenommen. d: Dargestellt ist die Anzahl der Patienten der GKV-Zielpopulation für CRSwNP als Gesamterkrankung. Dazu wurde der für das Jahr 2017 bestimmte Anteil der GKV-Versicherten von 87,2 % und eine Spanne der Prävalenz der CRSwNP von 0,27 bis 0,29 % zugrunde gelegt [62, 65].				

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in Deutschland in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a
Dupilumab (Dupixent [®])	12.244–14.641	10.500 –12.572
a: Die Angabe der Unsicherheit erfolgt auf Basis des 95 % Konfidenzintervalls.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Dupilumab (Dupixent[®]) ist angezeigt als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden bei Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann [38].

Die auswertungsrelevante Patientenpopulation für die Herleitung der Zielpopulation von Dupilumab (Dupixent[®]) in dem hier relevanten Anwendungsgebiet basiert auf erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre bezogen auf den 01.01.2017), die im Studienzeitraum vom 01.01.2012 bis 31.12.2017 durchgängig versichert waren. Neben den Stammdaten der Patienten wie Alter und Geschlecht wurden insbesondere Angaben zur Diagnose sowie zur Arzneimittelversorgung und operativen Eingriffen herangezogen.

Die Herleitung der für dieses Dossier relevanten Zielpopulation von Dupilumab (Dupixent[®]) beruht auf vier aufeinanderfolgenden Schritten, die in Abbildung 3-3 bzw. Tabelle 3-5 zusammenfassend gezeigt und im Folgenden detaillierter erläutert werden.

Die so ermittelten absoluten Häufigkeiten wurden für jeden Analyseschritt auf die GKV-Versicherten sowie auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands hochgerechnet. Dabei erfolgte die Hochrechnung auf die GKV-Versicherten nach der Systematik des Risikostrukturausgleiches über die Risikogruppenanteile des Jahres 2017 [62]. Die Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands erfolgte auf Basis der Statistik zur Fortschreibung des Bevölkerungsstandes des Statistischen Bundesamtes [63]. Unsicherheiten bei diesen Berechnungen wurden unter Angabe des 95 % Konfidenzintervalls berücksichtigt [64].

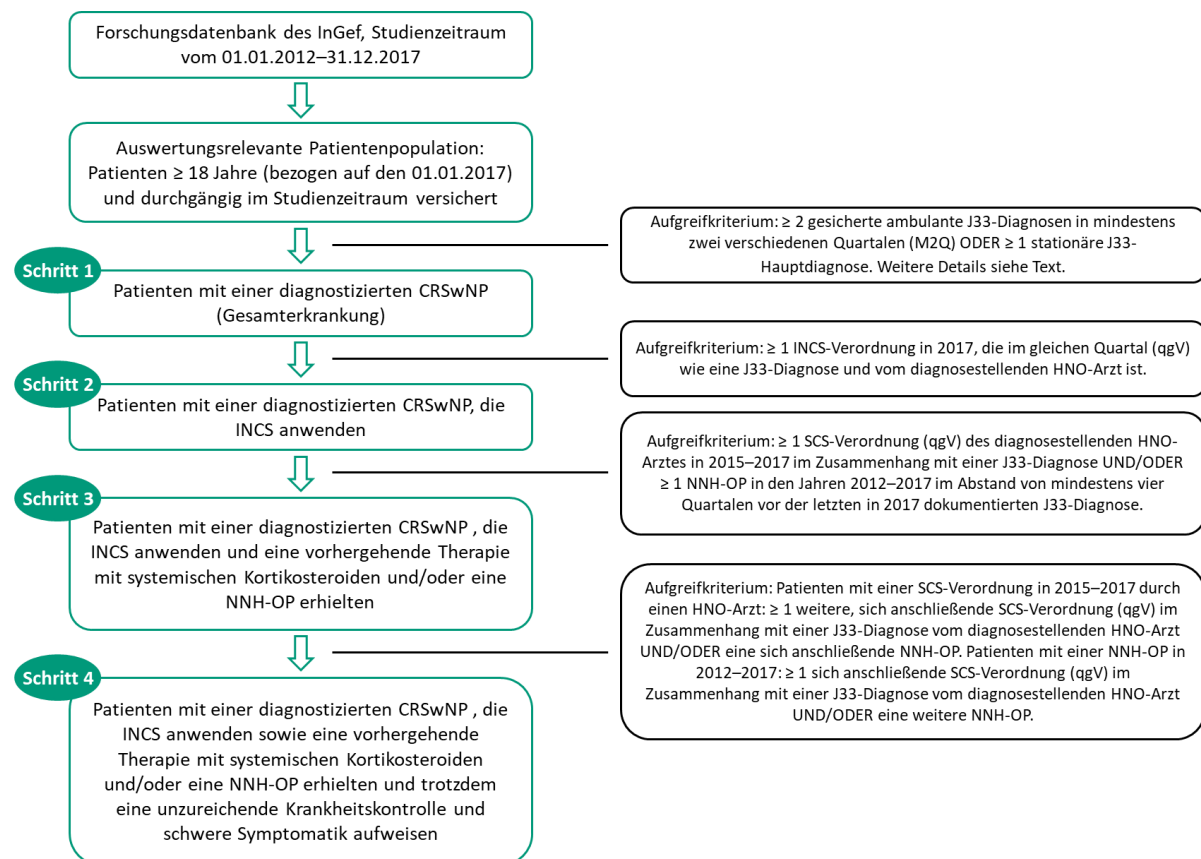


Abbildung 3-3: Flowchart zur Herleitung der Prävalenz der Zielpopulation.

Schritt 1: Patienten mit einer **diagnostizierten Gesamterkrankung CRSwNP**

Eine spezifische Diagnose einer Rhinosinusitis, einer chronischen Rhinosinusitis oder einer CRSwNP existiert nicht innerhalb der International Classification of Diseases (ICD)-10-Kodierung. Da aber angenommen werden kann, dass Nasenpolypen fast ausschließlich aufgrund einer chronischen Rhinosinusitis auftreten, wurde eine gesicherte Diagnose einer CRSwNP auf Basis der ICD-10-Kodierung für Nasenpolypen (J33) wie folgt definiert:

- ≥ 2 gesicherte ambulante J33-Diagnosen in mindestens zwei verschiedenen Quartalen (M2Q)

ODER

- ≥ 1 stationäre J33-Hauptdiagnose.
- Stationäre J33-Nebendiagnosen flossen bei Vorliegen einer taggleichen J32-Hauptdiagnose (Chronische Sinusitis) wie eine J33-Hauptdiagnose ein.
- Alle weiteren J33-Nebendiagnosen flossen wie ambulante Diagnosen in die Analyse ein.

Da CRSwNP eine chronische Erkrankung ist, wurde das etablierte M2Q-Kriterium, dass zwei gesicherte ambulante Diagnosen in mindestens zwei verschiedenen Quartalen (M2Q) vorliegen müssen, angewendet. Dies entspricht auch der Vorgehensweise bei der Ermittlung des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleiches (Morbi-RSA) der Krankenkassen [61]. Eine stationäre Hauptdiagnose gilt als ausreichend sicher. Stationäre Nebendiagnosen wurden wie ambulante Diagnosen behandelt (M2Q).

Es ergibt sich ein Anteil von 167.918 Patienten innerhalb der GKV-Versicherten mit einer Spanne von 164.107 bis 171.813 bzw. 195.347 Patienten innerhalb der Gesamtbevölkerung Deutschlands mit einer Spanne von 190.941 bis 199.849 Patienten, die eine diagnostizierte CRSwNP aufweisen.

*Schritt 2: Patienten mit einer diagnostizierten CRSwNP, **die INCS anwenden***

Da Dupilumab (Dupixent®) im Anwendungsgebiet eine Add-on-Therapie zu INCS ist [38], wurde das über die oben dargestellte ICD-10-Kodierung identifizierte Patientenkollektiv weiter auf das Vorliegen von mindestens einer INCS-Verordnung im Jahr 2017 analysiert. Um sicherzustellen, dass die INCS-Verordnung aufgrund von CRSwNP erfolgte, musste diese im gleichen Quartal (qgV) wie eine J33-Diagnose vorliegen und von dem J33-diagnosestellenden Hals-Nasen-Ohrenarzt (HNO-Arzt) ausgestellt wurden sein. Dabei wurde das Aufgreifkriterium einer INCS-Verordnung über den jeweiligen Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Code (ATC-Code) für folgende Wirkstoffe definiert:

- Beclometason [R01AD01]
- Flunisolid [R01AD04]
- Budesonid [R01AD05]
- Betamethason [R01AD06]
- Fluticason [R01AD08]
- Mometason [R01AD09]
- Triamcinolon [R01AD11]
- Fluticasonfuroat [R01AD12]

- Fluocortin [R01AD21]
- Dexamethason (Kombinationen) [R01AD53]
- Fluticason (Kombinationen) [R01AD58]

Die Zuordnung zum diagnosestellenden HNO-Arzt erfolgte über die pseudonymisierte Arztnummer.

