



IQWiG-Berichte – Nr. 890

**Dupilumab
(chronische Rhinosinusitis mit
Nasenpolypen) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A19-96
Version: 1.0
Stand: 27.02.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Dupilumab (chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

21.11.2019

Interne Auftragsnummer

A19-96

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Boris Stuck, Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg, Philipps-Universität Marburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anne Hüning
- Lars Beckmann
- Katharina Biester
- Tatjana Hermanns
- Stefan Kobza
- Petra Kohlepp
- Ana Liberman
- Dominik Schierbaum

Schlagwörter: Dupilumab, Sinusitis, Nutzenbewertung, NCT02912468, NCT02898454

Keywords: Dupilumab, Sinusitis, Benefit Assessment, NCT02912468, NCT02898454

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	9
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	9
2.3.1 Eingeschlossene Studien	10
2.3.2 Studiencharakteristika	10
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	22
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	22
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	23
2.4.3 Ergebnisse	24
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	33
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	38
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	38
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	41
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	43
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	45
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 D, Abschnitt 3.1).....	45
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 D)	45
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 D)	46
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung.....	46
2.7.3.2 Studienpool	46
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 D)	47
2.7.4.1 Studiendesign und Population	47
2.7.4.2 Verzerrungspotenzial	49
2.7.4.3 Ergebnisse	50
2.7.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse	50

2.7.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	52
2.7.4.3.3	Studienergebnisse.....	58
2.7.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	58
2.7.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 D)	59
2.7.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 D)	59
2.7.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 D).....	59
2.7.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 D).....	59
2.7.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	59
2.7.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	60
2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 D)	61
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	61
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	61
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ...	61
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	61
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	62
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 D, Abschnitt 3.2)	62
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	62
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	62
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	62
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	66
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 D, Abschnitt 3.3).....	66
3.2.1	Behandlungsdauer	66
3.2.2	Verbrauch	67
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	67
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	67
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	68
3.2.6	Versorgungsanteile	68

3.3	Konsequenzen für die Bewertung	69
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung	70
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete	70
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	70
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	71
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	71
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	72
5	Literatur	76
	Anhang A – Ergebnisse aus der Studie SINUS-52 (52-Wochen-Daten)	79
	Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	82
	Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	89

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dupilumab	3
Tabelle 3: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dupilumab	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat	13
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat	18
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat	21
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat	23
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat	24
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotome Daten) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (24-Wochen-Daten)	26
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, stetige Daten) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (24-Wochen-Daten)	28
Tabelle 14: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (24-Wochen-Daten)	35
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (24-Wochen-Daten)	40
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dupilumab + Mometasonfuroat im Vergleich zu Placebo + Mometasonfuroat (24-Wochen-Daten)	42
Tabelle 17: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	43
Tabelle 18: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	70
Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	71
Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	71
Tabelle 21: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität Nebenwirkungen, dichotome Daten) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (Studie SINUS-52, 52-Wochen- Daten)	79

Tabelle 22: Ergebnisse (Morbidität, stetige Daten) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (Studie SINUS-52, 52-Wochen-Daten)	80
Tabelle 23: Subgruppen (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (Studie SINUS-52, 52-Wochen-Daten)	81
Tabelle 24: Häufige UEs ^a – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (Studie SINUS-24, 24-Wochen-Daten).....	83
Tabelle 25: Häufige SUEs ^a – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (Studie SINUS-24, 24-Wochen-Daten)	84
Tabelle 26: Alle UEs, die zum Therapieabbruch führten – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (Studie SINUS-24, 24-Wochen-Daten)	85
Tabelle 27: Häufige UEs ^a – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (Studie SINUS-52, 52-Wochen-Daten).....	86
Tabelle 28: Alle UEs, die zum Therapieabbruch führten – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (Studie SINUS-52, 52-Wochen-Daten)	87

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer Code
BSACI	British Society for Allergy and Clinical Immunology
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trial
CRSwNP	Chronic Rhinosinusitis with nasal Polyps (chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen)
DDD	Defined daily Dose (definierte Tagesdosis)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EPOS	European Position Paper on Rhinosinusitis and nasal Polyps (europäisches Positionspapier zu Rhinosinusitis und Nasenpolypen)
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HNO-Arzt	Hals-Nasen-Ohren-Arzt
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation
INCS	Intranasal Corticosteroid (intranasales Kortikosteroid)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
M2Q	mindestens 2 Quartale
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelbewertung)
MID	Minimal important Difference
NNH-OP	Nasennebenhöhlenoperation
NPS	Nasenpolypenscore
NSAID-ERD	Nonsteroidal anti-inflammatory Drug Exacerbated Respiratory Disease (Analgetika-Intoleranz-Syndrom)
OPS-Code	Operationen-und-Prozedurenschlüssel-Code
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SCS	Systemic Corticosteroid (systemisches Kortikosteroid)
SGB	Sozialgesetzbuch
SNOT-22	22-Item Sino-nasal Outcome Test
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)

Abkürzung	Bedeutung
STROSA	Standardized Reporting of secondary Data Analyses (standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test
VAS	visuelle Analogskala
WOCF	Worst Observation carried forward

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

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 21.11.2019 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 D, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 D (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 D, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 D, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

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.

2.2 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 4 dargestellte Fragestellung für die vorliegende Nutzenbewertung.

Tabelle 4: 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>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und benennt eine Therapie mit topischen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat) als zweckmäßige Vergleichstherapie.

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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Dupilumab (Stand zum 01.10.2019)
- bibliografische Recherche zu Dupilumab (letzte Suche am 23.09.2019)
- Suche in Studienregistern zu Dupilumab (letzte Suche am 23.09.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Dupilumab (letzte Suche am 03.12.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
SINUS-24 ^b (EFC14146)	ja	ja	nein
SINUS-52 ^b (EFC14280)	ja	ja	nein

a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war
b. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus den RCTs SINUS-24 und SINUS-52 und stimmt mit dem des pU überein.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
SINUS-24	RCT, doppelblind	erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit bilateralen Nasenpolypen und anhaltenden Rhinosinusitis-Symptomen trotz einer Therapie mit SCS innerhalb der letzten 2 Jahre und / oder einer Kontraindikation / Intoleranz gegenüber SCS und / oder mind. 1 vorherigen NNH-OP	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat (N = 143) ▪ Placebo + Mometasonfuroat (N = 133) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Run-in: 4 Wochen ▪ Behandlung: 24 Wochen ▪ Nachbeobachtung: 24 Wochen 	67 Studienzentren in: Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Italien, Niederlande, Polen, Rumänien, Russland, Tschechien, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 12/2016–07/2018 ^b	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Veränderung NC und NPS jeweils zu Woche 24 sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität ▪ Morbidität ▪ UEs
SINUS-52	RCT, doppelblind	erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit bilateralen Nasenpolypen und anhaltenden Rhinosinusitis-Symptomen trotz einer Therapie mit SCS innerhalb der letzten 2 Jahre und / oder einer Kontraindikation / Intoleranz gegenüber SCS und / oder mind. 1 vorherigen NNH-OP	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arm A: Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat bis Woche 52 (N = 150) ▪ Arm B: Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat bis Woche 24, danach Dupilumab Q4W^c + Mometasonfuroat bis Woche 52 (N = 145) ▪ Arm C: Placebo + Mometasonfuroat (N = 153) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Run-in: 4 Wochen ▪ Behandlung: 52 Wochen ▪ Nachbeobachtung: 12 Wochen 	117 Studienzentren in: Argentinien, Australien, Belgien, Chile, Israel, Japan, Kanada, Mexiko, Portugal, Russland, Schweden, Spanien, Türkei, USA 11/2016–11/2018 ^d	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Veränderung NC und NPS jeweils zu Woche 24 sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität ▪ Morbidität ▪ UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. gemäß pU letzte Patientin oder letzter Patient mit letzter Behandlung; es liegen keine Angaben zum Datum des Studienendes vor</p> <p>c. Um die Verblindung aufrecht zu erhalten wurde Dupilumab nach Woche 24 alternierend mit Placebo Q2W verabreicht. Eine Verabreichung von Dupilumab Q4W entspricht nicht der Zulassung [3].</p> <p>d. gemäß Addendum zum Studienbericht als Studienende bezeichnet; gemäß Angaben des pU in Modul 4 D hat die letzte Patientin oder der letzte Patient am 29.08.2018 die letzte Behandlung erhalten</p>						

