

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

*Dupilumab (Dupixent<sup>®</sup>)*

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 13.04.2022

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                                   | Seite    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>                                                                                  | <b>2</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>                                                                                 | <b>3</b> |
| <b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>                                                                 | <b>5</b> |
| 1.1 Administrative Informationen.....                                                                             | 6        |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....                                                                     | 7        |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....                                          | 8        |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....                                                                          | 10       |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....                                                        | 12       |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch<br>bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 19       |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....                                             | 22       |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....                                                     | 25       |

Zur besseren Lesbarkeit wird in diesem Dossier auf die geschlechtsspezifische Darstellung verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

## Tabellenverzeichnis

|                                                                                                                                                                                                       | Seite |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....                                                                                                                      | 6     |
| Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....                                                                                                                                 | 6     |
| Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                                                 | 7     |
| Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....                                                                                                                    | 8     |
| Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....                                                                                              | 9     |
| Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....                                                                                                                         | 10    |
| Tabelle 1-7: Übersicht über patientenrelevante Endpunkte und Ableitung des Zusatznutzens von Dupilumab bei Kindern von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation ..... | 12    |
| Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....                                                                                                          | 18    |
| Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....                                                                                                         | 21    |
| Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....        | 21    |
| Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....                                                            | 22    |
| Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....                                       | 22    |
| Tabelle 1-13: Dupilumab-Dosis zur subkutanen Anwendung bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit Asthma.....                                                                                                 | 25    |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                                     |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| ACQ-5-IA         | <i>Asthma Control Questionnaire – 5 Items</i> (Interview-Variante)                   |
| AD               | Atopische Dermatitis                                                                 |
| AM-NutzenV       | Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln                                |
| ASK              | Arzneistoffkatalog                                                                   |
| ATC-Code         | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code                                             |
| CRSwNP           | Chronische Rhinosinusitis mit nasalen Polypen                                        |
| EG               | Europäische Gemeinschaft                                                             |
| EMA              | <i>European Medicines Agency</i>                                                     |
| EOS              | Eosinophile                                                                          |
| EPAR             | <i>European Public Assessment Report</i>                                             |
| EQ-5D-Y VAS      | <i>European Quality of Life Group Five Dimensions – Youth</i> : visuelle Analogskala |
| FeNO             | Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid                                       |
| FEV1             | Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde                                  |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss                                                          |
| GBE              | Gesundheitsberichterstattung des Bundes                                              |
| GINA             | <i>Global Initiative for Asthma</i>                                                  |
| GKV              | Gesetzliche Krankenversicherung                                                      |
| HR               | Hazard Ratio                                                                         |
| I.E.             | Internationale Einheiten                                                             |
| ICD              | <i>International Classification of Diseases</i>                                      |
| ICD-10-GM        | <i>International Classification of Diseases 10 German Modification</i>               |
| ICS              | Inhalative Kortikosteroide ( <i>Inhalative Corticosteroids</i> )                     |
| IgE              | Immunglobulin E                                                                      |
| IL               | Interleukin                                                                          |
| ITT              | <i>Intention-to-treat</i>                                                            |
| KI               | Konfidenzintervall                                                                   |
| LABA             | Langwirksames $\beta$ -Sympathomimetikum                                             |
| LAMA             | Langwirksamer Muskarinantagonist                                                     |
| LS               | <i>Least Squares</i>                                                                 |
| LTRA             | Leukotrienantagonist                                                                 |
| N                | Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population/T2I-Sicherheitspopulation             |
| n                | Anzahl Patienten mit Ereignis                                                        |

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

|             |                                                                                              |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| NB          | Nicht bestimmbar                                                                             |
| OCS         | Orale Kortikosteroide                                                                        |
| OR          | Odds Ratio                                                                                   |
| PAQLQ(S)    | <i>Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire - Standardized</i>                         |
| PAQLQ(S)-IA | <i>Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire - Standardized</i><br>(Interview-Variante) |
| ppb         | Parts per billion                                                                            |
| PT          | <i>Preferred Term</i> (nach MedDRA)                                                          |
| PZN         | Pharmazentralnummer                                                                          |
| RCT         | Randomisierte kontrollierte Studie                                                           |
| RD          | Risikodifferenz                                                                              |
| RR          | Relatives Risiko                                                                             |
| SABA        | Kurzwirksames $\beta$ -Sympathomimetikum                                                     |
| SD          | Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> )                                             |
| SE          | Standardfehler ( <i>Standard Error of the Mean</i> )                                         |
| SOC         | Systemorganklasse ( <i>System Organ Class</i> , nach MedDRA)                                 |
| SUE         | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis                                                       |
| T2I         | Typ-2-Inflammation                                                                           |
| UE          | Unerwünschtes Ereignis                                                                       |
| UESI        | UE von speziellem Interesse                                                                  |
| VAS         | Visuelle Analogskala                                                                         |
| WHO         | World Health Organization                                                                    |

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

**1.1 Administrative Informationen**

*Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.*

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

|                                                |                                  |
|------------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b> | Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  |
| <b>Anschrift:</b>                              | Lützowstraße 107<br>10785 Berlin |

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

|                                                |                                                |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b> | sanofi-aventis groupe                          |
| <b>Anschrift:</b>                              | 54, rue La Boétie<br>75008 Paris<br>Frankreich |