Es ergibt sich ein Anteil von 84.878 Patienten innerhalb der GKV-Versicherten mit einer Spanne von 82.183 bis 87.658 bzw. 98.858 Patienten innerhalb der Gesamtbevölkerung Deutschlands mit einer Spanne von 95.737 bis 102.074 Patienten, die 2017 eine diagnostizierte CRSwNP aufweisen und INCS erhalten.

*Schritt 3: Patienten mit einer diagnostizierten CRSwNP, die INCS anwenden und eine **vorhergehende Therapie mit systemischen Kortikosteroiden und/oder NNH-OP** erhielten*

Da Dupilumab (Dupixent®) im Anwendungsgebiet für Patienten zugelassen ist, die eine vorhergehende Therapie mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischen Eingriff erhielten [38], wurde das in Schritt 2 identifizierte Patientenkollektiv weiter auf vorherige Therapie mit SCS und/oder NNH-OP analysiert. Es musste mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- SCS-Historie (Schritt 3.1): ≥ 1 SCS-Verordnung des diagnosestellenden HNO-Arztes in den Jahren 2015 bis 2017 im Zusammenhang mit einer CRSwNP-Diagnose im gleichen Quartal (qgV)
- OP-Historie (Schritt 3.2): ≥ 1 Operation von 2012 – 2017 im Abstand von mindestens vier Quartalen vor der letzten in 2017 dokumentierten CRSwNP-Diagnose.

Da SCS für eine Vielzahl von Erkrankungen verschrieben wird, musste für das erste Kriterium ein Zusammenhang zwischen SCS-Verordnung und CRSwNP-Diagnose bestehen, um sicherzustellen, dass die Patienten ihre SCS-Verordnung aufgrund einer CRSwNP, nicht aber aufgrund anderer Erkrankungen wie beispielsweise Asthma erhalten haben. Dieser Zusammenhang wurde über den diagnosestellenden HNO-Arzt hergestellt. Bei der Berücksichtigung der vorherigen SCS-Therapie wurde in Anlehnung an das EUFOREA Konsensuspapier [30] ein Zeitraum von zwei Jahren (2015 und 2016) gewählt (2017 ergibt als Aufgreifjahr bei einem Teil der Patienten kein volles Kalenderjahr).

Der im zweiten Kriterium begründete Abstand zwischen Operation und einer dokumentierten CRSwNP-Diagnose im Jahr 2017 begründet sich folgendermaßen: Im Anschluss an eine chirurgische Polypenentfernung findet regelhaft eine Nachsorge statt, bei der auch der Einsatz von INCS empfohlen wird [4, 66]. Es wurde daher angenommen, dass im Nachsorgezeitraum ein regelmäßiger Kontakt des Patienten zu einem Leistungserbringer erforderlich ist, sodass im Nachsorgezeitraum sowohl die J33-Diagnose als auch eine INCS-Verordnung dokumentiert sind. Besonders Patienten, die erstmals im Jahr 2016 oder 2017 operiert wurden, würden dann möglicherweise aufgrund ihrer Nachsorgekodierungen im 2017 aufgegriffen werden, obwohl sie keine Nasenpolypen hätten. War eine Operation erfolgreich,

erfolgen im Anschluss an den Nachsorgezeitraum keine weiteren Arztbesuche und es wird keine weitere J33-Diagnose kodiert. Die Dauer der Nachsorge ist dabei nicht definiert und auch von patientenindividuellen Faktoren abhängig. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass eine Nachsorge bei fast allen Versicherten nach vier Quartalen abgeschlossen ist. Das Aufgreifkriterium für einen Patienten, der auf eine Operation versagte, ist daher eine erneute CRSwNP-Diagnose nach mindestens vier Quartalen.

Das Aufgreifkriterium einer SCS-Verordnung wurde dabei über den jeweiligen ATC-Code für folgende Wirkstoffe definiert:

- Methylprednisolon [H02AB04]
- Prednisolon [H02AB06]
- Prednison [H02AB07]
- Betamethason-Depot [H02AB51]
- Methylprednisolon-Depot [H02AB54]
- Prednisolon-Depot [H02AB56]
- Triamcinolon-Depot [H02AB58]

Die Zuordnung zum diagnosestellenden HNO-Arzt erfolgte über die pseudonymisierte Arztnummer.

Die für das Kriterium einer Operation verwendeten Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) waren:

- 5-222.20
- 5-222.21
- 5-224.63
- 5-224.64
- Kombinationen aus mindestens zwei der folgenden Codes: 5-221.6, 5-222.2, 5-222.4, 5-223.5

OPS-Kodes wurden sowohl für den stationären als auch für den ambulanten Bereich untersucht. Für den stationären Bereich war das gleichzeitige Vorliegen einer J33-Hauptdiagnose oder einer J33-Nebendiagnose in Verbindung mit einer J32-Hauptdiagnose am gleichen Tag notwendig. Für den ambulanten Bereich musste eine gesicherte ambulante J33-ICD im gleichen Quartal dokumentiert sein.

Für Schritt 3 ergibt sich ein Anteil von 22.794 Patienten innerhalb der GKV-Versicherten mit einer Spanne von 21.399 bis 24.275 bzw. 26.573 Patienten innerhalb der Gesamtbevölkerung Deutschlands mit einer Spanne von 24.956 bis 28.287 Patienten, die eine diagnostizierte CRSwNP aufweisen, INCS anwenden und eine vorhergehende Therapie mit systemischen Kortikosteroiden und/oder NNH-OP erhielten.

*Schritt 4: Patienten mit einer diagnostizierten CRSwNP, die INCS anwenden sowie eine vorhergehende Therapie mit systemischen Kortikosteroiden und/oder NNH-OP erhielten und trotzdem eine **unzureichende Krankheitskontrolle und schwere Symptomatik** aufweisen*

Da Dupilumab (Dupixent®) im Anwendungsgebiet für schwere, unzureichend kontrollierte CRSwNP vorgesehen ist [38], wurden die Patienten auf schwere Symptomatik und unzureichende Krankheitskontrolle analysiert. Um die Schwere der Symptomatik bzw. die unzureichende Krankheitskontrolle abzubilden, wurde die Inanspruchnahme einer weiteren Therapieoption für schwere CRSwNP herangezogen. SCS und NNH-OP sind Therapieoptionen, die gemäß EPOS vor allem bei schwerer CRSwNP angewendet werden [4]. Es ist davon auszugehen, dass vor allem Patienten mit unzureichender Krankheitskontrolle eine weitere Therapieoption bzw. eine Wiederholung der Therapie in Anspruch nehmen. Hingegen werden Patienten, die unter Dauertherapie von INCS und nach vorheriger Therapie mit SCS und/oder NNH-OP eine ausreichende Therapiekontrolle erreicht haben, keine unnötige SCS-Therapie oder NNH-OP haben. Entsprechend musste in diesem letzten Analyseschritt eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- Patienten mit SCS-Historie in den Jahren 2015 bis 2017: mussten in der Zeit nach erster SCS-Therapie bis 31.12.2017 ≥ 1 weitere, sich anschließende SCS-Verordnung im Zusammenhang mit einer J33-Diagnose im gleichen Quartal (qgV) vom diagnosestellenden HNO-Arzt UND/ODER eine sich anschließende NNH-OP aufweisen.
- Patienten mit OP-Historie in den Jahren 2012 bis 2017: mussten in der Zeit nach der ersten dokumentierten NNH-OP bis 31.12.2017 ≥ 1 sich anschließende SCS-Verordnung im Zusammenhang mit einer J33-Diagnose im gleichen Quartal (qgV) vom diagnosestellenden HNO-Arzt UND/ODER eine weitere NNH-OP aufweisen.

Es ergibt sich ein Anteil von 11.492 Patienten innerhalb der GKV-Versicherten mit einer Spanne von 10.500 bis 12.572 bzw. 13.393 Patienten innerhalb der Gesamtbevölkerung Deutschlands mit einer Spanne von 12.244 bis 14.641 Patienten mit einer diagnostizierten CRSwNP, die INCS anwenden sowie eine vorhergehende Therapie mit systemischen Kortikosteroiden und/oder NNH-OP erhielten und trotzdem eine unzureichende Krankheitskontrolle und schwere Symptomatik aufweisen.