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte^a
CRSwNP: chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NC: nasale Kongestion / Obstruktion; NNH-OP: Nasennebenhöhlenoperation; NPS: Nasenpolypenscore; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Q2W: 1-mal alle 2 Wochen; Q4W: 1-mal alle 4 Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SCS: systemisches Kortikosteroid; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
SINUS-24	Woche –4 bis 0: Erhaltungstherapie mit intranasalem Mometasonfuroat ^a	Woche –4 bis 0: Erhaltungstherapie mit intranasalem Mometasonfuroat ^a
	Woche 0–24: Dupilumab 300 mg s.c. Q2W	Woche 0–24: Placebo s.c. Q2W
+ Fortführung der Erhaltungstherapie mit intranasalem Mometasonfuroat in stabiler Dosierung ^b		
Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Notfallbehandlung: Während der randomisierten Behandlungsphase sowie der Nachbeobachtung, war bei Verschlechterung von endoskopischen / radiologischen Hinweisen und klinischen Symptomen folgende Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Nasenspülung mit Salzlösung und / oder systemische Antibiotika (bis zu 2 Wochen im Falle einer akuten Infektion)^c ▫ kurzzeitige Therapie (≤ 2 Wochen) mit SCS (Prednison oder Prednisolon)^c ▫ NNH-OP zur Behandlung der NP^d ▪ weitere Begleitbehandlungen neben der Erhaltungs- und Notfallbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ orale Kortikosteroide (kurzzeitig zur Behandlung von z. B. Asthamexazerbationen) und inhalative Kortikosteroide ▫ Nasenspülung mit Salzlösung (Initiierung ab V2 wurde der Notfallbehandlung zugeordnet^e) ▫ Antibiotika (< 2 Wochen), kurz und lang wirksame Betaagonisten, lang wirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten und systemische Antihistaminika ▫ Methylxanthine (z. B.: Theophyllin, Aminophyllin) ▫ Dekongestiva (z. B.: Oxymetazolinhydrochlorid) sowie Anästhetika (z. B.: Lidocain) in topischer Form vor endoskopischer Untersuchung 		
Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ biologische Therapien / systemische Immunsuppressiva innerhalb von 2 Monaten vor V1 oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten (was immer länger ist) ▪ experimentelle monoklonale Antikörper innerhalb von 5 Halbwertszeiten oder – wenn unbekannt – innerhalb von 6 Monaten vor V1 ▪ Anti-Immunglobulin-E(IgE)-Therapie (Omalizumab) innerhalb von 130 Tagen vor V1 ▪ Mepolizumab, Reslizumab^e ▪ Leukotrien-Antagonisten / -Modifizierer zum Zeitpunkt von V1, außer Fortführung einer bereits bestehenden Behandlung (≥ 30 Tage vor V1) ▪ Initiierung einer Allergen-Immuntherapie innerhalb von 3 Monaten vor V1 oder eine Dosisveränderung einer bereits bestehenden Allergen-Immuntherapie innerhalb der Run-in- oder der randomisierten Behandlungsphase ▪ intranasale und / oder Nebenhöhlenoperation (einschließlich einer Polypektomie) innerhalb von 6 Monaten vor V1; sinunasale oder Nebenhöhlenoperation, die die Struktur der lateralen Wand veränderte und so eine NPS-Erhebung verhinderte ▪ intranasale Kortikosteroid-Tropfen innerhalb der Run-in- oder der randomisierten Behandlungsphase ▪ systemische Steroide (> 2 Wochen) innerhalb der Run-in- oder der randomisierten Behandlungsphase 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
SINUS-52	Arm A: Woche –4 bis 0: Erhaltungstherapie mit intranasalem Mometasonfuroat ^a	Arm B: Woche –4 bis 0: Erhaltungstherapie mit intranasalem Mometasonfuroat ^a
	Woche 0–52: Dupilumab 300 mg s.c. Q2W	Woche 0–24: Dupilumab 300 mg s.c. Q2W Woche 24–52: Dupilumab 300 mg s.c. Q4W ^f
	Woche 0–52: Placebo s.c. Q2W	
	+ Fortführung der Erhaltungstherapie mit intranasalem Mometasonfuroat in stabiler Dosierung ^b	
	Vor- und Begleitbehandlung	
	■ siehe Angaben zur Studie SINUS-24 ^g	
<p>a. 2-mal täglich 2 Stöße à 50 µg in jede Nasenöffnung; entspricht 400 µg Tagesdosis; falls Patientinnen und Patienten diese Tagesdosis nicht vertragen, war eine geringere Tagesdosis von 200 µg Mometasonfuroat erlaubt.</p> <p>b. Während der Behandlungsphase erhielten die Patientinnen und Patienten ab V2 weiterhin die in der Run-in-Phase bestimmte Mometasonfuroat-Dosis, außer unerwünschte Ereignisse erforderten eine Dosisanpassung. Nach der Behandlungsphase war die Fortführung der Erhaltungstherapie mit Mometasonfuroat mit der in der Behandlungsphase bestimmten stabilen Dosis bis Studienende oder eine Umstellung der Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes möglich.</p> <p>c. Patientinnen und Patienten, die eine Notfallbehandlung mit Ausnahme einer NNH-OP erhielten, sollten die Studienmedikation fortsetzen, außer wenn der Prüfarzt entschied, dass die Studienmedikation abgesetzt werden sollte. Bevor eine Patientin bzw. ein Patient die Therapie mit SCS begann, erfolgte eine Untersuchung (einschließlich Endoskopie und Erfassung der PROs) im Studienzentrum. Gemäß Amendment 1 der jeweiligen Studienprotokolle (17.05.2017) waren für die Notfallbehandlung mit SCS ausschließlich orale Kortikosteroide vorgesehen.</p> <p>d. Vor einer NNH-OP wird gemäß den Studienprotokollen eine 8-wöchige Behandlung mit Studienmedikation empfohlen. Patientinnen und Patienten, die sich während der Studie einer NNH-OP unterzogen, erhielten nach der Operation keine weitere Studienmedikation (die Erhaltungstherapie mit Mometasonfuroat wurde fortgeführt). Anschließend sollten die zum Behandlungsende geplanten Untersuchungen sowie weitere im Protokoll spezifizierte Untersuchungen erfolgen.</p> <p>e. gemäß Amendment 1 der jeweiligen Studienprotokolle (17.05.2017)</p> <p>f. Um die Verblindung aufrecht zu erhalten, wurde Dupilumab nach Woche 24 alternierend mit Placebo Q2W verabreicht. Eine Dosierung von Dupilumab 300 mg Q4W entspricht nicht der Zulassung [3].</p> <p>g. Abweichend von der Studie SINUS-24 war in der Studie SINUS-52 die Voraussetzung zum Einsatz von Notfallbehandlung als Verschlechterung von Hinweisen und / oder Symptomen nach Ermessen des Prüfarztes definiert.</p> <p>NNH-OP: Nasennebenhöhlenoperation; NP: Nasenpolypen; NPS: Nasenpolypenscore; PRO: Patient-reported Outcome; Q2W: 1-mal alle 2 Wochen; Q4W: 1-mal alle 4 Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: subkutan; SCS: systemisches Kortikosteroid; V1: Studienvisite 1 (Beginn Run-in-Phase); V2: Studienvisite 2 (Beginn der randomisierten Behandlungsphase)</p>		