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

|                                        |                                                                      |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>Wirkstoff:</b>                      | Dupilumab                                                            |
| <b>Handelsname:</b>                    | Dupixent®                                                            |
| <b>ATC-Code:</b>                       | D11AH05                                                              |
| <b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b> | 42098                                                                |
| <b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>       | 12727279<br>12727291<br>14350117<br>14350123<br>17438781<br>17438798 |
| <b>ICD-10-GM-Code</b>                  | J45.0, J45.1, J45.8, J45.9                                           |
| <b>Alpha-ID</b>                        | I67181, I67183, I5245, I16367                                        |



### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier <sup>a</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| <p>Dupixent ist angezeigt als Add-On-Erhaltungstherapie bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), siehe Abschnitt 5.1, das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.</p> <p>Verweis auf Abschnitt 5.1:<br/> <u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Asthma</u><br/>           In den Behandlungsleitlinien für Asthma ist eine Typ-2-Inflammation definiert als eine Eosinophilie mit <math>\geq 150</math> Zellen/<math>\mu</math>l und/oder FeNO-Werte <math>\geq 20</math> ppb (...) Die Wirksamkeit wurde in Populationen mit Typ 2-Inflammation anhand der Eosinophilenzahl im Blut <math>\geq 150</math> Zellen/<math>\mu</math>l oder FeNO <math>\geq 20</math> ppb beurteilt.</p> | 04.04.2022                    | F                                 |
| a: Angabe „A“ bis „Z“.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                               |                                   |

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| <b>Anwendungsgebiet<br/>(Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Datum der<br/>Zulassungserteilung</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen <sup>a</sup> , die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 26.09.2017                               |
| <p>Dupixent ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierte Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), siehe Abschnitt 5.1, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.</p> <p>Verweis auf Abschnitt 5.1:<br/> <u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Asthma</u><br/>           In den Behandlungsleitlinien für Asthma ist eine Typ-2-Inflammation definiert als eine Eosinophilie mit <math>\geq 150</math> Zellen/<math>\mu</math>l und/oder FeNO-Werte <math>\geq 20</math> ppb. In den Studien DRI12544 und QUEST umfassten die präspezifizierten Subgruppenanalysen Eosinophilen-(EOS-)Werte im Blut von <math>\geq 150</math> und <math>\geq 300</math> Zellen/<math>\mu</math>l sowie FeNO Werte von <math>\geq 25</math> und <math>\geq 50</math> ppb.</p> | 06.05.2019                               |
| Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Jugendlichen <sup>a</sup> ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 01.08.2019                               |
| 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.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 24.10.2019                               |
| Dupixent wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahre, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 25.11.2020                               |
| <p>a: Wortlaut der Fachinformation: „Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.“ Die Erstzulassung am 26.09.2017 bezieht sich allerdings nur auf die Erwachsenen, die Zulassungserweiterung am 01.08.2019 nur auf die Jugendlichen.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                          |

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                     | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kodierung <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Kurzbezeichnung                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| F                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation | Patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"><li>• Hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA</li></ul> oder <ul style="list-style-type: none"><li>• Hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind.</li></ul> |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.</p> |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

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

Die zVT wurde durch den G-BA im Beratungsgespräch vom 12.05.2021 festgelegt (Vorgangsnummer 2021-B-064) und lautet:

Patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von:

- Hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA

oder

- Hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind.

Bezüglich Montelukast führte der G-BA aus, dass dieses aufgrund seiner Zulassung für leicht- bis mittelgradig persistierendes Asthma nicht als zVT gesehen wird. Patienten, die Montelukast als Fortführung einer bereits bestehenden Erhaltungstherapie während einer Studie erhalten, können jedoch durchaus relevant für die vorliegende Nutzenbewertung sein. Dies gilt ebenso für Theophyllin, welches aufgrund seiner geringen therapeutischen Breite nicht als Teil der zVT benannt wurde. Patienten, die Theophyllin während der Studie erhalten, können ebenso in der Nutzenbewertung betrachtet werden.

Die Anwendung von Omalizumab kommt nur bei Patienten in Frage, welche die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zu Omalizumab erfüllen. Das Anwendungsgebiet von Omalizumab umfasst nur Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma, dass durch einen Hauttest oder eine In-vitro-Reaktivität auf ein ganzjähriges Allergen bestätigt worden ist. Zudem sollen die Patienten neben einer häufigen Symptomatik trotz einer Therapie mit hochdosierten ICS und LABA mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen erlebt haben. Der Therapiehinweis des G-BA konkretisiert diese Bedingungen und schränkt den möglichen Einsatz dadurch weiter ein. Omalizumab stellt daher nur für einen Teil der Patienten im Anwendungsgebiet eine zweckmäßige Therapie dar.

LAMA stellen für Patienten im Anwendungsgebiet lediglich eine patientenindividuell geeignete Therapieoption dar. Da sie ausschließlich bronchodilatatorisch wirken, ist keine Beeinflussung des Krankheitsgeschehens zu erwarten. Bei Kindern mit schwerem Asthma konnte eine Verbesserung der Lungenfunktion unter der Therapie mit Tiotropium festgestellt werden, jedoch keine Effekte auf die Asthmakontrolle oder die Rate der Asthmaexazerbationen. Der Nutzen von Tiotropium bezüglich dieser Endpunkte bleibt daher unklar.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Der Zusatznutzen von Dupilumab wird auf Basis der Studie VOYAGE bewertet. Bei VOYAGE handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte und doppelblinde Studie mit 52 Wochen Dauer. Eingeschlossen wurden Kinder zwischen 6 und 11 Jahren, die an schwerem, unkontrolliertem Asthma leiden.