Diese Zahlen entsprechen dem hier relevanten Anwendungsgebiet von Dupilumab (Dupixent®) und damit der in Tabelle 3-4 dargestellten Anzahl von 12.244–14.641 Patienten in der Zielpopulation bzw. **10.500 –12.572 GKV-Patienten in der Zielpopulation.**

Tabelle 3-5: Herleitung der Zielpopulation von Dupilumab (Dupixent®) im Anwendungsgebiet CRSwNP auf Basis der Kassendatenanalyse [59]

Schritt	Bezeichnung	Zeitraum	Anzahl Patienten in der Datenbank	Patientenanzahl Hochrechnung Deutschland ^a	Patientenanzahl Hochrechnung GKV ^a
1	CRSwNP-Gesamterkrankung	2017	7.751	195.347 [190.941; 199.849]	167.918 [164.107; 171.813]
2	INCS-Therapie	2017	3.932	98.858 [95.737; 102.074]	84.878 [82.183; 87.658]
3.1	SCS-Therapie	2015–2017 ^b	872	22.200 [20.724; 23.773]	19.054 [17.780; 20.414]
3.2	NNH-OP (Versagen)	2012–2017	280	7.283 [6.437; 8.231]	6.260 [5.528; 7.081]
3	SCS-Therapie und/oder NNH-OP	2015–2017 bzw. 2012–2017	1044	26.573 [24.956; 28.287]	22.794 [21.399; 24.275]
4	Unzureichende Krankheitskontrolle	2015–2017 bzw. 2012–2017	519	13.393 [12.244; 14.641]	11.492 [10.500; 12.572]
Quelle: Auswertung anhand der InGef-Datenbank [59] a: Die Angabe der Unsicherheit erfolgt auf Basis des 95 %-Konfidenzintervalls. b: SCS in den letzten 2 Jahren entsprechend des European Forum for Research and Education in Allergy and Airway diseases (EUFOREA)-Konsensus; Aufgreifjahr 2017.					

Setzt man die Zahl der 11.492 GKV-Versicherten in dem hier relevanten Anwendungsgebiet von Dupilumab (Dupixent®) in Zusammenhang mit der Gesamtzahl der 60.417.949 erwachsenen GKV-Versicherten im Jahr 2017, so ergibt sich ein Anteil von 0,019 %. Dabei berechnet sich diese Zahl aus

- der Zahl der insgesamt GKV-Versicherten von 72.228.741 im Jahr 2017 [67] sowie
- dem Anteil der 69.254.205 erwachsenen Menschen an der Gesamtbevölkerung von 82.792.351 Personen zum Stichtag vom 31.12.2017 [63]
- auf Basis der Formel $11.492 / (72.228.741 \times (69.254.205 / 82.792.351)) \times 100$.

Der Anteil der hier relevanten Zielpopulation von Dupilumab (Dupixent®) an der Gesamtbevölkerung Deutschlands berechnet auf Basis der Formel $13.393 / 69.254.205 \times 100$ liegt ebenfalls bei 0,019 %.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Dupilumab (Dupixent®)	Erwachsene mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	Erheblich	10.500 - 12.572

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientenpopulation, für die auf Basis der in Modul 4D dargestellten Evidenz ein therapeutisch bedeutsamer erheblicher Zusatznutzen für die Anwendung von Dupilumab beansprucht wird (Tabelle 3-6), entspricht in vollem Umfang der in Abschnitt 3.2.4 abgeleiteten Zielpopulation (siehe Tabelle 3-4). Die Herleitung dieser Patientenpopulation ist in Abschnitt 3.2.4 ausführlich beschrieben.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Beschreibung des Krankheitsbildes wurde medizinisch-wissenschaftliche Fachliteratur herangezogen. Informationen zu einzelnen Wirkstoffen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Zudem wurden internationale und national anerkannte Leitlinien herangezogen.

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der Gesamterkrankung CRSwNP in Deutschland wurde zunächst eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Epidemiologische Kennzahlen für die CRSwNP für Deutschland, insbesondere aber auch für Patienten mit schweren Verlaufsformen und unkontrollierter Symptomatik, zum Zweck einer ausreichend sicheren Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation im Rahmen dieses Dossiers sind nicht verfügbar. Daher wurde eine Analyse von Routinedaten (Krankenkassenabrechnungsdaten) der GKV beauftragt, deren Methodik in Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 beschrieben wird.

Zur Hochrechnung der Zielpopulation und der Berechnung des Anteils an GKV-Patienten an der Zielpopulation wurden Daten des Statistischen Bundesamtes zur Gesamtbevölkerung in Deutschland sowie Informationen des Bundesministeriums für Gesundheit zum Versichertenstatus in der GKV verwendet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) (2017): Rhinosinusitis S2k-Leitlinie.
2. DeConde AS, Mace JC, Levy JM, Rudmik L, Alt JA, Smith TL (2017): Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. The Laryngoscope; 127(3):550-5.

3. Calus L, Van Bruaene N, Bosteels C, Dejonckheere S, Van Zele T, Holtappels G, et al. (2019): Twelve-year follow-up study after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Clinical and translational allergy*; 9:30.
4. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. (2012): EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*; 50(1):1-12.
5. Kim DW, Cho SH (2017): Emerging Endotypes of Chronic Rhinosinusitis and Its Application to Precision Medicine. *Allergy, asthma & immunology research*; 9(4):299-306.
6. Dalziel K, Stein K, Round A, Garside R, Royle P (2003): Systematic review of endoscopic sinus surgery for nasal polyps. *Health technology assessment (Winchester, England)*; 7(17):iii, 1-159.
7. Newton JR, Ah-See KW (2008): A review of nasal polyposis. *Therapeutics and clinical risk management*; 4(2):507-12.
8. Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC (2016): Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*; 4(4):565-72.
9. Hopp R (2017): Do Adult Forms of Chronic Rhinosinusitis Exist in Children and Adolescents? *Sinusitis*; 2:7.
10. Bachert C, Zhang N, Hellings PW, Bousquet J (2018): Endotype-driven care pathways in patients with chronic rhinosinusitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 141(5):1543-51.
11. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. (2019): Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet (London, England)*;
12. Stull DE, Roberts L, Frank L, Heithoff K (2007): Relationship of nasal congestion with sleep, mood, and productivity. *Current medical research and opinion*; 23(4):811-9.
13. Bachert C, Holtappels G (2015): Pathophysiologie der chronischen Rhinosinusitis, konservative Therapieoptionen. *Laryngo-Rhino-Otol*; 94(S 01):S32-S63.
14. Litvack JR, Fong K, Mace J, James KE, Smith TL (2008): Predictors of olfactory dysfunction in patients with chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*; 118(12):2225-30.
15. Kern RC (2000): Chronic sinusitis and anosmia: pathologic changes in the olfactory mucosa. *The Laryngoscope*; 110(7):1071-7.
16. Nordin S, Blomqvist EH, Olsson P, Stjärne P, Ehnhage A (2011): Effects of smell loss on daily life and adopted coping strategies in patients with nasal polyposis with asthma. *Acta oto-laryngologica*; 131(8):826-32.
17. Hulse KE, Stevens WW, Tan BK, Schleimer RP (2015): Pathogenesis of nasal polyposis. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*; 45(2):328-46.
18. Tan BK, Klingler AI, Poposki JA, Stevens WW, Peters AT, Suh LA, et al. (2017): Heterogeneous inflammatory patterns in chronic rhinosinusitis without nasal polyps in Chicago, Illinois. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 139(2):699-703.e7.
19. Lloyd CM, Snelgrove RJ (2018): Type 2 immunity: Expanding our view. *Science immunology*; 3(25)

20. Kato A (2015): Immunopathology of chronic rhinosinusitis. *Allergology international* : official journal of the Japanese Society of Allergology; 64(2):121-30.
21. Schleimer RP (2017): Immunopathogenesis of Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. *Annual review of pathology*; 12:331-57.
22. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD (2016): Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nature reviews Drug discovery*; 15(1):35-50.
23. Robinson D, Humbert M, Buhl R, Cruz AA, Inoue H, Korom S, et al. (2017): Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*; 47(2):161-75.
24. Hammad H, Lambrecht BN (2008): Dendritic cells and epithelial cells: linking innate and adaptive immunity in asthma. *Nature reviews Immunology*; 8(3):193-204.
25. Fulkerson PC, Rothenberg ME (2013): Targeting eosinophils in allergy, inflammation and beyond. *Nature reviews Drug discovery*; 12(2):117-29.
26. Ramanathan M, Jr., Lee W-K, Spannhake EW, Lane AP (2008): Th2 cytokines associated with chronic rhinosinusitis with polyps down-regulate the antimicrobial immune function of human sinonasal epithelial cells. *American journal of rhinology*; 22(2):115-21.
27. Wise SK, Laury AM, Katz EH, Den Beste KA, Parkos CA, Nusrat A (2014): Interleukin-4 and interleukin-13 compromise the sinonasal epithelial barrier and perturb intercellular junction protein expression. *International forum of allergy & rhinology*; 4(5):361-70.
28. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH (2017): Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert review of clinical immunology*; 13(5):425-37.
29. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D, Tomassen P, Keil T, et al. (2012): Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy*; 67(1):91-8.
30. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, Mullol J, Bjermer L, Bousquet J, et al. (2019): EUFOREA Consensus on Biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*;
31. Gelardi M, Iannuzzi L, Tafuri S, Passalacqua G, Quaranta N (2014): Allergic and non-allergic rhinitis: relationship with nasal polyposis, asthma and family history. *Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale*; 34(1):36-41.
32. Olze H, Zuberbier T (2011): Comorbidities between nose and skin allergy. *Current opinion in allergy and clinical immunology*; 11(5):457-63.
33. Kelemence A, Abadoglu O, Gumus C, Berk S, Epozurk K, Akkurt I (2011): The frequency of chronic rhinosinusitis/nasal polyp in COPD and its effect on the severity of COPD. *Copd*; 8(1):8-12.
34. Zelenik K, Matoušek P, Formánek M, Urban O, Komínek P (2015): Patients with chronic rhinosinusitis and simultaneous bronchial asthma suffer from significant extraesophageal reflux. *International forum of allergy & rhinology*; 5(10):944-9.
35. Sharma R, Lakhani R, Rimmer J, Hopkins C (2014): Surgical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *The Cochrane database of systematic reviews*; (11):Cd006990.
36. Jiang RS, Liang KL, Hsin CH, Su MC (2016): The impact of chronic rhinosinusitis on sleep-disordered breathing. *Rhinology*; 54(1):75-9.

37. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, Smith TL, Alt JA, Baroody FM, et al. (2016): International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. International forum of allergy & rhinology; 6 Suppl 1:S22-209.
38. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 10/2019; Fachinformation. Stand: 10/2019 [Zugriff: 19.11.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
39. Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Glew S, Scadding G, et al. (2016): Saline irrigation for chronic rhinosinusitis. The Cochrane database of systematic reviews; 4:Cd011995.
40. ratiopharm GmbH (2013): Mometasonfuroat-ratiopharm® 50 Mikrogramm/Sprühstoß Nasenspray, Suspension; Fachinformation. Stand: 05/2017 [Zugriff: 21.12.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
41. Aukema AA, Mulder PG, Fokkens WJ (2005): Treatment of nasal polyposis and chronic rhinosinusitis with fluticasone propionate nasal drops reduces need for sinus surgery. The Journal of allergy and clinical immunology; 115(5):1017-23.
42. Bachert C, Zhang L, Gevaert P (2015): Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: Focus on nasal polyposis. The Journal of allergy and clinical immunology; 136(6):1431-40.
43. Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, Beule A, Wormald PJ, Mayr S, et al. (2010): Oral steroids and doxycycline: two different approaches to treat nasal polyps. The Journal of allergy and clinical immunology; 125(5):1069-76.e4.
44. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Globe G, Schatz M (2018): Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients. The Journal of allergy and clinical immunology; 141(1):110-6.e7.
45. Waljee AK, Rogers MAM, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM, et al. (2017): Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. BMJ; 357:j1415.
46. Fokkens W, Desrosiers M, Harvey R, Hopkins C, Mullol J, Philpott C, et al. (2019): EPOS2020: development strategy and goals for the latest European Position Paper on Rhinosinusitis. Rhinology; 57(3):162-8.
47. Heumann Pharma (1990): Doxycyclin Heumann 100 mg Tabletten / Doxycyclin Heumann 200 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: 05/2019 [Zugriff: 28.10.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
48. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, et al. (2016): Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. Jama; 315(5):469-79.
49. Khan A, Vandeplas G, Huynh TMT, Joish VN, Mannent L, Tomassen P, et al. (2018): The Global Allergy and Asthma European Network (GALEN rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. Rhinology; 56(4):32-42.
50. Weibman AR, Huang JH, Stevens WW, Suh LA, Price CPE, Lidder AK, et al. (2017): A prospective analysis evaluating tissue biopsy location and its clinical relevance in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. International forum of allergy & rhinology; 7(11):1058-64.
51. Dalziel K, Stein K, Round A, Garside R, Royle P (2006): Endoscopic Sinus Surgery for the Excision of Nasal Polyps: A Systematic Review of Safety and Effectiveness. American Journal of Rhinology; 20(5):506-19.

52. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Topham J, Reeves B, et al. (2006): The national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*; 31(5):390-8.
53. Al-Mujaini A, Wali U, Al-Khabori M (2009): Functional endoscopic sinus surgery: indications and complications in the ophthalmic field. *Oman Med J*; 24(2):70-80.
54. Beule AG (2015): Epidemiologie der chronischen Rhinosinusitis, ausgewählter Risikofaktoren und Komorbiditäten, und ihre ökonomischen Folgen. *Laryngo-Rhino-Otol*; 94(S 01):S1-S23.
55. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM (1999): Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *International journal of epidemiology*; 28(4):717-22.
56. Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Serrano E, Chanal I, et al. (2005): Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study. *Allergy*; 60(2):233-7.
57. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melen I, Bende M (2003): Prevalence of nasal polyps in adults: the Skovde population-based study. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*; 112(7):625-9.
58. Chaaban MR, Walsh EM, Woodworth BA (2013): Epidemiology and differential diagnosis of nasal polyps. *American journal of rhinology & allergy*; 27(6):473-8.
59. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2019): Epidemiologische Untersuchung im Anwendungsgebiet Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP).
60. Andersohn F, Walker J (2016): Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database. *Pharmacoepidemiology and drug safety*; 25(1):106-9.
61. Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (2019): Morbi-RSA: Krankheitsspezifische Morbiditätszuschläge aus dem Gesundheitsfonds. [Zugriff: 16.10.2019]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/anwendung/zweck/#morbi>.
62. Bundesversicherungsamt (2019): Risikostrukturausgleich, Risikogruppenanteile, Grundlagenbescheide 2012 bis 2017. [Zugriff: 22.08.2019]. URL: <https://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html>.
63. Statistisches Bundesamt (2019): GENESIS Online Datenbank, Statistik zur Fortschreibung des Bevölkerungsstandes (EVAS-Nr. 12411); . [Zugriff: 22.08.2019]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabellen/12411*.
64. Fay MP, Feuer EJ (1997): Confidence intervals for directly standardized rates: a method based on the gamma distribution. *Statistics in medicine*; 16(7):791-801.
65. Statistisches Bundesamt (2019): Bevölkerung Deutschlands bis 2060 Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Hauptvarianten 1 bis 9 -. [Zugriff: 30.09.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?__blob=publicationFile.
66. Jorissen M, Bachert C (2009): Effect of corticosteroids on wound healing after endoscopic sinus surgery. *Rhinology*; 47(3):280-6.

67. Bundesministerium für Gesundheit (2018): Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2017. Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13) Stand: 20. März 2018. [Zugriff: 30.09.2019]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2017.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-15 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen Tabelle 3-4 bis Tabelle 3-15 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab (Dupixent®)	Erwachsene Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	1-mal alle 2 Wochen, subkutan	26	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Intranasale Kortikosteroide				
Mometasonfuroat (bspw. Mometasonfuroat Cipla)	Erwachsene Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	1- bis 2-mal täglich, intranasal	365	1
Budesonid (bspw. Aquacort, Budes® Hexal)		1- bis 2-mal täglich, intranasal	365	1
CRSwNP: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; SCS: Systemische Kortikosteroide				
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Dupilumab (Dupixent®)

Basierend auf den Angaben der Fachinformationen erfolgt die Behandlung mit Dupilumab als subkutane Injektion 1-mal alle zwei Wochen [1].

Da es sich bei CRSwNP um eine chronische Erkrankung handelt und Dupilumab laut Fachinformation für die Langzeitbehandlung bestimmt ist [1], wird die Behandlung als Dauertherapie betrachtet. Bezogen auf ein Jahr ergeben sich somit 26 Behandlungen (= 365 Tage / 14 Tage) und 26 Behandlungstage (= 26 Behandlungen × 1 Behandlungstag).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Intranasale Kortikosteroide

Mometasonfuroat

In der intranasalen Applikationsform ist Mometasonfuroat (MFNS) in der Wirkstärke 50 µg verfügbar. Im Rahmen einer kontinuierlichen Dauertherapie besteht eine Zulassung zur Behandlung von Nasenpolypen bei Patienten ab 18 Jahren. Hierbei erfolgt eine Anwendung 1- bis 2-mal täglich, was einer Behandlungsdauer von 365 Tagen entspricht [2]

Budesonid

Als Nasenspray und Nasendosierspray ist Budesonid in den Wirkstärken 50 µg sowie 32 µg bzw. 64 µg verfügbar. In diesen Wirkstärken kann der Wirkstoff zur Behandlung und Vorbeugung von Nasenpolypen, deren Anzeichen sowie deren Symptome eingesetzt werden. Eine Anwendung erfolgt 1- bis 2-mal täglich [3, 4]. Bezogen auf ein Jahr ergibt das 365 Behandlungstage.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dupilumab (Dupixent®)	Erwachsene Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	1-mal alle 2 Wochen, subkutan	26

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Intranasale Kortikosteroide			
Mometasonfuroat (bspw. Mometasonfuroat Cipla)	Erwachsene Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	1- bis 2-mal täglich, intranasal	365
Budesonid (bspw. Aquacort, Budes® Hexal)		1- bis 2-mal täglich, intranasal	365
CRSwNP: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; SCS: Systemische Kortikosteroide			
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab (Dupixent®)	Erwachsene Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	26	300 mg (≙ 1 Fertigspritze à 300 mg)	7.800 mg (≙ 26 Fertigspritzen à 300 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Intranasale Kortikosteroide				
Mometasonfuroat (bspw. Mometasonfuroat Cipla)	Erwachsene Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	365	200 µg (≙ 4 Sprühstöße à 50 µg)	73.000 µg (≙ 1.460 Sprühstöße à 50 µg)
			400 µg (≙ 8 Sprühstöße à 50 µg)	146.000 µg (≙ 2.920 Sprühstöße à 50 µg)
Budesonid (bspw. Aquacort, Budes® Hexal)		365	256 µg (≙ 4 Sprühstöße à 64 µg)	93.440 µg (≙ 1.460 Sprühstöße à 64 µg)
			400 µg (≙ 8 Sprühstöße à 50 µg)	146.000 µg (≙ 2.920 Sprühstöße à 50 µg)
CRSwNP: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; SCS: Systemische Kortikosteroide				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Einschätzung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient erfolgt anhand der jeweiligen Dosierungsangaben in den Fachinformationen der betrachteten Arzneimittel und der prognostizierten Behandlungstage pro Jahr (vgl. Tabelle 3-8).