Studiendesign

Die in die Bewertung eingeschlossenen Studien SINUS-24 und SINUS-52 weisen ein ähnliches Studiendesign auf und werden daher im Folgenden, sofern möglich, gemeinsam beschrieben.

Die Studien SINUS-24 und SINUS-52 sind 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. Dies entspricht nicht der täglichen Anfangsdosis von 200 μg gemäß Fachinformation, sondern einer Dosis, die bei fehlender Symptomkontrolle erst im späteren Behandlungsverlauf eingesetzt werden kann [4]. Dieses Therapieregime wird dennoch für den Großteil der Patientinnen und Patienten als adäquat angesehen und hat keinen Einfluss auf die vorliegende Bewertung (siehe Abschnitt 2.7.4.1). Eine Dosisreduktion von Mometasonfuroat auf eine 1-mal tägliche Gabe (insgesamt 200 μg) war abhängig von der Verträglichkeit möglich.

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. Es wurden Nasenspülungen mit Salzlösung, systemische Antibiotika, eine kurzzeitige Therapie mit systemischen Kortikosteroiden und Nasennebenhöhlenoperationen zur Behandlung der Nasenpolypen angeboten. Sofern Patientinnen und Patienten im Rahmen ihrer Notfallbehandlung eine Nasennebenhöhlenoperation in Anspruch nahmen, erhielten diese keine weitere Studienmedikation (Dupilumab oder Placebo) mehr.

Eine Stratifizierung erfolgte in beiden Studien jeweils anhand von Vorhandensein von Asthma und / oder Analgetika-Intoleranz-Syndrom (NSAID-ERD) (ja, nein), Nasennebenhöhlenoperation in der Vergangenheit (ja, nein) und Land (SINUS-24: Osteuropa, westliche Länder bzw. SINUS-52: Asien, Lateinamerika, Osteuropa, westliche Länder).

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. Angaben zu Folgetherapien sind den Studienunterlagen des pU nicht zu entnehmen.

In die Studie SINUS-24 wurden insgesamt 276 Patientinnen und Patienten randomisiert (1:1) 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 (1:1:1) den 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). Eine Gabe von 300 mg Dupilumab alle 2 Wochen entspricht der Zulassung [3].

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.

Auswahl des maßgeblichen Behandlungszeitraums und der relevanten Behandlungsarme für die Durchführung der Metaanalyse

Für die vorliegende Nutzenbewertung hat der pU die 2 relevanten RCTs SINUS-24 und SINUS-52 vorgelegt. Beide Studien wurden nahezu identisch geplant und durchgeführt, auch die primären sowie weitere patientenrelevante Endpunkte waren identisch definiert. In beiden Studien wurde zudem die gleiche Notfallbehandlung angeboten.

Die Studien unterscheiden sich vor allem durch die maximalen Behandlungsdauern (SINUS-24: 24 Wochen; SINUS-52: 52 Wochen). In der Studie SINUS-52 waren neben Auswertungen zu Behandlungsende auch Analysen zu Woche 24 a priori geplant. Aufgrund der Ähnlichkeit der Studien werden für die vorliegende Nutzenbewertung alle Behandlungsarme der beiden Studien zu Woche 24 für eine Metaanalyse berücksichtigt. Dies sind folgende Arme bzw. Patientenzahlen:

- Intervention: Dupilumab 300 mg 1-mal alle 2 Wochen + Mometasonfuroat
 - SINUS-24: N = 143
 - SINUS-52, Arm A: N = 150
 - SINUS-52, Arm B: N = 145
- Vergleich: Placebo + Mometasonfuroat
 - SINUS-24: N = 133
 - SINUS-52: N = 153

Ergebnisse der Studie SINUS-52 zu Woche 52 zum Vergleich von zulassungskonform verabreichtem Dupilumab + Mometasonfuroat (Arm A) vs. Placebo + Mometasonfuroat bilden langfristige Symptomveränderungen ab und werden ergänzend in Anhang A dargestellt.

In der Nutzenbewertung angewendete Ersetzungsstrategie

Die in Modul 4 D des Dossiers dargestellten Ergebnisse beruhen auf einer Ersetzungsstrategie, die im Studienbericht als eine a priori geplante Sensitivitätsanalyse für die dort präspezifizierte primäre Ersetzungsstrategie zu den primären Endpunkten definiert wurde. Diese Daten werden in Übereinstimmung mit dem pU für die Nutzenbewertung herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.4.3.1).

Patientencharakteristika

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	SINUS-24		SINUS-52		
	Dupilumab Q2W + Mometason- furoat	Placebo + Mometason- furoat	Dupilumab Q2W + Mometason- furoat	Dupilumab Q2W / Q4W + Mometason- furoat	Placebo + Mometason- furoat
	N ^a = 143	N ^a = 133	N ^a = 150	N ^a = 145	N ^a = 153
Alter [Jahre], MW (SD)	50 (14)	51 (13)	52 (12)	52 (13)	52 (13)
Geschlecht [w / m], %	38 / 62	47 / 53	35 / 65	40 / 60	38 / 72
Region, n (%)					
Nordamerika	18 (12,6)	16 (12,0)	30 (20,0)	30 (20,7)	29 (19,0)
Europäische Union	92 (64,3)	85 (63,9)	28 (18,7)	29 (20,0)	30 (19,6)
Rest der Welt	33 (23,1)	32 (24,1)	92 (61,3)	86 (59,3)	94 (61,4)
Abstammung, n (%)					
weiß	138 (96,5)	126 (94,7)	124 (82,7)	120 (82,8)	128 (83,7)
schwarz	2 (1,4)	7 (5,3)	2 (1,3)	2 (1,4)	3 (2,0)
asiatisch	1 (0,7)	0 (0)	17 (11,3)	19 (13,1)	18 (11,8)
andere ^b	1 (0,7)	0 (0)	7 (4,7)	4 (2,8) ^c	4 (2,6) ^c
unbekannt	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zeit seit der 1. Diagnose von NP [Jahren], MW (SD)	11,4 (9,7)	10,8 (8,6)	11,3 (10,4)	10,7 (9,1)	10,9 (9,4)
NNH-OP und / oder SCS- Therapie innerhalb der vergangenen 2 Jahre, n (%)	141 (98,6)	130 (97,7)	146 (97,3)	140 (96,6)	148 (96,7)
mind. 1 vorherige NNH- OP aufgrund von NP, n (%)	99 (69,2)	99 (74,4)	88 (58,7)	85 (58,6)	88 (57,5)
SCS-Therapie innerhalb der vergangenen 2 Jahre, n (%)	92 (64,3)	87 (65,4)	121 (80,7)	116 (80,0)	122 (79,7)
mind. 2 Rhinosinusitis- Symptome ^d 8 Wochen vor dem Screening n (%)	141 (98,6)	133 (100)	146 (97,3)	144 (99,3)	151 (98,7)
Asthma und / oder NSAID-ERD zu Studienbeginn, n (%)	83 (58,0)	79 (59,4)	88 (58,7)	89 (61,4)	92 (60,1)
nasale Kongestion / Obstruktion, Score zu Studienbeginn (0–3), Median [Q1; Q3]	2,0 [2,0; 3,0]	2,6 [2,0; 3,0]	2,9 [2,0; 3,0]	2,6 [2,0; 3,0]	2,3 [2,0; 3,0]