In der Studie VOYAGE wurde die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Dupilumab + Hintergrundtherapie im Vergleich zu Placebo + Hintergrundtherapie anhand von patientenrelevanten Endpunkten untersucht. Die in der Studie VOYAGE untersuchten Endpunkte lassen sich den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit zuordnen, wobei die Mortalität als Teil der Sicherheit erhoben wurde.

Es wurden in der Studie zwei Analysepopulationen definiert, die bei der Fallzahlschätzung berücksichtigt wurden. Neben der Population der Kinder mit einer Eosinophilenzahl von  $\geq 0,3$  Giga/l handelt es sich hierbei um die Population der Kinder mit Typ-2-Inflammation. Letztere ist entsprechend der Kriterien der Fachinformation (Zahl der Eosinophilen  $\geq 150/\mu\text{l}$  und FeNO  $\geq 20$  ppb) definiert und entspricht damit dem Anwendungsgebiet von Dupilumab. In diesem Dossier werden die Ergebnisse für die Kinder mit Typ-2-Inflammation dargestellt. Tabelle 1-7 zeigt eine Übersicht über die Ergebnisse zu den in der Studie VOYAGE untersuchten patientenrelevanten Endpunkten.

Tabelle 1-7: Übersicht über patientenrelevante Endpunkte und Ableitung des Zusatznutzens von Dupilumab bei Kindern von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation

| Endpunkt                                                            |  | Effektschätzer<br>Dupilumab vs. Kontrollgruppe<br>[95 %-KI], p-Wert | Zusatznutzen |
|---------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Mortalität</b>                                                   |  |                                                                     |              |
| Die Mortalität wurde als Teil der unerwünschten Ereignisse erhoben. |  |                                                                     |              |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkt                                                                                       |                           | Effektschätzer<br>Dupilumab vs. Kontrollgruppe<br>[95 %-KI], p-Wert | Zusatznutzen                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Morbidität                                                                                     |                           |                                                                     |                                      |
| Schwere Asthmaexazerbationen                                                                   |                           |                                                                     |                                      |
| Jährliche Rate schwerer Asthmaexazerbationen                                                   | Rate Ratio                | 0,41 [0,27; 0,61], < 0,0001                                         | Zusatznutzen: Ausmaß erheblich       |
| Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Asthmaexazerbation zu Woche 52              | RD                        | −18,05 [−28,81; −7,28]; 0,001                                       |                                      |
|                                                                                                | RR                        | 0,48 [0,34; 0,67]; < 0,001                                          |                                      |
|                                                                                                | OR                        | 0,36 [0,21; 0,61]; < 0,001                                          |                                      |
| Zeit bis zur ersten schweren Asthmaexazerbation                                                | HR                        | 0,443 [0,293; 0,670]; < 0,001                                       |                                      |
| Lungenfunktion                                                                                 |                           |                                                                     |                                      |
| Veränderung des Prä-Bronchodilatator FEV1-Wertes (% vom Sollwert) zum Ausgangswert zu Woche 52 | LS Mean Change Difference | 7,79 [4,36; 11,22]<br>< 0,001                                       | Zusatznutzen: Ausmaß gering          |
|                                                                                                | Hedges' g                 | 0,529 [0,296; 0,761]                                                |                                      |
| Asthmakontrolle                                                                                |                           |                                                                     |                                      |
| Veränderung des ACQ-5-IA zum Ausgangswert zu Woche 52                                          | LS Mean Change Difference | −0,39 [−0,55; −0,23]<br>< 0,0001                                    | Zusatznutzen: Ausmaß gering          |
|                                                                                                | Hedges' g                 | −0,571 [−0,803; −0,339]                                             |                                      |
| Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5-IA ≤ 0,75) zu Woche 52               | RD                        | 21,62 [11,40; 31,85]; < 0,001                                       |                                      |
|                                                                                                | RR                        | 1,38 [1,16; 1,64]; < 0,001                                          |                                      |
|                                                                                                | OR                        | 2,94 [1,74; 4,97]; < 0,001                                          |                                      |
| Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 0,9 im ACQ-5-IA zum Ausgangswert zu Woche 52 | RD                        | 7,73 [−2,92; 18,38]; 0,154                                          |                                      |
|                                                                                                | RR                        | 1,11 [0,94; 1,31]; 0,223                                            |                                      |
|                                                                                                | OR                        | 1,76 [0,95; 3,24]; 0,070                                            |                                      |
| Asthmasymptome                                                                                 |                           |                                                                     |                                      |
| Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores zum Ausgangswert zu Woche 52                 | LS Mean Change Difference | −0,12 [−0,23; 0,00]<br>0,058                                        | Kein größerer oder geringerer Nutzen |
|                                                                                                | Hedges' g                 | −0,223 [−0,453; 0,008]                                              |                                      |
| Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores zum Ausgangswert zu Woche 52                   | LS Mean Change Difference | −0,09 [−0,22; 0,03]<br>0,146                                        |                                      |
|                                                                                                | Hedges' g                 | −0,171 [−0,401; 0,060]                                              |                                      |
| Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen                                  | RD                        | 1,40 [−10,74; 13,54]; 0,821                                         |                                      |
|                                                                                                | RR                        | 1,07 [0,76; 1,50]; 0,699                                            |                                      |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkt                                                                                                                          |                           | Effektschätzer<br>Dupilumab vs. Kontrollgruppe<br>[95 %-KI], p-Wert | Zusatznutzen                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Asthmasymptomscores zum Ausgangswert um $\geq 0,6$ Punkte zu Woche 52                                                             | OR                        | 1,36 [0,71; 2,59]; 0,355                                            |                                      |
| Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des abendlichen Asthmasymptomscores zum Ausgangswert um $\geq 0,6$ Punkte zu Woche 52 | RD                        | 2,83 [−9,25; 14,92]; 0,645                                          |                                      |
|                                                                                                                                   | RR                        | 1,14 [0,82; 1,60]; 0,425                                            |                                      |
|                                                                                                                                   | OR                        | 1,36 [0,74; 2,51]; 0,325                                            |                                      |
| <b>Häufigkeit des nächtlichen Erwachens</b>                                                                                       |                           |                                                                     |                                      |
| Veränderung der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens zum Ausgangswert zu Woche 52                                                 | LS Mean Change Difference | −0,06 [−0,12; 0,00]<br>0,044                                        | Kein größerer oder geringerer Nutzen |
|                                                                                                                                   | Hedges' g                 | −0,237 [−0,469; −0,006]                                             |                                      |
| <b>Allgemeiner Gesundheitszustand</b>                                                                                             |                           |                                                                     |                                      |
| Veränderung des EQ-5D-Y VAS zum Ausgangswert zu Woche 52                                                                          | LS Mean Change Difference | 4,73 [1,18; 8,28]<br>0,009                                          | Kein größerer oder geringerer Nutzen |
|                                                                                                                                   | Hedges' g                 | 0,293 [0,073; 0,513]                                                |                                      |
| Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 15$ Punkten auf der EQ-5D-Y VAS zum Ausgangswert zu Woche 52                | RD                        | 10,92 [−2,76; 24,59]; 0,117                                         |                                      |
|                                                                                                                                   | RR                        | 1,38 [0,96; 1,98]; 0,085                                            |                                      |
|                                                                                                                                   | OR                        | 2,23 [1,09; 4,57]; 0,029                                            |                                      |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>                                                                                         |                           |                                                                     |                                      |
| <b>PAQLQ(S)-IA</b>                                                                                                                |                           |                                                                     |                                      |
| Veränderung des PAQLQ(S)-IA zum Ausgangswert zu Woche 52                                                                          | LS Mean Change Difference | 0,34 [0,16; 0,52]<br>< 0,001                                        | Zusatznutzen: Ausmaß gering          |
|                                                                                                                                   | Hedges' g                 | 0,471 [0,225; 0,716]                                                |                                      |
| Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PAQLQ(S)-IA $\geq 0,5$ Punkte zum Ausgangswert zu Woche 52                        | RD                        | 11,73 [2,11; 21,35]; 0,017                                          |                                      |
|                                                                                                                                   | RR                        | 1,18 [1,02; 1,36]; 0,026                                            |                                      |
|                                                                                                                                   | OR                        | 1,89 [1,02; 3,53]; 0,044                                            |                                      |
| Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PAQLQ(S)-IA $\geq 0,9$ Punkte zum Ausgangswert zu Woche 52                        | RD                        | 13,92 [2,68; 25,16]; 0,015                                          |                                      |
|                                                                                                                                   | RR                        | 1,25 [1,01; 1,54]; 0,036                                            |                                      |
|                                                                                                                                   | OR                        | 2,07 [1,10; 3,88]; 0,023                                            |                                      |
| <b>Sicherheit</b>                                                                                                                 |                           |                                                                     |                                      |
| Todesfälle                                                                                                                        |                           | —                                                                   | Kein größerer oder geringerer Nutzen |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkt                                                           |    | Effektschätzer<br>Dupilumab vs. Kontrollgruppe<br>[95 %-KI], p-Wert | Zusatznutzen                             |
|--------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| UE                                                                 | RD | 4,14 [−4,84; 13,13]; 0,365                                          | Kein größerer oder<br>geringerer Nutzen  |
|                                                                    | RR | 1,05 [0,94; 1,18]; 0,370                                            |                                          |
|                                                                    | OR | 1,31 [0,74; 2,30]; 0,352                                            |                                          |
| Schwere UE                                                         | RD | −1,89 [−6,65; 2,87]; 0,435                                          | Kein größerer oder<br>geringerer Nutzen  |
|                                                                    | RR | 0,64 [0,23; 1,81]; 0,404                                            |                                          |
|                                                                    | OR | 0,63 [0,21; 1,86]; 0,405                                            |                                          |
| Schwerwiegende UE                                                  | RD | 0,25 [−4,84; 5,33]; 0,924                                           | Kein größerer oder<br>geringerer Nutzen  |
|                                                                    | RR | 1,05 [0,41; 2,68]; 0,925                                            |                                          |
|                                                                    | OR | 1,05 [0,39; 2,84]; 0,925                                            |                                          |
| Therapieabbrüche                                                   | RD | 0,37 [−2,70; 3,43]; 0,814                                           | Kein größerer oder<br>geringerer Nutzen  |
|                                                                    | RR | 1,21 [0,24; 6,13]; 0,820                                            |                                          |
|                                                                    | OR | 1,21 [0,23; 6,34]; 0,820                                            |                                          |
| UE nach SOC und PT                                                 |    |                                                                     |                                          |
| Erkrankungen des Blutes<br>und des Lymphsystems                    | RD | 5,01 [0,05; 9,97]; 0,048                                            | Kein größerer oder<br>geringerer Nutzen  |
|                                                                    | RR | 2,41 [0,85; 6,90]; 0,100                                            |                                          |
|                                                                    | OR | 2,55 [0,85; 7,63]; 0,095                                            |                                          |
| <i>Eosinophilie</i>                                                | RD | 5,95 [2,27; 9,63]; 0,002                                            | Kein größerer oder<br>geringerer Nutzen* |
|                                                                    | RR | 7,73 [1,04; 57,54]; 0,046                                           |                                          |
|                                                                    | OR | 8,21 [1,08; 62,70]; 0,042                                           |                                          |
| Erkrankungen des<br>Gastrointestinaltrakts                         | RD | 5,22 [−1,93; 12,37]; 0,152                                          | Kein größerer oder<br>geringerer Nutzen  |
|                                                                    | RR | 1,54 [0,81; 2,91]; 0,188                                            |                                          |
|                                                                    | OR | 1,63 [0,80; 3,34]; 0,182                                            |                                          |
| <i>Diarrhoe</i>                                                    | RD | 0,73 [−3,56; 5,03]; 0,737                                           | Kein größerer oder<br>geringerer Nutzen  |
|                                                                    | RR | 1,21 [0,39; 3,77]; 0,746                                            |                                          |
|                                                                    | OR | 1,22 [0,37; 3,97]; 0,745                                            |                                          |
| Allgemeine Erkrankungen<br>und Beschwerden am<br>Verabreichungsort | RD | 7,12 [−1,71; 15,95]; 0,114                                          | Kein größerer oder<br>geringerer Nutzen  |
|                                                                    | RR | 1,42 [0,89; 2,28]; 0,141                                            |                                          |
|                                                                    | OR | 1,56 [0,87; 2,77]; 0,133                                            |                                          |
| <i>Erythem an der<br/>Injektionsstelle</i>                         | RD | 4,86 [−1,75; 11,46]; 0,149                                          | Kein größerer oder<br>geringerer Nutzen  |
|                                                                    | RR | 1,61 [0,79; 3,27]; 0,189                                            |                                          |
|                                                                    | OR | 1,70 [0,78; 3,71]; 0,184                                            |                                          |
|                                                                    | RD | 5,53 [1,93; 9,12]; 0,003                                            |                                          |