Zu bewertendes Arzneimittel

Dupilumab (Dupixent®)

Die empfohlene Dosis für Dupilumab entspricht 300 mg 1-mal alle zwei Wochen [1].

Bei 26 Behandlungstagen ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 26 Fertigspritzen à 300 mg bzw. 7.800 mg (26 Fertigspritzen × 300 mg).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Intranasale Kortikosteroide

Mometasonfuroat

Die empfohlene Anfangsdosis intranasalen Mometasonfuroats beträgt 1-mal täglich zwei Sprühstöße à 50 µg in jedes Nasenloch, was einer Gesamttagesdosis von 200 µg entspricht. Die Dosis kann bis auf 2-mal täglich zwei Sprühstöße à 50 µg in jedes Nasenloch erhöht werden, sollten die Symptome unzureichend kontrolliert sein. In diesem Fall ergibt das eine Gesamttagesdosis von 400 µg. Nach dem Wortlaut der Fachinformation sollte die geringste Dosis verwendet werden, mit der eine effektive Verringerung der Symptome erreicht werden kann [2]. Da Dupilumab zugelassen ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht ausreichend kontrollierter, schwerer CRSwNP, kann allerdings davon ausgegangen werden, dass für die Patienten im Anwendungsgebiet die Höchstdosis an MFNS angezeigt ist und die empfohlene Anfangsdosis nur in Einzelfällen verabreicht wird.² Demnach wird eine Dosisspanne von 200 µg bis 400 µg angesetzt.

In der Gesamtschau ergibt sich eine Verbrauchsspanne von 73.000 µg (365 Behandlungstage × 200 µg) bis 146.000 µg (365 Behandlungstage × 400 µg). Das entspricht 1.460 Sprühstößen bis 2.920 Sprühstößen à 50 µg Mometasonfuroat.

² Ähnlich hierzu verfährt der G-BA in der Verbrauchsbestimmung der inhalativen Kortikosteroide im Verfahren zu Benralizumab [5]

Budesonid

Die empfohlene Dosierung von Budesonid in der intranasalen Darreichungsform unterscheidet sich zwischen den Wirkstärken 50 µg und 32 µg, bzw. 64 µg.

- Die empfohlene Dosis der 50 µg-Formulierung ist eine 2-mal tägliche Gabe von 2 Sprühstößen je Nasenloch, was eine Gesamttagesdosis von 400 µg ergibt [4]
- In der Wirkstärke 32 µg, bzw. 64 µg wird eine tägliche Gesamttagesdosis von 256 µg als Anfangsdosierung empfohlen. Die Dosis kann entweder 1-mal täglich verabreicht oder auf 2 tägliche Gaben aufgeteilt werden [3].

In der Gesamtschau ergibt sich eine Dosisspanne von 256 µg bis 400 µg mit einem jährlichen Verbrauch von 93.440 µg (365 Behandlungstage × 256 µg) bis 146.000 µg (365 Behandlungstage × 400 µg). Das entspricht 1.460 Sprühstößen à 64 µg bis 2.920 Sprühstößen à 50 µg Budesonid.³

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

³ Die untere Gesamttagesdosis i.H.v. 256 µg lässt sich am kostengünstigsten durch die Wirkstärke 64 µg realisieren, sodass hier und im Folgenden ausschließlich auf diese Wirkstärke referenziert wird.

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Dupilumab (Dupixent®)	PZN: 12727291 Dupixent®, [2 ml = 300 mg] 150 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze 6 Fertigspritzen (N3) AVP: 4.644,94 €	4.381,17 € [1,77 € ^a ; 262,00 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Mometasonfuroat (bspw. Mometasonfuroat Cipla)	PZN: 11715274 Mometasonfuroat Cipla 50 µg, Nasenspray 280 Sprühstoße (÷) FB: 26,00 €	24,23 € [1,77 € ^a ; 0,00 € ^c]
Budesonid (bspw. Aquacort, Budes® Hexal)	PZN: 3050949 Aquacort 50 µg, Nasenspray 400 Sprühstoße (N3) FB: 30,54 €	28,77 € [1,77 € ^a ; 0,00 € ^c]
	PZN: 1693399 Budes® 64 µg, Nasenspray 240 Sprühstoße (N2) FB: 26,69 €	24,92 € [1,77 € ^a ; 0,00 € ^c]
a: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V b: Rabatt nach § 130a SGB V c: Herstellerrabatt bzw. Generikarabatt auf festbetragsregulierte Arzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V, soweit diese in der Lauer-Taxe tatsächlich angegeben sind und damit an die GKV erstattet werden		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

3.3.3.1 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben in Tabelle 3-10 stellen die Apothekenverkaufspreise (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen dar. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden, sofern zutreffend, von dem jeweiligen Apothekenverkaufspreis abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V

Die aufgeführten Abschläge werden sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den Handelsformen der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt. In den Apothekenverkaufspreisen der Lauer-Taxe, die für die Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen werden, sind auf Basis der Nutzenbewertung verhandelte Erstattungsbeträge nach § 130b SGB V, soweit zutreffend, miteingerechnet. Die Preisabfragen erfolgten für alle medikamentösen Therapien am 15.11.2019 aus der Lauer-Taxe.

Zudem wird bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel der Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V abgezogen. Generikarabatte für Festbetragsarzneimittel gem. § 130a Abs. 3b SGB V werden nur dann abgezogen, wenn sie in der Lauer-Taxe aufgeführt sind.

Für diese Darstellung werden nur im Verkehr befindliche Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße herangezogen. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-) importiert wurden, werden ausgeschlossen. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten wird jeweils die Wirkstärken- und Packungsgrößenkombination herangezogen, die den minimalen bzw. maximalen Verbrauch am kostengünstigsten realisiert.

3.3.3.2 Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 3-11: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie	Produkt	Kosten pro Packung (nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)	AM-Kosten pro Patient pro Jahr ^a
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab (Dupixent®)	Dupixent® 300 mg, 6 Fertigspritzen	4.381,17 € [1,77 €; 262,00 €]	26 Fertigspritzen (4,33 Packungen)	18.985,07 €
	Arzneimittelkosten Dupilumab			18.985,07 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Intranasale Kortikosteroide				
Mometasonfuroat (bspw. Mometasonfuroat Cipla)	Mometasonfuroat Cipla 50 µg, 280 Sprühstöße	24,23 € [1,77 €; 0,00 €]	1.460 Sprühstöße (5,21 Packungen)	126,34 €
			2.920 Sprühstöße (10,43 Packungen)	252,68 €
	Arzneimittelkosten Mometasonfuroat			126,34 € - 252,68 €
Budesonid (bspw. Aquacort, Budes® Hexal)	Budes® 64 µg, 240 Sprühstoße	24,92 € [1,77 €; 0,00 €]	1.460 Sprühstöße (6,08 Packungen)	151,60 €
	Aquacort 50 µg, 400 Sprühstoße	28,77 € [1,77 €; 0,00 €]	2.920 Sprühstöße (7,3 Packungen)	210,02 €
	Arzneimittelkosten Budesonid			151,60 € - 210,02 €
a: Bei Therapieoptionen mit begrenzter Behandlungsdauer erfolgt die Berechnung der Jahrestherapiekosten mit der aufgerundeten Packungszahl. Bei Dauertherapien wird für die Berechnung die ungerundete Anzahl an Packungen herangezogen.				

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab (Dupixent®)	Erwachsene Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	keine	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Intranasal Kortikosteroide				
Mometasonfuroat (bspw. Mometasonfuroat Cipla)	Erwachsene Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	NNH-OP	Patientenindividuell unterschiedlich	
		SCS	Patientenindividuell unterschiedlich	
Budesonid (bspw. Aquacort, Budes® Hexal)		NNH-OP	Patientenindividuell unterschiedlich	
		SCS	Patientenindividuell unterschiedlich	
CRSwNP: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; NNH-OP: Nasennebenhöhlenoperation; SCS: Systemische Kortikosteroide				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß § 4 Abs. 8 AM-NutzenV bezieht sich die Aufstellung auf zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformationen, bei denen regelhaft Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen. Hierbei sind gemäß den Vorgaben des G-BA lediglich solche Kosten zu berücksichtigen, welche mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen [6].

