

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dupilumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.11.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (INCS) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die vorliegende Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dupilumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann ^{b, c}	eine Therapie mit topischen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat) ^{c, d}
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA bezieht sich auf das geplante Anwendungsgebiet von Dupilumab zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs: erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer CRSwNP, bei denen frühere Therapien mit SCS und / oder eine Operation versagten oder bei denen eine derartige Therapie aufgrund von Intoleranz oder Kontraindikation nicht geeignet ist.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass die Abweichung in der Bezeichnung des finalen Anwendungsgebiets von dem zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs geplanten Anwendungsgebiet weder die Fragestellung der vorliegenden Bewertung, noch die zweckmäßige Vergleichstherapie infrage stellen. Die Nutzenbewertung bezieht sich auf das zugelassene Anwendungsgebiet.</p> <p>c. Der G-BA spezifiziert, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen eine Erhaltungstherapie mit topischen Kortikosteroiden sowie weitere unterstützende Maßnahmen (z. B. Nasenspülungen) und eine angemessene, zulassungskonforme Therapie von Komplikationen erhalten sollen. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, die für eine Behandlung mit Dupilumab infrage kommen, invasive Behandlungsoptionen derzeit nicht angezeigt sind.</p> <p>d. gemäß G-BA für Patientinnen und Patienten, für die eine medikamentöse Therapie infrage kommt</p> <p>CRSwNP: chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SCS: systemisches Kortikosteroid</p>	

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

Ergebnisse

Studienpool

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus den RCTs SINUS-24 und SINUS-52.

Studiencharakteristika

Bei den Studien SINUS-24 und SINUS-52 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studien zum Vergleich von Dupilumab gegenüber Placebo jeweils zusätzlich zu einer Erhaltungstherapie mit intranasalem Mometasonfuroat. Eingeschlossen wurden in die beiden Studien erwachsene Patientinnen und Patienten mit bilateralen Nasenpolypen, die trotz Therapie mit systemischen Kortikosteroiden innerhalb der letzten 2 Jahre und / oder Kontraindikation / Intoleranz gegenüber systemischen Kortikosteroiden und / oder mindestens 1 vorherigen Nasennebenhöhlenoperation einen Nasenpolypenscore von ≥ 5 und < 8 sowie mindestens 2 anhaltende Symptome der chronischen Rhinosinusitis seit ≥ 8 Wochen vor der Run-in-Phase aufwiesen.

Vor Randomisierung erfolgte bei beiden Studien eine 4-wöchige Run-in-Phase, in der die Eignung der Patientinnen und Patienten für einen Studieneinschluss überprüft wurde und die Erhaltungstherapie mit 400 μg intranasalem Mometasonfuroat täglich (2 Stöße à 50 μg je Nasenöffnung 2-mal täglich) begonnen wurde.

Im Anschluss an die Run-in-Phase konnten nur diejenigen Patientinnen und Patienten den Behandlungsarmen randomisiert zugeteilt werden, die neben der Erfüllung der Einschlusskriterien für eine Dauer von insgesamt mindestens 12 Wochen (mindestens 8 Wochen vor und 4 Wochen während der Run-in-Phase) mindestens 2 Symptome aufwiesen (darunter zwingend nasale Kongestion / Obstruktion mit mittelschwerem oder schwerem Schweregrad und z. B. Verlust des Geruchssinns oder anteriore / posteriore Rhinorrhö). In beiden Studien wurde während der Behandlungsphase in allen Studienarmen die Gabe von intranasalem Mometasonfuroat in stabiler Dosierung fortgeführt. Neben der zu untersuchenden Studienmedikation und der Erhaltungstherapie mit intranasalem Mometasonfuroat war bei einer Verschlechterung von (endoskopischen / radiologischen) Anzeichen und (SINUS-24, SINUS-52) / oder (SINUS-52) der Symptomatik eine Notfallbehandlung erlaubt.

Im Anschluss an die Behandlungsphase schloss sich jeweils eine Nachbeobachtungsphase an (SINUS-24: 24 Wochen; SINUS-52: 12 Wochen), in der die Behandlung mit intranasalem Mometasonfuroat in stabiler Dosierung fortgeführt werden konnte oder eine Umstellung der Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes möglich war.

In die Studie SINUS-24 wurden insgesamt 276 Patientinnen und Patienten randomisiert einer 24-wöchigen Behandlung mit Dupilumab 300 mg alle 2 Wochen (N = 143) oder mit Placebo (N = 133) zugeteilt. In die Studie SINUS-52 wurden insgesamt 448 Patientinnen und Patienten randomisiert 3 Behandlungsarmen zugewiesen. Die Patientinnen und Patienten erhielten entweder Dupilumab 300 mg alle 2 Wochen für 52 Wochen (N = 150) oder Dupilumab 300 mg

alle 2 Wochen für 24 Wochen und danach Dupilumab 300 mg alle 4 Wochen bis Woche 52 (N = 145) oder Placebo für 52 Wochen (N = 153).

Primäre Endpunkte in beiden Studien waren die Veränderung der nasalen Kongestion / Obstruktion und die des Nasenpolypenscores jeweils zu Woche 24. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren die Gesamtmortalität, sowie Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen.

Aufgrund der Ähnlichkeit der Studien werden für die vorliegende Nutzenbewertung alle Behandlungsarme der beiden Studien zu Woche 24 für eine Metaanalyse berücksichtigt.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird sowohl für die Studie SINUS-24 als auch für die Studie SINUS-52 als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse der Endpunkte in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität wird jeweils das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. In den Studien SINUS-24 und SINUS-52 wurden keine Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben.