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkt                                                           |    | Effektschätzer<br>Dupilumab vs. Kontrollgruppe<br>[95 %-KI], p-Wert | Zusatznutzen                         |
|--------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| <i>Knötchen an der Injektionsstelle</i>                            | RR | 7,24 [0,97; 54,16]; 0,054                                           | Kein größerer oder geringerer Nutzen |
|                                                                    | OR | 7,67 [1,00; 58,76]; 0,050                                           |                                      |
| <i>Ödem an der Injektionsstelle</i>                                | RD | 6,29 [1,16; 11,42]; 0,016                                           | Kein größerer oder geringerer Nutzen |
|                                                                    | RR | 2,78 [0,98; 7,84]; 0,054                                            |                                      |
|                                                                    | OR | 2,97 [1,00; 8,80]; 0,050                                            |                                      |
| <i>Fieber</i>                                                      | RD | -0,18 [-5,21; 4,84]; 0,943                                          | Kein größerer oder geringerer Nutzen |
|                                                                    | RR | 0,97 [0,37; 2,51]; 0,943                                            |                                      |
|                                                                    | OR | 0,96 [0,35; 2,64]; 0,943                                            |                                      |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                            | RD | -4,07 [-14,60; 6,46]; 0,448                                         | Kein größerer oder geringerer Nutzen |
|                                                                    | RR | 0,94 [0,81; 1,10]; 0,443                                            |                                      |
|                                                                    | OR | 0,83 [0,51; 1,35]; 0,453                                            |                                      |
| <i>Grippe</i>                                                      | RD | -2,01 [-8,19; 4,16]; 0,522                                          | Kein größerer oder geringerer Nutzen |
|                                                                    | RR | 0,77 [0,36; 1,65]; 0,505                                            |                                      |
|                                                                    | OR | 0,76 [0,33; 1,72]; 0,506                                            |                                      |
| <i>Nasopharyngitis</i>                                             | RD | -2,83 [-11,74; 6,08]; 0,532                                         | Kein größerer oder geringerer Nutzen |
|                                                                    | RR | 0,86 [0,54; 1,36]; 0,522                                            |                                      |
|                                                                    | OR | 0,83 [0,47; 1,47]; 0,524                                            |                                      |
| <i>Pharyngitis</i>                                                 | RD | -3,38 [-10,25; 3,48]; 0,333                                         | Kein größerer oder geringerer Nutzen |
|                                                                    | RR | 0,71 [0,36; 1,38]; 0,307                                            |                                      |
|                                                                    | OR | 0,68 [0,32; 1,43]; 0,309                                            |                                      |
| <i>Tonsillitis</i>                                                 | RD | 1,62 [-2,33; 5,57]; 0,421                                           | Kein größerer oder geringerer Nutzen |
|                                                                    | RR | 1,61 [0,45; 5,73]; 0,463                                            |                                      |
|                                                                    | OR | 1,64 [0,44; 6,07]; 0,461                                            |                                      |
| <i>Infektion der oberen Atemwege</i>                               | RD | -1,31 [-8,85; 6,23]; 0,733                                          | Kein größerer oder geringerer Nutzen |
|                                                                    | RR | 0,90 [0,50; 1,62]; 0,728                                            |                                      |
|                                                                    | OR | 0,89 [0,45; 1,74]; 0,729                                            |                                      |
| <i>Virale Infektion der oberen Atemwege</i>                        | RD | 4,43 [-2,13; 10,99]; 0,185                                          | Kein größerer oder geringerer Nutzen |
|                                                                    | RR | 1,56 [0,76; 3,18]; 0,224                                            |                                      |
|                                                                    | OR | 1,63 [0,75; 3,58]; 0,219                                            |                                      |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | RD | 2,11 [-5,70; 9,92]; 0,595                                           | Kein größerer oder geringerer Nutzen |
|                                                                    | RR | 1,16 [0,66; 2,03]; 0,605                                            |                                      |
|                                                                    | OR | 1,19 [0,62; 2,27]; 0,603                                            |                                      |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen             | RD | 2,44 [-2,14; 7,02]; 0,295                                           | Kein größerer oder geringerer Nutzen |
|                                                                    | RR | 1,69 [0,57; 5,02]; 0,345                                            |                                      |
|                                                                    | OR | 1,73 [0,56; 5,39]; 0,342                                            |                                      |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    | Effektschätzer<br>Dupilumab vs. Kontrollgruppe<br>[95 %-KI], p-Wert | Zusatznutzen                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Erkrankungen des Nervensystems                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | RD | –0,27 [–6,34; 5,80]; 0,930                                          | Kein größerer oder geringerer Nutzen |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | RR | 0,97 [0,45; 2,08]; 0,929                                            |                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | OR | 0,96 [0,42; 2,22]; 0,929                                            |                                      |
| Kopfschmerzen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | RD | –0,24 [–5,99; 5,51]; 0,934                                          | Kein größerer oder geringerer Nutzen |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | RR | 0,97 [0,43; 2,19]; 0,934                                            |                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | OR | 0,96 [0,40; 2,32]; 0,933                                            |                                      |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | RD | –9,48 [–19,10; 0,13]; 0,053                                         | Kein größerer oder geringerer Nutzen |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | RR | 0,65 [0,44; 0,98]; 0,041                                            |                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | OR | 0,58 [0,34; 0,98]; 0,043                                            |                                      |
| Bronchitis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | RD | –4,64 [–11,10; 1,83]; 0,159                                         | Kein größerer oder geringerer Nutzen |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | RR | 0,56 [0,27; 1,18]; 0,127                                            |                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | OR | 0,54 [0,24; 1,20]; 0,129                                            |                                      |
| Husten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | RD | –1,49 [–6,72; 3,73]; 0,574                                          | Kein größerer oder geringerer Nutzen |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | RR | 0,76 [0,30; 1,91]; 0,557                                            |                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | OR | 0,75 [0,28; 1,98]; 0,558                                            |                                      |
| Allergische Rhinitis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | RD | –5,09 [–11,79; 1,60]; 0,135                                         | Kein größerer oder geringerer Nutzen |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | RR | 0,56 [0,27; 1,13]; 0,105                                            |                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | OR | 0,53 [0,24; 1,15]; 0,107                                            |                                      |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | RD | 0,00 [–7,42; 7,43]; 0,999                                           | Kein größerer oder geringerer Nutzen |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | RR | 1,00 [0,55; 1,82]; 0,999                                            |                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | OR | 1,00 [0,51; 1,98]; 1,000                                            |                                      |
| *Aufgrund der medizinischen Bewertung und der mangelnden Patientenrelevanz des Parameters wird bei der Ableitung des Zusatznutzens von keinem größeren oder geringeren Nutzen für das PT <i>Eosinophilie</i> ausgegangen (siehe Abschnitt 4.4.2).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |    |                                                                     |                                      |
| ACQ-5-IA: <i>Asthma Control Questionnaire – 5 Items</i> (Interview-Variante); EQ-5D-Y VAS: <i>European Quality of Life Group Five Dimensions – Youth</i> : visuelle Analogskala; FEV1: Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i> ; OR: Odds Ratio; PAQLQ(S)-IA: <i>Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire - Standardized</i> (Interview-Variante); PT: <i>Preferred Term</i> (nach MedDRA); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (nach MedDRA); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis. |    |                                                                     |                                      |