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	SINUS-24		SINUS-52		
	Dupilumab Q2W + Mometason- furoat	Placebo + Mometason- furoat	Dupilumab Q2W + Mometason- furoat	Dupilumab Q2W / Q4W + Mometason- furoat	Placebo + Mometason- furoat
	N ^a = 143	N ^a = 133	N ^a = 150	N ^a = 145	N ^a = 153
Verlust des Geruchssinns, Score zu Studienbeginn (0–3), Median [Q1; Q3]	3,0 [2,6; 3,0]	3,0 [2,5; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0]	3,0 [2,9; 3,0]	3,0 [2,7; 3,0]
Rhinorrhö (anterior / posterior), Score zu Studienbeginn (0–3), Median [Q1; Q3]	2,0 [1,4; 2,1]	2,0 [1,8; 2,7]	2,0 [1,6; 2,6]	2,1 [1,8; 2,7]	2,0 [1,4; 2,5]
VAS Rhinosinusitis zu Studienbeginn, Median [Q1; Q3]	7,6 [6,6; 9,0]	8,4 [6,8; 9,8]	8,8 [7,3; 9,7]	8,1 [6,8; 9,7]	8,7 [7,0; 9,7]
Therapieabbruch, n (%)	5 (3,5)	7 (5,3)	7 (4,7 ^c)	bis Woche 24: 3 (2,1 ^c) bis Woche 52: 5 (3,4 ^c)	19 (12,4) 31 (20,3 ^c)
Studienabbruch, n (%)	1 (0,7)	3 (2,3)	3 (2 ^c) 4 (2,7 ^c)	bis Woche 24: 1 (0,7 ^c) bis Woche 52: 3 (2,1 ^c)	5 (3,3) 14 (9,2 ^c) ^e
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. Indigene Völker Amerikas / Alaskas, Hawaiianer oder pazifische Insulaner, mehrere</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. Es mussten zu Randomisierung 2 anhaltende Symptome von den folgenden 4 Symptomen vorliegen: NC, Verschlechterung / Verlust des Geruchssinns, anteriore Rhinorrhö und posteriore Rhinorrhö.</p> <p>e. Ein Patient in der Placebogruppe hat die Studie an Tag 362 und damit vor Woche 52 beendet, für diesen Patienten wurde kein Grund für die vorzeitige Beendigung der Studie angegeben.</p> <p>MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NC: nasale Kongestion / Obstruktion; NNH-OP: Nasennebenhöhlenoperation; NP: Nasenpolypen; NSAID-ERD: Analgetika-Intoleranz-Syndrom; Q1: 1. Quartil; Q2W: 1-mal alle 2 Wochen; Q3: 3. Quartil; Q4W: 1-mal alle 4 Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SCS: systemisches Kortikosteroid; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; w: weiblich</p>					

Die Patientencharakteristika sind sowohl zwischen den Behandlungsgruppen der Einzelstudien als auch zwischen den Studien hinreichend ähnlich. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel ungefähr 50 Jahre alt, der Anteil männlicher Studienteilnehmer überwog jeweils.

Nahezu alle Patientinnen und Patienten erhielten während der Studie vorausgegangenen 2 Jahre mindestens 1 Nasennebenhöhlenoperation und / oder eine Therapie mit systemischen Kortikosteroiden und wiesen zu Randomisierung mindestens 2 seit 12 Wochen anhaltende

mittelschwere bis schwere Rhinosinusitis-Symptome auf. Ungefähr 60 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren durch eine Komorbidität mit Asthma und / oder NSAID-ERD charakterisiert. In beiden Studien haben jeweils nur wenige Patientinnen und Patienten die Therapie oder die Studie abgebrochen.

Unterschiede zwischen den beiden Studien zeigen sich hingegen beim Merkmal Abstammung und Region. In die Studie SINUS-24 wurde nur 1 Patientin oder 1 Patient asiatischer Abstammung eingeschlossen (Interventionsarm: 0,7 %), in der Studie SINUS-52 betragen die Anteile der Patientinnen und Patienten mit asiatischer Abstammung je Arm ca. 11 bis 13 %. In die Studie SINUS-24 wurde die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten aus der Europäischen Union, und in SINUS-52 mehr Patientinnen und Patienten aus den Ländern, die der Rest der Welt zugeordnet waren, eingeschlossen. Das Ungleichgewicht bei den genannten Merkmalen stellt die Ähnlichkeit der Patientenpopulationen nicht infrage.

Einschätzung zum Schweregrad der Erkrankung der in den Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten

Gemäß Zulassung ist Dupilumab für Patientinnen und Patienten indiziert, die eine schwere CRSwNP aufweisen [3]. Eine Definition der Schweregrade der Erkrankung ist verschiedenen Leitlinien nicht oder nicht einheitlich zu entnehmen [5-8]. Beispielsweise berücksichtigen das europäische Positionspapier zu Rhinosinusitis und Nasenpolypen (EPOS) und die Leitlinie der British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) eine visuelle Analogskala (VAS) zur Abgrenzung des Schweregrads, jedoch mit verschiedenen Schwellenwerten und Kategorien (VAS > 7: schwere Erkrankung [7]; VAS > 4: mittelschwere bis schwere Erkrankung [8]). Die deutsche S2k-Leitlinie Rhinosinusitis nimmt keine Schweregradeinteilung vor [9]. Somit lassen sich insgesamt keine allgemeingültigen Kriterien identifizieren, anhand derer sich die Schwere der chronischen Rhinosinusitis abschätzen lässt. Auch der pU äußert sich in Modul 3 D dazu, dass derzeit keine einheitliche Einteilung der Schweregrade der CRSwNP existiert.

In den Einschlusskriterien der Studien SINUS-24 und SINUS-52 wurde keine explizite Schweregraddefinition der Erkrankung genannt. Dennoch kann davon ausgegangen werden, dass die Studienpopulationen geeignet sind, um die vorliegende Fragestellung zu beantworten. Dies wird nachfolgend erläutert:

In den Studien SINUS-24 und SINUS-52 haben nahezu alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (> 96 %) zuvor eine Therapie mit systemischen Kortikosteroiden und / oder eine Nasennebenhöhlenoperation erhalten. Gemäß der S2k-Leitlinie kann die Gabe von systemischen Kortikosteroiden nur in Einzelfällen erwogen werden. Auch eine Nasennebenhöhlenoperation ist bei chronischer Rhinosinusitis nur bei einer mangelnden Symptombesserung nach einem suffizienten medikamentösen Therapieversuch indiziert [9]. EPOS benennt sowohl orale Kortikosteroide als auch eine Operation als Behandlungsalternativen ausschließlich bei Patientinnen und Patienten mit schwerer CRSwNP, wobei eine Operation

erst dann durchgeführt werden sollte, wenn die anderen Therapieoptionen keine Besserung der Symptomatik erzielten [7].