Mortalität

Gesamtmortalität

In den Studien SINUS-24 und SINUS-52 traten bis zur Woche 24 keine Todesfälle auf. Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich somit in der Metaanalyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24 kein signifikanter Unterschied von Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab als Add-on-Therapie mit INCS im Vergleich zu einer Therapie mit topischen Kortikosteroiden, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

SNOT-22 (Symptomatik und soziale / emotionale Konsequenzen der Rhinosinusitis)

Für den Endpunkt SNOT-22 zeigt sich beim Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des Gesamtscores um $\geq 8,9$ Punkte in der Metaanalyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Dupilumab als Add-on-Therapie mit INCS im Vergleich zu einer Therapie mit topischen Kortikosteroiden.

Nasale Kongestion / Obstruktion, Verlust des Geruchssinns, Rhinorrhö (anterior / posterior), VAS Rhinosinusitis, Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte nasale Kongestion / Obstruktion, Verlust des Geruchssinns, Rhinorrhö (anterior / posterior), VAS Rhinosinusitis und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24 auf Basis der mittleren

Veränderung jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jeweils vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich jeweils ein Beleg für einen Zusatznutzen von Dupilumab als Add-on-Therapie mit INCS im Vergleich zu einer Therapie mit topischen Kortikosteroiden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den Studien SINUS-24 und SINUS-52 wurden keine Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab als Add-on-Therapie mit INCS im Vergleich zu einer Therapie mit topischen Kortikosteroiden, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

In den vorliegenden Auswertungen zu UEs sind auch Ereignisse enthalten, die sowohl Nebenwirkungen der Therapie als auch der Symptomatik der Krankheit zugeordnet werden können. Da dies einen großen Anteil der Patientinnen und Patienten betrifft, sind die Daten zu den UEs für die Ableitung des Zusatznutzens nicht verwertbar.

SUEs, Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs liegen sowohl aus der Studie SINUS-24 als auch aus der Studie SINUS-52 jeweils keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dupilumab als Add-on-Therapie mit INCS im Vergleich zu einer Therapie mit topischen Kortikosteroiden, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Alle in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 identifizierten spezifischen UEs können sowohl den Nebenwirkungen als auch der Symptomatik der Erkrankung zugeordnet werden. Daher wurden keine spezifischen UEs ausgewählt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dupilumab als Add-on-Therapie mit INCS im Vergleich zu einer Therapie mit topischen Kortikosteroiden, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Fazit zu Endpunkten zu Nebenwirkungen

Wenn man von den Gesamtraten der SUEs und UEs, die zum Therapieabbruch führen, jeweils die Patientinnen und Patienten mit Ereignis, das auch der Symptomatik zugeordnet werden kann, abzieht, zeigen sich für Dupilumab als Add-on-Therapie mit INCS weiterhin keine erhöhten Raten an SUEs und UEs, die zum Therapieabbruch führen, im Vergleich zu einer Therapie mit topischen Kortikosteroiden.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergeben sich ausschließlich positive Effekte für Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat. Diese bestehen in einem Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen beim Gesamtscore des SNOT-22 sowie jeweils einem Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bei den Endpunkten Verlust des Geruchssinns, VAS Rhinosinusitis, nasale Kongestion / Obstruktion, Rhinorrhö (anterior / posterior) und dem Gesundheitszustand, erhoben mittels VAS des EQ-5D. Ein höherer Schaden von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie kann in der vorliegenden Situation ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend gibt es daher für erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, einen Beleg für einen nicht quantifizierbaren, mindestens beträchtlichen Zusatznutzen von Dupilumab als Add-on-Therapie mit INCS im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die ergänzend dargestellten 52-Wochen-Daten der Studie SINUS-52 zeigen über alle herangezogenen Endpunkte hinweg ähnliche Ergebnisse und bestätigen die Ergebnisse der Metaanalyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24.

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

Tabelle 3: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann ^{b, c}	eine Therapie mit topischen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat) ^{c, d}	Beleg für einen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA bezieht sich auf das geplante Anwendungsgebiet von Dupilumab zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs: erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer CRSwNP, bei denen frühere Therapien mit SCS und / oder eine Operation versagten oder bei denen eine derartige Therapie aufgrund von Intoleranz oder Kontraindikation nicht geeignet ist.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass die Abweichung in der Bezeichnung des finalen Anwendungsgebiets von dem zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs geplanten Anwendungsgebiet weder die Fragestellung der vorliegenden Bewertung, noch die zweckmäßige Vergleichstherapie infrage stellen. Die Nutzenbewertung bezieht sich auf das zugelassene Anwendungsgebiet.</p> <p>c. Der G-BA spezifiziert, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen eine Erhaltungstherapie mit topischen Kortikosteroiden sowie weitere unterstützende Maßnahmen (z. B. Nasenspülungen) und eine angemessene, zulassungskonforme Therapie von Komplikationen erhalten sollen. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, die für eine Behandlung mit Dupilumab infrage kommen, invasive Behandlungsoptionen derzeit nicht angezeigt sind.</p> <p>d. gemäß G-BA für Patientinnen und Patienten, für die eine medikamentöse Therapie infrage kommt</p> <p>CRSwNP: chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SCS: systemisches Kortikosteroid</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.