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet                                                               |                                                                                     | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Kodierung <sup>a</sup>                                                         | Kurzbezeichnung                                                                     |                                                               |
| F                                                                              | Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation | Ja                                                            |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.<br>b: Angabe „ja“ oder „nein“. |                                                                                     |                                                               |

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

Bei der zur Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab herangezogenen Studie VOYAGE handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte und doppelblinde Studie und damit um Evidenz vom Grad Ib. Sowohl für die gesamte Studie als auch auf Endpunktebene lässt sich ein niedriges Verzerrungspotential feststellen. Darüber hinaus sind aufgrund der Dauer der Studie von 52 Wochen die Ergebnisse als robust zu werten. Sie sind geeignet, einen langfristigen Nutzen von Dupilumab bei Kindern von 6–11 Jahren nachzuweisen. Auch wenn die zVT in der Studie VOYAGE grundsätzlich umgesetzt wurde, ergeben sich Unsicherheiten aufgrund einiger Einschränkungen der verfügbaren Therapieoptionen. Die Aussagesicherheit wird daher trotz der hohen Qualität der Evidenz als *Anhaltspunkt* eingestuft.

Die Therapie mit Dupilumab weist einen Zusatznutzen für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität auf. Dem Zusatznutzen für die Endpunkte aus den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität steht kein größerer Schaden oder Nutzen in der Kategorie Sicherheit gegenüber.

Es ist besonders auf den *erheblichen Zusatznutzen* bei der Vermeidung schwerer Asthmaexazerbationen hinzuweisen, da es sich bei schweren Asthmaexazerbationen um schwerwiegende Symptome handelt. Aufgrund der Studienlänge von 52 Wochen kann gezeigt werden, dass durch Dupilumab eine langfristige Vermeidung schwerer Asthmaexazerbationen und damit von schwerwiegenden Symptomen erreicht wird. Daher lässt sich für Dupilumab bei Kindern von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation ein *Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen* ableiten.