Obwohl die in den Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn eine entsprechende leitliniengerechte Vortherapie erhielten (1. INCS vor Studienbeginn bei > 80 % der Patientinnen und Patienten, 2. systemische Kortikosteroide und / oder eine Nasennebenhöhlenoperation bei > 96 % der Patientinnen und Patienten), wiesen sie verschiedene Symptome auf. Gemäß S2k-Leitlinie stellen u. a. Nasenatmungsbehinderung, anteriore und / oder posteriore Sekretion und Riechstörung typische Symptome dar. Aus den Patientencharakteristika zu Studienbeginn ist z. B. ersichtlich, dass ca. 75 % der in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten einen schwer ausgeprägten Verlust des Geruchssinns bzw. eine VAS Rhinosinusitis > 7 aufwiesen (siehe auch Abschnitt 2.5.1). Ein weiterer Aspekt, der eine schwere Erkrankung auszeichnet, sind Komorbiditäten mit weiteren Typ-2-inflammatorischen Erkrankungen und / oder Überempfindlichkeiten gegenüber Analgetika. In den eingeschlossenen Studien wiesen ca. 60 % der Patientinnen und Patienten neben ihrer chronischen Rhinosinusitis Asthma und / oder NSAID-ERD auf (Tabelle 8). Angaben dazu, wie viele Patientinnen und Patienten nicht schwere Symptome aufweisen, legt der pU nicht vor. Anhand der beschriebenen Aspekte wird jedoch davon ausgegangen, dass dieser Anteil gering ist.

Unter der Berücksichtigung der Vortherapien, der bestehenden Symptome sowie dem hohen Anteil an komorbiden Patientinnen und Patienten wird davon ausgegangen, dass die Studienpopulationen der Studien SINUS-24 und SINUS-52 für die Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung geeignet sind.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat

Studie	Verblindung						Verzerrungspotenzial auf Studienebene
	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	
SINUS-24	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
SINUS-52	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird sowohl für die Studie SINUS-24 als auch für die Studie SINUS-52 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - 22-Item Sino-nasal Outcome Test (SNOT-22; Gesamtscore)
 - nasale Kongestion / Obstruktion
 - Rhinorrhö (anterior / posterior)
 - VAS Rhinosinusitis
 - Gesundheitszustand (VAS des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D])
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 D) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.4.3).

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat

Studie	Endpunkte									
	Gesamtmortalität	SNOT-22 (Gesamtscore)	Nasale Kongestion / Obstruktion	Verlust des Geruchssinns	Rhinorrhö (anterior / posterior)	VAS Rhinosinusitis	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs
SINUS-24	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^a	nein ^b	nein ^b
SINUS-52	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^a	nein ^b	nein ^b
<p>a. keine Endpunkte dieser Kategorie erhoben</p> <p>b. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe die Abschnitte 2.4.3 und 2.7.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>										

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtmortalität	SNOT-22 (Gesamtscore)	Nasale Kongestion / Obstruktion	Verlust des Geruchssinns	Rhinorrhö (anterior / posterior)	VAS Rhinosinusitis	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	
SINUS-24	N	N	N	N	N	N	N	N	N	– ^a	– ^b	– ^b
SINUS-52	N	N	N	N	N	N	N	N	N	– ^a	– ^b	– ^b

a. keine Endpunkte dieser Kategorie erhoben
b. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe die Abschnitte 2.4.3 und 2.7.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung

EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Für die Ergebnisse der Endpunkte in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität wird jeweils das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

In den Studien SINUS-24 und SINUS-52 wurden keine Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Die vom pU vorgelegten Daten zu SUEs, Abbruch wegen UEs sind nicht verwertbar (siehe Abschnitte 2.4.3 und 2.7.4.3.2). Daher entfällt eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 12 und Tabelle 13 fassen die Ergebnisse der Metaanalyse der 24-Wochen-Daten zum Vergleich von Dupilumab + Mometasonfuroat mit Placebo + Mometasonfuroat bei Patientinnen und Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, zusammen. In Anhang A sind ergänzend die Ergebnisse der 52-Wochen-Daten aus der Studie SINUS-52 dargestellt. Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und UEs, die zum Therapieabbruch führten, sind in Anhang B dargestellt (SINUS-24: 24-Wochen-Daten; SINUS-52: 52-Wochen-Daten). Eine Aufführung der häufigen SUEs aus der Studie SINUS-52 entfällt, da keine Ereignisse auf Systemorganklasse(SOC)- / Bevorzugter-Begriff(PT)-Ebene vorlagen, die den Kriterien zur Darstellung entsprachen (siehe hierzu die Erläuterung in Anhang B). Vollständige Angaben zu

den häufigen UEs auf SOC- / PT-Ebene zu Woche 24 aus der Studie SINUS-52 lagen im Dossier nicht vor.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotome Daten) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (24-Wochen-Daten) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat ^a		Placebo + Mometasonfuroat		Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
Mortalität					
Gesamt mortalität					
SINUS-24	143	0 (0)	132	0 (0)	–
SINUS-52	297	0 (0)	150	0 (0)	–
Morbidität					
SNOT-22-Gesamtscore (Verbesserung $\geq 8,9$ Punkte) ^c					
SINUS-24	143	116 (81,1)	133	71 (53,4)	1,53 [1,28; 1,82]; < 0,001
SINUS-52	295	233 (79,0)	153	82 (53,6)	1,48 [1,26; 1,73]; < 0,001
Gesamt					1,50 [1,33; 1,69]; < 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		keine Endpunkte dieser Kategorie erhoben			
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
SINUS-24	143	93 (65,0)	132	93 (70,5)	–
SINUS-52	297	221 (74,4)	150	122 (81,3)	–
SUEs					
SINUS-24	nicht verwertbar ^d				
SINUS-52					
Abbruch wegen UEs					
SINUS-24	nicht verwertbar ^d				
SINUS-52					
<p>a. Für die Analyse der Studie SINUS-52 zu Woche 24 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + Mometasonfuroat gepoolt (Arm A + B).</p> <p>b. RR, 95 %-KI sowie p-Wert aus einem generalisierten linearen Modell mit Behandlungsarm, Asthma / NSAID-ERD-Status, Vorgeschichte Operation und Region als Kovariaten; für die Metaanalyse zusätzlich Studie und Studie x Behandlungsarm als Kovariaten. Fehlende Werte nach einer Notfalloperation wurden mittels WOCF ersetzt.</p> <p>c. Geeignete Daten zu Einzelscores liegen für Responderanalysen nicht vor. Die MID von 8,9 Punkten ist ausschließlich für den Gesamtscore anwendbar und validiert. Die Einzelscores werden auf einer Skala von 0–5 erfasst.</p> <p>d. Daten sind nicht verwertbar, da ein großer Anteil an Patientinnen und Patienten mit Ereignissen enthalten ist, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein können.</p>					

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotome Daten) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (24-Wochen-Daten) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat ^a		Placebo + Mometasonfuroat		Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important Difference; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NSAID-ERD: Analgetika-Intoleranz-Syndrom; Q2W: 1-mal alle 2 Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WOCF: Worst Observation carried forward					