Dupilumab wird eingesetzt 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 [1]. Laut Aussage des G-BA im Beratungsgespräch am 01.07.2019 sollen Patienten bei Bedarf zusätzlich eine kurzzeitige Therapie mit SCS im Rahmen einer Schubtherapie sowie bei Bedarf eine NNH-OP als Notfalltherapie erhalten [7].

Zwar können diese zusätzlichen Therapieoptionen prinzipiell sowohl bei der Behandlung mit Dupilumab als auch im Rahmen der Therapie mit INCS eingesetzt werden, jedoch unterscheidet sich deren Inanspruchnahme regelhaft.

Wie in Modul 4 Abschnitt 4.3 des vorliegenden Dossiers ausführlich beschrieben, zeigt die IPD-Meta-Analyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 unter Dupilumab als Add-on Therapie zu INCS eine jeweils statistisch signifikante Verringerung sowohl der Notwendigkeit einer SCS-Therapie als auch einer NNH-OP. Das Risiko für die Erfordernis einer SCS-Therapie aufgrund von Nasenpolypen war unter Dupilumab + INCS um etwa 87 % geringer als unter INCS alleine (Hazard Ratio [95 % KI]: 0,129 [0,067; 0,25]); p-Wert: $p < 0,0001$). Die Notwendigkeit einer NNH-OP Therapie war unter Dupilumab als Add-on Therapie zu INCS im Vergleich zu INCS um etwa 76 % reduziert (Hazard Ratio [95 % KI]: 0,236 [0,085; 0,654]); p-Wert: 0,0055).

Zur Darstellung dieses Sachverhaltes werden im Folgenden die Kosten der Bedarfstherapie im Rahmen der zusätzlichen GKV-Leistungen als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.

Der Einsatz dieser zusätzlichen Therapieoptionen richtet sich nach den Bedürfnissen der Patienten und unterscheidet sich von Patient zu Patient hinsichtlich der Art und der Anzahl. Eine genaue Quantifizierung der Leistungen, die durch den Einsatz von Dupilumab erzielt werden können, ist somit im Rahmen der Dossiervorlage als patientenindividuell unterschiedlich zu werten.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
NNH-OP	patientenindividuell unterschiedlich (vgl. Folgetext)
SCS	patientenindividuell unterschiedlich (vgl. Folgetext)
NNH-OP: Nasennebenhöhlenoperation; SCS: Systemische Kortikosteroide	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Im ambulanten Bereich erfolgt die Abrechnung einer Nasennebenhöhlenoperation über den Einheitlichen Bewertungsmaßstab. So führt bspw. eine Operation am Siebbein und an der Keilbeinhöhle (Ethmoidektomie, endonasal: Mit Darstellung der Schädelbasis | OPS: 5-222.21) zu einer Abrechnung von 395,13 € [8]. Operationen an mehreren Nasennebenhöhlen (endonasal: Mit Darstellung der Schädelbasis (endonasale Pansinusoperation) | OPS: 5-224.63) können im ambulanten Bereich wiederum mit Kosten in Höhe von 1.112,02 € abgerechnet werden [8]. Im stationären Bereich kann eine Vergütung eines Eingriffs an den Nasennebenhöhlen bspw. über die DRG D06C erfolgen (Eingriffe an Nasennebenhöhlen, Mastoid, komplexe Eingriffe am Mittelohr und andere Eingriffe an Speicheldrüsen, Rachen, Alter > 15 Jahre, ohne komplexe Prozedur, ohne komplexe Diagnose). Im Rahmen der Grenzverweildauer führt diese DRG zu Kosten i.H.v. 3.073,49 € [9]. Da sich die konkrete Höhe der Erstattung nach der Art und dem Umfang des Eingriffs richtet, erfolgt eine Bewertung der Kosten in der Folge als patientenindividuell unterschiedlich.

Der Verbrauch systemischer Kortikosteroide als Teil einer Schubtherapie unterscheidet sich in der Dosierung und Behandlungsdauer. In der Folge werden die Kosten als patientenindividuell unterschiedlich bewertet.

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-4 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-6 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab (Dupixent®)	Erwachsene Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	keine	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Intranasale Kortikosteroide				
Mometasonfuroat (bspw. Mometasonfuroat Cipla)	Erwachsene Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	NNH-OP	Patientenindividuell unterschiedlich	
		SCS	Patientenindividuell unterschiedlich	
Budesonid (bspw. Aquacort, Budes® Hexal)		NNH-OP	Patientenindividuell unterschiedlich	
		SCS	Patientenindividuell unterschiedlich	
CRSwNP: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; NNH-OP: Nasennebenhöhlenoperation; SCS: Systemische Kortikosteroide				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-4, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-6) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dupilumab (Dupixent®)	Erwachsene Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	18.985,07 €	199.343.235 € - 238.680.300 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Intranasale Kortikosteroide			
Mometasonfuroat (bspw. Mometasonfuroat Cipla)	Erwachsene Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	126,34 € - 252,68 € <u>z.GKV-Leistung</u> NNH-OP: patientenindividuell unterschiedlich SCS: patientenindividuell unterschiedlich	1.326.570 € - 3.176.693 €
Budesonid (bspw. Aquacort, Budes® Hexal)		151,60 € - 210,02 € <u>z.GKV-Leistung</u> NNH-OP: patientenindividuell unterschiedlich SCS: patientenindividuell unterschiedlich	
CRSwNP: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; NNH-OP: Nasennebenhöhlenoperation; SCS: Systemische Kortikosteroide			
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-4, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-6 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Für die Berechnung der Arzneimittelposten in Tabelle 3-15 wurde zunächst anhand des Verbrauchs die Anzahl der Packungen ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelposten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Auf Basis der Arzneimittelposten und unter Berücksichtigung der Anzahl der Patienten in der GKV (siehe Tabelle 3-4) wurden die Jahrestherapiekosten insgesamt für die GKV berechnet. Für die Berechnung wird eine Patientenzahl von 10.500 bis 12.572 zugrunde gelegt (vgl. Abschnitt 3.2). Zusätzliche GKV-Leistungen fallen auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Form zusätzlicher Nasennebenhöhlenoperationen und der zusätzlichen Gabe systemischer Kortikosteroide als Bedarfstherapie an.

Da im Rahmen der Dossievorlage eine Quantifizierung als patientenindividuell unterschiedlich erfolgt, fließen die Kosten an dieser Stelle nicht in die Darstellung der Jahrestherapiekosten mit ein.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungsanteil innerhalb des Anwendungsgebiets

Mit der Anwendungsgebietserweiterung ist Dupilumab 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. Des Weiteren ist Dupilumab zur Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, sowie mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) zugelassen [1, 10].

Erkrankungen mit zugrunde liegender Typ-2-Inflammation treten häufig als Komorbiditäten auf. Es besteht demnach ein gewisser Anteil an Patienten mit CRSwNP, die eine entsprechende Komorbidität aufweisen (vgl. 3.2).

Der Anteil von Patienten mit Komorbidität Asthma (alle Schweregrade) innerhalb der im vorliegenden Dossier dargestellten CRSwNP-Studien (SINUS-24 und SINUS-52) liegt bei rund 60 % (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2 und 4.3.2). Der Anteil der Patienten mit schwerem Asthma kann nicht genau bestimmt werden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass ein Teil der Patienten, die aufgrund ihrer CRSwNP für eine Behandlung mit Dupilumab in

Frage kommen, bereits eine Dupilumab-Therapie aufgrund ihrer Komorbidität erhalten. Der Versorgungsanteil für das Anwendungsgebiet CRSwNP ist folglich eher geringer.

Gleiches gilt für die Patienten mit komorbider AD. Der Anteil von Patienten mit Komorbidität AD innerhalb der im vorliegenden Dossier dargestellten CRSwNP-Studien (SINUS-24 und SINUS-52) beträgt zwischen 5 % und 7 % (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2 und 4.3.2). Auch hier kann der Anteil der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD nicht genau bestimmt werden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass ein Teil der Patienten, die aufgrund ihrer CRSwNP für eine Behandlung mit Dupilumab in Frage kommen, bereits eine Dupilumab-Therapie aufgrund ihrer Komorbidität erhalten. Der Versorgungsanteil für das Anwendungsgebiet CRSwNP ist folglich eher geringer.

Kontraindikation

Gegenanzeigen sind laut Fachinformation eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels [1, 10].