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

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

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

Bei Asthma bronchiale handelt es sich um eine chronisch-entzündliche, systemisch immunvermittelte Erkrankung der Atemwege. Die Entzündung der Atemwege verursacht eine Reihe von pathologischen Veränderungen und Umbauprozessen in der Bronchialwand: So kommt es zunächst zu einer Hyperreagibilität der glatten Atemwegsmuskulatur, durch die eine unphysiologische, aber reversible Verengung (Obstruktion) der Atemwege hervorgerufen wird. Die durch die Hyperreagibilität hervorgerufene Obstruktion wird zusätzlich durch eine sich langfristig entwickelte Hypertrophie der Atemwegsmuskulatur und eine subepitheliale Fibrose der Bronchialwand verstärkt, so dass sich die reversible Obstruktion mit einer sich dauerhaft manifestierenden Verengung der Atemwege überlagert.

Bei Kindern liegt der Asthmaerkrankung häufig eine Atopie und eine Typ-2-Inflammation zugrunde. Untersuchungen zeigen, dass etwa 91 % der Kinder ein atopisches Erscheinungsbild zeigen, und bei 85 % können Biomarker festgestellt werden, die für das Vorliegen einer Typ-2-Inflammation sprechen. Dementsprechend leiden Kinder mit Asthma häufig an Komorbiditäten aus dem atopischen Formenkreis. Dazu zählen vor allem die atopische Dermatitis, die allergische Rhinitis, die allergische sowie chronische Rhinosinusitis mit und ohne Nasenpolypen (Polyposis nasi) sowie die eosinophile Ösophagitis. All diese Komorbiditäten sind in der Regel mit einer Typ-2-Inflammation verbunden.

Die mit dem Asthma verbundenen Symptome sind im Zeitverlauf unterschiedlich. Kinder mit schwerem, unkontrolliertem Asthma weisen dabei eine besonders hohe Symptomlast auf. Sie leiden an häufigen Asthmaexazerbationen und körperlichen Einschränkungen. Zudem kommen die Nebenwirkungen der eingesetzten Medikamente zum Tragen. Insbesondere die oftmals hochdosierten inhalativen Kortikosteroide (*Inhalative Corticosteroids*, ICS) haben negative Auswirkungen auf die Entwicklung der Kinder, beispielsweise auf das Körperwachstum.

Zusätzlich zu den körperlichen Symptomen treten vielfältige psychosoziale Belastungen und Einschränkungen der Lebensqualität auf. Die Kinder können an altersüblichen Aktivitäten nur eingeschränkt teilnehmen und erfahren dadurch oft soziale Ausgrenzung durch Gleichaltrige. Durch das Asthma leiden sie an Schlafstörungen und dem dadurch bedingten Abfall der

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Leistungsfähigkeit. Psychische Komorbiditäten sind häufig und viele der betroffenen Kinder leiden an Angststörungen und Depressionen.

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

Das Ziel einer Asthmatherapie ist das Erreichen bzw. der Erhalt einer guten Asthmakontrolle. Dazu gehört neben der Symptomkontrolle die Reduktion des Risikos zukünftiger Exazerbationen, die Verbesserung der Lungenfunktion, die Steigerung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und eine Vermeidung unerwünschter Wirkungen der Therapie.

Trotz der bisher zur Verfügung stehenden Therapiealternativen werden bei einem großen Teil der Kinder mit schwerem Asthma dennoch hohe Exazerbationsraten, eine schlechte Lungenfunktion, verminderte Lebensqualität, wie z.B. häufiges nächtliches Erwachen, oder Einschränkungen in den täglichen Aktivitäten beobachtet. Bei diesen Patienten kann die Erkrankung demnach nur unzureichend kontrolliert werden. Häufig müssen erhebliche arzneimittelassoziierte Nebenwirkungen in Kauf genommen werden. Bei unkontrolliertem Asthma wird die Therapie entsprechend der in den Leitlinien beschriebenen Eskalationsstufen angepasst.

Als Eskalationsoptionen für Kinder mit schwerem Asthma stehen dabei LAMA (Tiotropium) und die monoklonalen Antikörper Omalizumab und Mepolizumab zur Verfügung. Bei LAMA handelt es sich um Bronchodilatoren ohne Wirkung auf den der Erkrankung zugrundeliegenden Pathomechanismus. Evidenz bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren mit schwerem Asthma ist begrenzt. Die Wirkung von LAMA auf patientenrelevante Parameter wie die Häufigkeit von schweren Asthmaexazerbationen oder die Asthmakontrolle ist deshalb unklar. Die Anwendbarkeit des Anti-IgE-Antikörpers Omalizumab ist aufgrund des Anwendungsgebietes und des Therapiehinweises des G-BA zu Omalizumab stark eingeschränkt, so dass nur ein Teil der Kinder für die Therapie in Frage kommt. Für den Anti-IL-5-Antikörper Mepolizumab liegt für Kinder kaum Evidenz vor. Auch hier schränkt das Anwendungsgebiet die Anwendbarkeit stark ein, so dass nur ein kleiner Teil der Kinder überhaupt für einen Therapieversuch mit Mepolizumab in Frage kommt.