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, stetige Daten) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (24-Wochen-Daten) (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat ^a			Placebo + Mometasonfuroat			Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
Morbidity							
nasale Kongestion / Obstruktion ^d							
SINUS-24	140	2,26 (0,57)	-1,38 (0,07)	128	2,45 (0,55)	-0,56 (0,07)	-0,82 [-1,00; -0,65]; < 0,001
SINUS-52	289	2,46 (0,61)	-1,28 (0,06)	144	2,38 (0,54)	-0,48 (0,07)	-0,80 [-0,95; -0,64]; < 0,001
Gesamt							-0,81 [-0,93; -0,70]; < 0,001 Hedges' g: -1,05 [-1,20; -0,90]
Verlust des Geruchssinns ^d							
SINUS-24	140	2,70 (0,57)	-1,44 (0,07)	128	2,73 (0,51)	-0,37 (0,08)	-1,07 [-1,26; -0,88]; < 0,001
SINUS-52	289	2,77 (0,53)	-1,24 (0,06)	144	2,72 (0,52)	-0,27 (0,08)	-0,98 [-1,15; -0,81]; < 0,001
Gesamt							-1,02 [-1,15; -0,89]; < 0,001 Hedges' g: -1,20 [-1,35; -1,05]
Rhinorrhö (anterior / posterior) ^d							
SINUS-24	140	1,87 (0,62)	-1,07 (0,06)	126	2,10 (0,67)	-0,49 (0,06)	-0,58 [-0,74; -0,42]; < 0,001
SINUS-52	289	2,07 (0,74)	-1,03 (0,05)	141	1,98 (0,72)	-0,49 (0,07)	-0,54 [-0,69; -0,39]; < 0,001
Gesamt							-0,57 [-0,67; -0,46]; < 0,001 Hedges' g: -0,80 [-0,95; -0,65]
VAS Rhinosinusitis ^d							
SINUS-24	134	7,42 (2,01)	-4,67 (0,23)	123	7,96 (2,06)	-1,59 (0,24)	-3,08 [-3,68; -2,47]; < 0,001
SINUS-52	277	8,01 (2,01)	-4,43 (0,18)	139	7,98 (2,22)	-1,88 (0,24)	-2,55 [-3,07; -2,03]; < 0,001
Gesamt							-2,78 [-3,18; -2,39]; < 0,001 Hedges' g: -1,10 [-1,25; -0,94]

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, stetige Daten) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (24-Wochen-Daten) (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt-kategorie Endpunkt Studie	Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat ^a			Placebo + Mometasonfuroat			Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^e							
SINUS-24	133	66,10 (19,39)	11,81 (1,53)	127	65,98 (21,32)	3,43 (1,60)	8,38 [4,36; 12,39]; < 0,001
SINUS-52	277	65,70 (20,72)	11,06 (1,17)	140	63,89 (19,99)	3,45 (1,51)	7,62 [4,32; 10,91]; < 0,001
Gesamt							7,90 [5,35; 10,45]; < 0,001 Hedges' g: 0,48 [0,33; 0,64]
<p>a. Für die Analyse der Studie SINUS-52 zu Woche 24 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + Mometasonfuroat gepoolt (Arm A + B).</p> <p>b. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>c. MD, 95 %-KI sowie p-Wert aus einer ANCOVA für die Änderung zu Studienbeginn mit Behandlungsarm, Wert zu Studienbeginn, Asthma / NSAID-ERD-Status, Vorgeschichte Operation und Region als Kovariaten, für die Metaanalyse zusätzlich Studie und Studie x Behandlungsarm als Kovariaten. Fehlende Werte nach einer Notfalloperation wurden mittels WOCF ersetzt.</p> <p>d. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung; negative Effekte (Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat) – (Placebo + Mometasonfuroat) bedeuten einen Vorteil für Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat.</p> <p>e. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung; positive Effekte (Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat) – (Placebo + Mometasonfuroat) bedeuten einen Vorteil für Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat.</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NC: nasale Kongestion / Obstruktion; NSAID-ERD: Analgetika-Intoleranz-Syndrom; Q2W: 1-mal alle 2 Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; WOCF: Worst Observation carried forward</p>							

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Belege, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

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.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der allerdings neben den Ereignisraten zusätzlich Auswertungen zur mittleren Veränderung zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2) und damit zum gleichen Ergebnis kommt.

Nasale Kongestion / Obstruktion

Für den Endpunkt nasale Kongestion / Obstruktion zeigt sich in der Metaanalyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24 auf Basis der mittleren Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Dupilumab als Add-on-Therapie mit INCS im Vergleich zu einer Therapie mit topischen Kortikosteroiden.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der allerdings neben der mittleren Veränderung zusätzlich Responderanalysen zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2) und damit zum gleichen Ergebnis kommt.

Verlust des Geruchssinns

Für den Endpunkt Verlust des Geruchssinns zeigt sich in der Metaanalyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24 auf Basis der mittleren Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Dupilumab als Add-on-Therapie mit INCS im Vergleich zu einer Therapie mit topischen Kortikosteroiden.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der allerdings neben der mittleren Veränderung zusätzlich Responderanalysen zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2) und damit zum gleichen Ergebnis kommt.

Rhinorrhö (anterior / posterior)

Für den Endpunkt Rhinorrhö (anterior / posterior) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24 auf Basis der mittleren Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Dupilumab als Add-on-Therapie mit INCS im Vergleich zu einer Therapie mit topischen Kortikosteroiden.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der allerdings neben der mittleren Veränderung zusätzlich Responderanalysen zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2) und damit zum gleichen Ergebnis kommt.

VAS Rhinosinusitis

Für den Endpunkt VAS Rhinosinusitis zeigt sich in der Metaanalyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24 auf Basis der mittleren Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Dupilumab als Add-on-Therapie mit INCS im Vergleich zu einer Therapie mit topischen Kortikosteroiden.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der allerdings neben der mittleren Veränderung zusätzlich Responderanalysen für eine Teilmenge der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2) und damit zum gleichen Ergebnis kommt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich 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. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Dupilumab als Add-on-Therapie mit INCS im Vergleich zu einer Therapie mit topischen Kortikosteroiden.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

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.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der einzelne Items des SNOT-22 für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität betrachtet, diese jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens von Dupilumab heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Insgesamt berücksichtigt der pU die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht bei der Ableitung des Zusatznutzens.

Nebenwirkungen

In den vorliegenden Auswertungen zu UEs sind auch Ereignisse vorhanden, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit zugeordnet werden können (für die Darstellung der Ereignisse zu häufigen UEs siehe Anhang A). Da dies einen großen Anteil der Patientinnen und Patienten betrifft, sind die Daten zu den UEs für die Ableitung des Zusatznutzens nicht verwertbar. Auch der pU zieht die unten genannten UE-Endpunkte nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Er begründet dies damit, dass die UEs mehrheitlich in Morbiditätsendpunkten abgebildet sind (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

SUEs

Für den Endpunkt SUEs liegen sowohl aus der Studie SINUS-24 als auch aus der Studie SINUS-52 keine verwertbaren Daten vor. 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.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen sowohl aus der Studie SINUS-24 als auch aus der Studie SINUS-52 keine verwertbaren Daten vor. 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.