Therapieabbrüche

Es existieren keine Daten zur Häufigkeit von Abbrüchen einer Dupilumab-Therapie bei Patienten mit schwerer CRSwNP im Versorgungsalltag. Daher werden als Näherung die in Modul 4 für die Studien SINUS-24 und SINUS-52 beschriebenen Abbruchraten näher betrachtet. In der Studie SINUS-24 wurde bei Patienten im Dupilumab-Behandlungsarm eine Abbruchrate von 3,5 % beobachtet. In der Studie SINUS-52 wurde im relevanten Dupilumab-Behandlungsarm (300 mg Dupilumab Q2W) eine Abbruchrate von 4 % berichtet.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Dupilumab wird eingesetzt zur Behandlung von CRSwNP, Asthma und atopischer Dermatitis. Diese Erkrankungen werden regelhaft ambulant betreut. Der Anteil der Patienten, die im stationären Bereich mit Dupilumab behandelt werden, wird als vernachlässigbar eingeschätzt.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete obere Grenze für die Anzahl an GKV-versicherten Patienten in der Zielpopulation stellt das maximale Marktpotential im Rahmen der GKV dar. Insgesamt wird jedoch voraussichtlich ein geringerer Anteil für die Behandlung mit Dupilumab in Frage kommen. Auf Basis der zuvor genannten Gründe kann davon ausgegangen werden, dass sich daher Jahrestherapiekosten ergeben, die unter den in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Kosten liegen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Anzahl an GKV-versicherten Patienten in der Zielpopulation stellt das maximale Marktpotential im Rahmen der GKV dar. Insgesamt wird jedoch voraussichtlich nur ein geringerer Anteil für die Behandlung mit Dupilumab in Frage kommen. Auf Basis der zuvor genannten Gründe kann davon ausgegangen werden, dass sich daher Jahrestherapiekosten ergeben, die unter den in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Kosten liegen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt dient dem Ziel, valide Quellen zu Behandlungsmodus und -dauer, Verbrauch und Preisen der zu bewertenden Therapie sowie zweckmäßigen Vergleichstherapien zu identifizieren, um somit eine realistische Einschätzung der zu erwartenden Jahrestherapiekosten für die GKV zu ermöglichen.

Die Behandlungsdauer und der durchschnittliche Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden mit Hilfe der Angaben der jeweiligen Fachinformationen ermittelt. Die Angaben wurden am 24.10.2019 aktualisiert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 10/2019; Fachinformation. Stand: 10/2019 [Zugriff: 19.11.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Cipla (EU) Limited (2014): Mometasonfuroat Cipla; Fachinformation. Stand: 01/2017 [Zugriff: 15.08.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Hexal AG (2008): Budes® 32/64 Mikrogramm/Sprühstoß Nasenspray, Suspension; Fachinformation. Stand: 05/2017 [Zugriff: 15.08.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Aristo Pharma GmbH (2002): Aquacort 50 Mikrogramm Nasenspray; Fachinformation. Stand: 03/2019 [Zugriff: 29.10.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. G-BA (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Benralizumab. [Zugriff: 15.08.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5169/2018-08-02_AM-RL-XII_Benralizumab_D-341_TrG.pdf.
6. G-BA (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dupilumab. [Zugriff: 19.12.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_TrG.pdf.
7. G-BA (2019): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-Nutzen-V Beratungsanforderung 2019-B-093 Dupilumab als Add-on-Therapie bei Erwachsenen mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis.
8. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2019): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand 4. Quartal 2019. [Zugriff: 11.11.2019]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_4_Quartal_2019.pdf.
9. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) (2019): Fallpauschalen-Katalog G-DRG-Version 2019. [Zugriff: 16.10.2019]. URL: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=2ahUKEwjwOi91aDIAhXGjqQKHZrXCHYQFjABegQIBhAC&url=https%3A%2F%2Fwww.g-drug.de%2Fcontent%2Fdownload%2F7900%2F58890%2Fversion%2F2%2Ffile%2Ffallpauschalenkatalog%2B2019_180928.pdf&usq=AOvVaw3u4Vg5xCiY1OKIYNGYh1Oj.
10. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 10/2019 [Zugriff: 19.11.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden den Fachinformationen von Dupixent® entnommen [1, 2]. Für das vorliegende Anwendungsgebiet ist die Fachinformation für Dupixent® 300 mg relevant [2].

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, erfahren ist (siehe Abschnitt 4.1 der Fachinformation).

Dosierung

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.

Versäumte Dosen

Falls eine Dosis versäumt wird, ist diese so schnell wie möglich nachzuholen. Danach ist die Dosierung zum regulären planmäßigen Zeitpunkt wiederaufzunehmen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer leichten oder mäßigen Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen nur sehr begrenzte Daten für Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine Daten für Patienten mit einer Leberfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Körpergewicht

Für Asthmapatienten ab 12 Jahren oder Erwachsene mit atopischer Dermatitis oder CRSwNP wird keine körperlsgewichtsbezogene Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Bei Patienten von 12 bis 17 Jahre mit atopischer Dermatitis beträgt die empfohlene Dosis alle 2 Wochen 200 mg (< 60 kg) bzw. 300 mg (≥ 60 kg).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern mit atopischer Dermatitis unter 12 Jahren sind nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern unter 12 Jahren mit schwerem Asthma sind nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Es liegen keine Daten vor.

Die CRSwNP tritt normalerweise nicht bei Kindern auf. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern unter 18 Jahren mit CRSwNP sind nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Dupilumab wird subkutan in den Oberschenkel oder das Abdomen injiziert, außer in einem Umkreis von 5 cm um den Bauchnabel herum. Falls die Injektion durch eine andere Person erfolgt, kann auch der Oberarm als Injektionsstelle ausgewählt werden.

Es wird empfohlen, bei jeder Injektion eine andere Injektionsstelle zu wählen. Dupilumab darf weder in empfindliche, verletzte oder vernarbte Hautstellen noch in Hautstellen mit blauen Flecken injiziert werden.

Sofern der behandelnde Arzt dies als angemessen erachtet, kann Dupilumab durch den Patienten selbst oder durch eine Pflegeperson injiziert werden. Die Patienten und/oder Pflegepersonen sind vor der Anwendung gemäß den in der Packungsbeilage enthaltenen Hinweisen zur Anwendung zu unterweisen, wie Dupilumab vorzubereiten und zu verabreichen ist.

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).

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, Herzkomplikationen 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.

Konjunktivitis-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 komorbid 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 komorbidem 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“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In einer Studie, in der Patienten mit atopischer Dermatitis 16 Wochen lang einmal wöchentlich mit 300 mg Dupilumab behandelt wurden, wurden Immunantworten auf eine Impfung beurteilt. Nach einer zwölfwöchigen Anwendung von Dupilumab wurden die Patienten mit einem Tdap-Impfstoff (T-Zell-abhängig) und einem Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff (T-Zell-unabhängig) geimpft. Die Immunantworten wurden vier Wochen später beurteilt. Die Antikörperreaktionen auf sowohl den Tetanus-Impfstoff als auch auf den Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff waren im Dupilumab-Arm ähnlich wie im Placebo-Arm. In der Studie sind keine unerwünschten Wechselwirkungen zwischen den jeweiligen Totimpfstoffen und Dupilumab festgestellt worden. Daher können mit Dupilumab behandelte Patienten gleichzeitig inaktivierte oder Totimpfstoffe erhalten. Für Informationen zu Lebendimpfstoffen siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

In einer klinischen Studie mit AD-Patienten wurden die Wirkungen von Dupilumab auf die Pharmakokinetik (PK) von CYP-Substraten (Cytochrom-P450-Substrate) bewertet. Die aus der Studie gewonnenen Daten zeigten keine klinisch relevanten Wirkungen von Dupilumab auf die Aktivität von CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP2C9.

Es ist nicht damit zu rechnen, dass sich Dupilumab auf die PK gleichzeitig verabreichter Arzneimittel auswirkt. Ausgehend von der Populationsanalyse hatten häufig angewendete Begleitmedikationen keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Dupilumab bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dupilumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Dupilumab darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dupilumab in die Muttermilch übergeht oder ob es nach der Einnahme systemisch resorbiert wird. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Dupilumab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten keine Beeinträchtigung der Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dupilumab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Reaktionen an der Injektionsstelle und Schwellung an der Injektionsstelle.

Im Sicherheitsdatenpool lag der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrechen, bei 2,0 % in der Gruppe mit Dupilumab 300 mg Q2W und bei 4,6 % in der Placebo-Gruppe.

Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

Es wurden insgesamt 722 erwachsene Patienten mit CRSwNP in 2 randomisierten, placebo-kontrollierten, multizentrischen Studien mit 24- bis 52-wöchiger Dauer beurteilt (SINUS-24 und SINUS-52). Der Sicherheitsdatenpool umfasste Daten aus den ersten 24 Behandlungswochen.

In Tabelle 3-16 sind die in den klinischen Studien zur CRSwNP beobachteten Nebenwirkungen gemäß der Systemorganklasse und Häufigkeit anhand von folgenden Kategorien aufgeführt: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad geordnet.

