

## **2 Nutzenbewertung**

### **2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

#### **Hintergrund**

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

#### **Fragestellung**

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

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dupilumab

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

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

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

## Ergebnisse

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

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

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

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

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

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

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

#### *Studiencharakteristika*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 3: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b: charakterisiert durch erhöhte eosinophile Granulozyten und / oder erhöhte fraktionierte exhalierte Stickstoffmonoxid[FeNO]-Werte

c: Die Therapie mit Dupilumab ist nur zusätzlich zu hoch dosierten ICS und mindestens 1 weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie indiziert.

d: Gemäß G-BA ist das medikamentöse Stufenschema der NVL Asthma 2018 [3] zu berücksichtigen. Dabei wird davon ausgegangen, dass im Anwendungsgebiet von Dupilumab die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 in den Stufen 5 bis 6 des medikamentösen Stufenschemas für Kinder und Jugendliche und die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 in den Stufen 4 bis 5 des medikamentösen Stufenschemas für Erwachsene abgebildet werden. Vom Anwendungsgebiet umfasst sind auch Patientinnen und Patienten, für die keine weitere Eskalationsmöglichkeit ihrer bestehenden Therapie infrage kommt.

e: sofern die für die Anwendung notwendigen Kriterien erfüllt sind

FeNO: fraktioniertes exhaliertes Stickstoffmonoxid; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.