Spezifische UEs

Abweichend von allen anderen Endpunkten erfolgte die Auswahl der spezifischen UEs auf Grundlage der Einzelstudien, weil der pU für die Studie SINUS-52 keine vollständige Aufstellung zu häufigen UEs auf der SOC- und PT-Ebene für den relevanten Zeitraum von Woche 24 vorgelegt hat. Es liegen ausschließlich entsprechende Daten zu Woche 52 vor (siehe Anhang B). 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 + Mometasonfuroat im Vergleich zu Placebo + Mometasonfuroat, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies stimmt grundsätzlich mit der Einschätzung des pU überein, der allerdings für die Ableitung des Zusatznutzens seine Auswahl der spezifischen UEs nicht berücksichtigt, weil keine Ergebnisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen aufgetreten sind.

Fazit zu Endpunkten zu Nebenwirkungen

Bei den Patientinnen und Patienten, bei denen SUEs aufgetreten sind, ist aus den vollständigen Auflistungen der SUEs auf SOC- / PT-Ebene in den jeweiligen Studienberichten ersichtlich, dass mehrheitlich nur 1 Ereignis pro Patientin oder Patient aufgetreten ist. Für UEs, die zum Therapieabbruch führen, wird in der Regel ebenfalls 1 Ereignis pro Patientin oder Patient erfasst. 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. Daher kann für SUEs und Abbrüche wegen UEs ein höherer Schaden für Dupilumab als Add-on-Therapie mit INCS ausgeschlossen werden.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Region (Nordamerika, Europäische Union, Rest der Welt)
- Abstammung (weiß, schwarz, asiatisch, anders)
- Therapie mit systemischen Kortikosteroiden innerhalb der letzten 2 Jahre vor Screening (ja, nein)
- Nasennebenhöhlenoperation in der Vergangenheit (ja, nein)
- VAS Rhinosinusitis zu Studienbeginn (≤ 7 , > 7)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$)

vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 14 fasst die Subgruppenergebnisse der Metaanalyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24 von Dupilumab + Mometasonfuroat zu Placebo + Mometasonfuroat zusammen.

Tabelle 14: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (24-Wochen-Daten) (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Dupilumab Q2W+ Mometasonfuroat ^a			Placebo + Mometasonfuroat			Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	
Verlust des Geruchssinns^d							
Alter							
SINUS-24							
< 65 Jahre	118	2,71 (0,53)	-1,52 (0,08)	107	2,70 (0,54)	-0,37 (0,08)	-1,15 [-1,35; -0,95]; < 0,001
≥ 65 Jahre	22	2,61 (0,78)	-1,17 (0,21)	21	2,85 (0,34)	-0,41 (0,22)	-0,76 [-1,30; -0,23]; 0,006
SINUS-52							
< 65 Jahre	123	2,78 (0,51)	-1,34 (0,07)	121	2,72 (0,49)	-0,32 (0,09)	-1,02 [-1,21; -0,83]; < 0,001
≥ 65 Jahre	56	2,70 (0,60)	-0,71 (0,16)	23	2,73 (0,67)	0,14 (0,22)	-0,85 [-1,26; -0,44]; < 0,001
Gesamt						Interaktion:	p-Wert = 0,043
< 65 Jahre							-1,08 [-1,22; -0,94]; < 0,001 Hedges' g: -1,29 [-1,46; -1,13]
≥ 65 Jahre							-0,74 [-1,06; -0,41]; < 0,001 Hedges' g: -0,87 [-1,25; -0,49]
Rhinorrhö (anterior / posterior)^d							
VAS Rhinosinusitis zu Studienbeginn							
SINUS-24							
≤ 7	51	1,66 (0,50)	-0,82 (0,08)	36	1,82 (0,51)	-0,38 (0,09)	-0,44 [-0,67; -0,22]; < 0,001
> 7	83	2,04 (0,64)	-1,20 (0,09)	88	2,22 (0,69)	-0,55 (0,08)	-0,65 [-0,86; -0,43]; < 0,001
SINUS-52							
≤ 7	66	1,73 (0,70)	-0,87 (0,09)	35	1,61 (0,57)	-0,57 (0,12)	-0,29 [-0,57; -0,02]; 0,035

Tabelle 14: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (24-Wochen-Daten) (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Dupilumab Q2W+ Mometasonfuroat ^a			Placebo + Mometasonfuroat			Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
> 7	218	2,18 (0,72)	-1,07 (0,06)	105	2,10 (0,72)	-0,45 (0,08)	-0,62 [-0,79; -0,45]; < 0,001
Gesamt ≤ 7						Interaktion:	p-Wert = 0,043 -0,36 [-0,54; -0,18]; < 0,001 Hedges' g: -0,60 [-0,90; -0,31]
> 7							-0,64 [-0,77; -0,50]; < 0,001 Hedges' g: -0,86 [-1,04; -0,68]
VAS Rhinosinusitis^d							
Alter							
SINUS-24							
< 65 Jahre	113	7,47 (1,97)	-5,01 (0,24)	103	8,08 (2,01)	-1,62 (0,25)	-3,39 [-4,03; -2,75]; < 0,001
≥ 65 Jahre	21	7,11 (2,20)	-2,46 (0,64)	20	7,31 (2,23)	-0,78 (0,70)	-1,69 [-3,27; -0,11]; 0,036
SINUS-52							
< 65 Jahre	224	8,21 (1,73)	-4,59 (0,21)	117	8,04 (2,21)	-1,86 (0,26)	-2,73 [-3,32; -2,15]; < 0,001
≥ 65 Jahre	53	7,16 (2,76)	-3,97 (0,44)	22	7,64 (2,29)	-2,32 (0,61)	-1,64 [-2,78; -0,50]; 0,005
Gesamt < 65 Jahre						Interaktion:	p-Wert = 0,019 -3,02 [-3,46; -2,59]; < 0,001 Hedges' g: -1,19 [-1,36; -1,02]
≥ 65 Jahre							-1,66 [-2,57; -0,74]; < 0,001 Hedges' g: -0,70 [-1,09; -0,31]

Tabelle 14: Subgruppen (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (24-Wochen-Daten) (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Dupilumab Q2W+ Mometasonfuroat ^a			Placebo + Mometasonfuroat			Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	
<p>a. Für die Analyse der Studie SINUS-52 zu Woche 24 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + Mometasonfuroat gepoolt (Arm A + B).</p> <p>b. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>c. MD, 95 %-KI sowie p-Wert aus einer ANCOVA für die Änderung zu Studienbeginn mit Behandlungsarm, Wert zu Studienbeginn, Asthma / NSAID-ERD-Status, Vorgeschichte Operation und Region als Kovariaten, für die Metaanalyse zusätzlich Studie und Studie x Behandlungsarm als Kovariaten. Fehlende Werte nach einer Notfalloperation wurden mittels WOCF ersetzt.</p> <p>d. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung; negative Effekte (Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat) – (Placebo + Mometasonfuroat) bedeuten einen Vorteil für Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat.</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NSAID-ERD: Analgetika-Intoleranz-Syndrom; Q2W: 1-mal alle 2 Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; WOCF: Worst Observation carried forward</p>							

Morbidity

Verlust des Geruchssinns

Für den Endpunkt Verlust des Geruchssinns liegt in der Metaanalyse zu Woche 24 eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Sowohl für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre als auch für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt dabei für beide Subgruppen vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Dies entspricht dem Ergebnis der Metaanalyse in der Gesamtpopulation. Der Zusatznutzen wird daher auf Basis der Gesamtpopulation abgeleitet.

Dieses Vorgehen entspricht dem des pU.