Tabelle 3-16: Liste der Nebenwirkungen in klinischen Studien zur CRSwNP

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	Häufig	Konjunktivitis
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Häufig	Eosinophilie
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle Schwellung an der Injektionsstelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen bei den Indikationen atopische Dermatitis, Asthma und CRSwNP

Überempfindlichkeit

Es wurden nach der Anwendung von Dupilumab sehr selten Fälle von Serumkrankheit/Serumkrankheit-ähnlichen Reaktionen und anaphylaktischen Reaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Konjunktivitis und Konjunktivitis-bezogene Ereignisse

Eine Konjunktivitis trat häufiger bei Patienten mit atopischer Dermatitis auf, die Dupilumab erhielten. Bei den meisten Patienten klang die Konjunktivitis während des Behandlungszeitraums ab bzw. war im Abklingen begriffen. Bei Asthmapatienten war die Häufigkeit einer Konjunktivitis gering und in den Gruppen mit Dupilumab und Placebo vergleichbar. Bei Patienten mit CRSwNP war die Häufigkeit einer Konjunktivitis unter Dupilumab höher als unter Placebo, jedoch geringer als bei Patienten mit atopischer Dermatitis (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Eczema herpeticum

In den 16-wöchigen Monotherapie-Studien zu atopischer Dermatitis lag der Anteil der Patienten, bei denen ein Eczema herpeticum berichtet wurde, sowohl in den Dupilumab-Gruppen als auch in der Placebo-Gruppe bei < 1 %. In der 52-wöchigen Studie zu atopischer Dermatitis mit Dupilumab + TCS wurde ein Eczema herpeticum in der mit Dupilumab + TCS behandelten Gruppe bei 0,2 % der Patienten gemeldet und in der Gruppe mit Placebo + TCS bei 1,9 %.

Eosinophilie

Bei Patienten, die mit Dupilumab behandelt wurden, kam es im Schnitt zu einem größeren initialen Anstieg der Eosinophilenzahl gegenüber der Baseline (Ausgangswert) als bei Patienten, die Placebo erhielten. Während der Studienbehandlung gingen die Eosinophilen-

zahlen annähernd auf die Ausgangswerte zurück. Eine unter der Behandlung auftretende Eosinophilie (≥ 5.000 Zellen/ μl) wurde bei $< 2\%$ der mit Dupilumab behandelten Patienten und $< 0,5\%$ der Patienten unter Placebo berichtet.

Infektionen

In den 16-wöchigen Monotherapie-Studien zu atopischer Dermatitis lag der Anteil der Patienten, bei denen schwere Infektionen berichtet wurden, in der Placebo-Gruppe bei $1,0\%$ und in der Dupilumab-Gruppe bei $0,5\%$. In der 52-wöchigen CHRONOS-Studie zu atopischer Dermatitis lag der Anteil der Patienten, bei denen schwerwiegende Infektionen berichtet wurden, in der Placebo-Gruppe bei $0,6\%$ und in der Dupilumab-Gruppe bei $0,2\%$.

Im Sicherheitsdatenpool der klinischen Studien zu CRSwNP wurde kein Anstieg der Gesamtinzidenz von Infektionen unter Dupilumab im Vergleich zu Placebo beobachtet. In der 52-wöchigen SINUS-52-Studie wurden schwerwiegende Infektionen bei $1,3\%$ der mit Dupilumab behandelten Patienten und $1,3\%$ der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

Immunogenität

Wie alle therapeutischen Proteine kann Dupilumab potenziell eine Immunogenität hervorrufen.

ADA-Reaktionen (Anti-Drug Antibody) waren im Allgemeinen nicht mit einer Auswirkung auf die Exposition, Sicherheit oder Wirksamkeit von Dupilumab assoziiert.

Etwa 5% der Patienten mit atopischer Dermatitis, Asthma oder CRSwNP, die Dupilumab 300 mg Q2W über 52 Wochen erhielten, entwickelten ADA gegen Dupilumab; ca. 2% zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und ungefähr 2% wiesen neutralisierende Antikörper auf.

Etwa 9% der Patienten mit Asthma, die Dupilumab 200 mg Q2W über 52 Wochen erhielten, entwickelten ADA gegen Dupilumab; ca. 4% zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und ungefähr 4% wiesen neutralisierende Antikörper auf.

In den 52-wöchigen Studien wurden, sowohl für das 300-mg- als auch für das 200-mg-Q2W- Dosierungsschema, ungefähr 4% der Patienten mit atopischer Dermatitis, Asthma oder CRSwNP in den Placebo-Gruppen auch positiv auf Antikörper gegen Dupilumab getestet; ca. 2% zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und etwa 1% wies neutralisierende Antikörper auf.

Weniger als $0,6\%$ der Patienten zeigten eine Reaktion mit hohem ADA-Titer, die mit einer verringerten Exposition und Wirksamkeit assoziiert war. Zudem trat bei einem Patienten eine Serumkrankheit und bei einem Patienten eine Serumkrankheit-ähnliche Reaktion auf ($< 0,1\%$), die mit hohen ADA-Titern assoziiert waren (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Das bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahre in klinischen Studien zu atopischer Dermatitis beobachtete Sicherheitsprofil war mit dem bei Erwachsenen vergleichbar. Insgesamt 107 Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit Asthma wurden in die 52-wöchige QUEST-Studie eingeschlossen. Das beobachtete Sicherheitsprofil war mit dem bei Erwachsenen vergleichbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59

D-63225 Langen

Tel.: +49 (0) 6103 77 0

Fax: +49 (0) 6103 77 1234

Website: <http://www.pei.de>

Überdosierung

Es gibt keine besondere Behandlung bei einer Überdosierung mit Dupilumab. Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und sofern diese auftreten, ist eine entsprechende symptomatische Behandlung umgehend einzuleiten.

Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit

Dupixent 300 mg Injektionslösung: 30 Monate

Wenn erforderlich, können die Fertigspritzen maximal 14 Tage lang bei einer Raumtemperatur von bis zu 25 °C gelagert werden. Nicht über 25 °C lagern. Wenn Sie den Umkarton dauerhaft aus dem Kühlschrank entnehmen müssen, notieren Sie das Datum der Entnahme in dem dafür vorgesehenen Bereich auf dem Umkarton. Sobald Dupixent aus dem Kühlschrank entnommen wurde, muss es innerhalb von 14 Tagen verwendet oder verworfen werden.

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.

Art und Inhalt des Behältnisses

Dupixent 300 mg Injektionslösung: 2 ml Lösung in einer silikonisierten Fertigspritze, bestehend aus Typ-1-Glas mit automatischem Sicherheitssystem und mit einer festen 27G 12,7 mm (½-Zoll)-Edelstahlkanüle.

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 (bis zu 25°C) 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.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung [3]. Die Behandlung sollte von einem Arzt begonnen werden, der in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen, bei denen Dupilumab angewendet wird, erfahren ist [1, 2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für Dupixent® liegt kein Annex IV des EPAR vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend, da für Dupixent® kein Annex IV des EPAR vorliegt.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („*proposed risk minimization activities*“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-17: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen
Wichtige identifizierte Risiken		
Systemische Überempfindlichkeit (einschließlich Ereignisse, die mit Immunogenität assoziiert sind)	Fachinformation Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8 Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4 Rezeptpflichtiges Arzneimittel	keine
Wichtige potentielle Risiken		
Keine	-	-
Fehlende Informationen		
Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit	Fachinformation Abschnitte 4.6 und 5.3 Packungsbeilage Abschnitt 2 Rezeptpflichtiges Arzneimittel	keine
Ereignisse, die mit einer Konjunktivitis in Zusammenhang stehen bei Patienten mit atopischer Dermatitis	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8 Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4 Rezeptpflichtiges Arzneimittel	keine
Langzeitsicherheit	Rezeptpflichtiges Arzneimittel	keine
Quelle: EU Risk Management Plan für Dupilumab [4]		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Informationsquelle wurden die aktuellen Fachinformationen von Dupixent® (Stand: Oktober 2019) [1, 2] der EPAR [3] und der EU Risk Management Plan für Dupilumab [4] verwendet.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 10/2019 [Zugriff: 19.11.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 10/2019; Fachinformation. Stand: 10/2019 [Zugriff: 19.11.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. European Medicines Agency (EMA) (2019): EPAR-Public Assessment Report. [Zugriff: URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>.
4. sanofi-aventis groupe (2019): EU Risk Management Plan for Dupilumab Version 4.1.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-18 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Nicht zutreffend.		

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation für Dupixent® ist Oktober 2019 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-18 bei.

Aus der Fachinformation und der darin enthaltenen Definition des Anwendungsgebiets ergeben sich keine zwingend erforderlichen Leistungen, die nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde die Version des 4. Quartals für 2019 des EBM-Katalogs verwendet [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 10/2019; Fachinformation. Stand: 10/2019 [Zugriff: 19.11.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2019): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand 4. Quartal 2019. [Zugriff: 11.11.2019]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_4._Quartal_2019.pdf.