Für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren mit schwerem Asthma stellt Dupilumab daher eine dringend benötigte Therapieoption dar. Für Dupilumab steht hochwertige Evidenz aus einer 52-wöchigen RCT zur Verfügung, die statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für patientenrelevante Endpunkte wie Exazerbationen, Asthmakontrolle und Lebensqualität zeigt. Dupilumab erweitert dabei das therapeutische Spektrum für Kinder um einen neuen Wirkmechanismus – der dualen Inhibition der Signalwege von IL-4 und IL-13. Darüber hinaus ist Dupilumab für eine breitere Patientenpopulation zugelassen, so dass für mehr Kinder die Möglichkeit einer gezielten Antikörpertherapie zur Verfügung steht.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet                                |                                                                                     | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Kodierung <sup>a</sup>                          | Kurzbezeichnung                                                                     |                                                |
| F                                               | Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation | 146–858                                        |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. |                                                                                     |                                                |

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet                                |                                                                                     | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen          | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|
| Kodierung <sup>a</sup>                          | Kurzbezeichnung                                                                     |                                                                                     |                          |                                 |
| F                                               | Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation | Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation | Erheblich                | 146–858                         |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. |                                                                                     |                                                                                     |                          |                                 |

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet                                |                                                                                     | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Kodierung <sup>a</sup>                          | Kurzbezeichnung                                                                     |                                          |
| F                                               | Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation | 8.863,99 €-17.727,97 €                   |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. |                                                                                     |                                          |

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet       |                                                                                     | Bezeichnung der Therapie<br>(zweckmäßige Vergleichs-therapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe                                        | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Kodierung <sup>a</sup> | Kurzbezeichnung                                                                     |                                                               |                                                                                     |                                          |
| F                      | Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation | <b>Inhalative Kortikosteroide</b>                             |                                                                                     |                                          |
|                        |                                                                                     | Beclometason                                                  | Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation | 79,00 € - 132,75 €                       |
|                        |                                                                                     | Budesonid                                                     | Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation | 75,08 € - 150,16 €                       |
|                        |                                                                                     | Fluticason                                                    | Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation | 121,73 € - 243,46 €                      |
|                        |                                                                                     | <b>LABA</b>                                                   |                                                                                     |                                          |
|                        |                                                                                     | Formoterol                                                    | Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation | 333,37 €                                 |
|                        |                                                                                     | Salmeterol                                                    | Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation | 344,32 €                                 |
|                        |                                                                                     | Bambuterol                                                    | Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation | 214,51 € - 429,02 €                      |



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

|  |  |                                    |                                                                                     |                          |
|--|--|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|  |  | <b>ICS + LABA Fixkombinationen</b> |                                                                                     |                          |
|  |  | Fluticason/Formoterol (flutiform®) | Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation | 320,02 €                 |
|  |  | <b>LAMA</b>                        |                                                                                     |                          |
|  |  | Tiotropium                         | Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation | 753,24 €                 |
|  |  | <b>Antikörper</b>                  |                                                                                     |                          |
|  |  | Omalizumab (Xolair®)               | Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation | 3.342,69 € - 49.234,64 € |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

### Dosierung und Art der Anwendung

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

#### Asthma

##### *Erwachsene und Jugendliche*

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

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

##### *Kinder von 6 bis 11 Jahre*

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab bei Kindern von 6 bis 11 Jahre ist in Tabelle 1-13 angegeben.

Tabelle 1-13: Dupilumab-Dosis zur subkutanen Anwendung bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit Asthma

| Körpergewicht     | Anfangsdosen und Folgedosen                                              |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 15 kg bis < 30 kg | 100 mg alle 2 Wochen (Q2W)<br><br>oder<br><br>300 mg alle 4 Wochen (Q4W) |

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

|                   |                                                                          |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 30 kg bis < 60 kg | 200 mg alle 2 Wochen (Q2W)<br><br>oder<br><br>300 mg alle 4 Wochen (Q4W) |
| ab 60 kg          | 200 mg alle 2 Wochen (Q2W)                                               |

Bei Kindern (6 bis 11 Jahre) mit Asthma und komorbider schwerer atopischer Dermatitis sollte die, entsprechend der zugelassenen Indikation, in Tabelle 2 empfohlene Dosis angewendet werden.

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

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

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patienten ( $\geq 65$ 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 Fachinformation).

##### *Leberfunktionsstörung*

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

##### *Körpergewicht*

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

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern mit atopischer Dermatitis unter 6 Jahren sind nicht erwiesen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 15 kg sind nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Es liegen keine Daten vor.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern unter 6 Jahren mit schwerem Asthma sind nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2). 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.

Der Dupilumab-Fertigpen ist nicht für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren bestimmt. Für Kinder mit atopischer Dermatitis und Asthma im Alter von 6 bis 11 Jahren ist die Dupilumab-Fertigspritze die für die Anwendung in dieser Population geeignete Darreichungsform.

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.

Die Anfangsdosis von 600 mg ist in zwei Injektionen zu je 300 mg Dupilumab an zwei unterschiedlichen Injektionsstellen nacheinander zu verabreichen.

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.

### **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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 bei Patienten mit atopischer Dermatitis 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.

**Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

Wenn erforderlich, können die Fertigspritzen oder Fertigpens 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.

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nach der Entnahme der 300-mg-Fertigspritze oder des -Fertigpens aus dem Kühlschrank ist Dupixent erst nach 45 Minuten zu injizieren, wenn es Raumtemperatur (bis zu 25 °C) angenommen hat.

Die Fertigspritze oder den Fertigpen 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 bzw. der Fertigpen in ein durchstichsicheres Behältnis zu geben und entsprechend den nationalen Bestimmungen zu entsorgen. Das Behältnis nicht recyceln.

### **Risk-Management-Plan**

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