Rhinorrhö (anterior / posterior)

Für den Endpunkt Rhinorrhö (anterior / posterior) liegt in der Metaanalyse zu Woche 24 eine Effektmodifikation durch das Merkmal VAS Rhinosinusitis zu Studienbeginn vor. Sowohl für Patientinnen und Patienten mit einem Wert < 7 als auch für Patientinnen und Patienten mit einem Wert ≥ 7 zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt dabei für beide Subgruppen vollständig

außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Dies entspricht dem Ergebnis der Metaanalyse in der Gesamtpopulation. Der Zusatznutzen wird daher auf Basis der Gesamtpopulation abgeleitet.

Dieses Vorgehen entspricht dem des pU.

VAS Rhinosinusitis

Für den Endpunkt VAS Rhinosinusitis liegt in der Metaanalyse zu Woche 24 eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Sowohl für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre als auch für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab + Mometasonfuroat gegenüber Placebo + Mometasonfuroat. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt dabei für beide Subgruppen vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Dies entspricht dem Ergebnis der Metaanalyse in der Gesamtpopulation. Der Zusatznutzen wird daher auf Basis der Gesamtpopulation abgeleitet.

Dieses Vorgehen entspricht dem des pU.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [10].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Da sich die Ergebnisse der unten genannten Endpunkte in allen Studienarmen im Verlauf der Studie verbesserten, sind die Werte zu Studienbeginn aussagekräftig für die Bestimmung der Endpunktkategorie.

Für den Endpunkt SNOT-22-Gesamtscore liegen keine Informationen zu einem Schwellenwert vor, anhand dessen die Schwere der durch den SNOT-22 erhobenen Symptome zu

Studienbeginn als schwerwiegend oder schwer eingeschätzt werden kann. Daher wird der Endpunkt SNOT-22 in die Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen eingeordnet.

Der Endpunkt nasale Kongestion / Obstruktion wird der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet, da mehr als die Hälfte der in die Studien SINUS-24 und SINUS-52 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn keine starken Symptome (Score < 3; siehe auch Tabelle 8) aufweisen.

Der Endpunkt Verlust des Geruchssinns wird der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet, da ca. 75 % der in die Studien SINUS-24 und SINUS-52 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn starke Symptome (Score $\geq 2,5$; siehe auch Tabelle 8) hatten.

Der Endpunkt Rhinorrhö (anterior / posterior) wird der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet. Die in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wiesen zu Studienbeginn einen Score von ca. 2 (entspricht mittelschweren Symptomen; siehe auch Tabelle 8) im Median auf.

Der Endpunkt VAS Rhinosinusitis wird der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet, da mehr als 70 % der in die Studien SINUS-24 und SINUS-52 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn eine VAS > 7 aufweisen. Dieser Trennwert ist unter anderem gemäß EPOS und Lim 2007 zur Beschreibung einer schweren Erkrankung definiert [7,11].

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, ermittelt über die VAS des EQ-5D, liegen keine Informationen zu einem Schwellenwert zur Einschätzung des Schweregrads vor. Daher wird der Endpunkt Gesundheitszustand in die Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen eingeordnet.

Der pU nimmt keine Schweregradeinschätzung einzelner Morbiditätsendpunkte vor, sondern gibt an, dass alle durch ihn berücksichtigten Endpunkte der krankheitsspezifischen Symptomatik als schwerwiegend eingestuft werden. Er legt in seinen Unterlagen keine weiteren Informationen zur Einordnung des Schweregrads vor. Für die Endpunkte SNOT-22-Gesamtscore, nasale Kongestion / Obstruktion, Rhinorrhö (anterior / posterior) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) weicht die Einschätzung des pU ab.

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (24-Wochen-Daten) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 % RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
SNOT-22-Gesamtscore ^c	79,0 % bis 81,1 % vs. 53,4 % bis 53,6 % ^d RR: 1,50 [1,33; 1,69]; RR: 0,67 [0,59; 0,75]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
nasale Kongestion / Obstruktion ^e	–1,38 bis –1,28 vs. –0,56 bis –0,48 ^d MD: –0,81 [–0,93; –0,70]; p < 0,001 Hedges' g: –1,05 [–1,20; –0,90] ^f Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Verlust des Geruchssinns ^e	–1,44 bis –1,24 vs. –0,37 bis –0,27 ^d MD: –1,02 [–1,15; –0,89]; p < 0,001 Hedges' g: –1,20 [–1,35; –1,05] ^f Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Rhinorrhö (anterior / posterior) ^e	–1,07 bis –1,03 vs. –0,49 ^d MD: –0,57 [–0,67; –0,46]; p < 0,001 Hedges' g: –0,80 [–0,95; –0,65] ^f Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
VAS Rhinosinusitis ^e	–4,67 bis –4,43 vs. –1,88 bis –1,59 ^d MD: –2,78 [–3,18; –2,39]; p < 0,001 Hedges' g: –1,10 [–1,25; –0,94] ^f Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^g	11,06 bis 11,81 vs. 3,43 bis 3,45 ^d MD: 7,90 [5,35; 10,45]; p < 0,001 Hedges' g: 0,48 [0,33; 0,64] ^f Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
keine Endpunkte dieser Kategorie erhoben		

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (24-Wochen-Daten) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
SUEs	Daten nicht verwertbar	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	Daten nicht verwertbar	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).</p> <p>c. Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des SNOT-22-Gesamtscores von $\geq 8,9$ Punkten zu Woche 24</p> <p>d. minimale und maximale Ereignisanteile bzw. mittlere Änderungen pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien</p> <p>e. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung; negative Effekte (Dupilumab + Mometasonfuroat) – (Placebo + Mometasonfuroat) bedeuten einen Vorteil für Dupilumab + Mometasonfuroat.</p> <p>f. Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$, wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>g. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung; positive Effekte (Dupilumab + Mometasonfuroat) – (Placebo + Mometasonfuroat) bedeuten einen Vorteil für Dupilumab + Mometasonfuroat.</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; RR: relatives Risiko; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dupilumab + Mometasonfuroat im Vergleich zu Placebo + Mometasonfuroat (24-Wochen-Daten)

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Verlust des Geruchssinns: Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▪ VAS Rhinosinusitis: Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar 	–
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SNOT-22-Gesamtscore: Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ nasale Kongestion / Obstruktion: Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▪ Rhinorrhö (anterior / posterior): Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▪ Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar 	–
EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; VAS: visuelle Analogskala	

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 (siehe Anhang A) bilden eine langfristige Veränderung der Symptomatik der CRSwNP ab. Die dargestellten Daten 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 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: 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>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

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

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

SINUS-24

Sanofi. A controlled clinical study of dupilumab in patients with bilateral nasal polyps (SINUS-24): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.07.2019 [Zugriff: 05.12.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02912468>.

Sanofi. A controlled clinical study of dupilumab in patients with bilateral nasal polyps (SINUS-24): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.07.2019 [Zugriff: 05.12.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02912468>.

Sanofi. A randomized, 24-week treatment, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of dupilumab 300 mg every other week, in patients with bilateral nasal polyposis on a background therapy with intranasal corticosteroids: study EFC14146; clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

Sanofi. A randomized, 24-week treatment, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of dupilumab 300 mg every other week, in patients with bilateral nasal polyposis on a background therapy with intranasal corticosteroids: study EFC14146; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.

Sanofi-Aventis Recherche et Developpement. A randomized, 24-week treatment, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of dupilumab every other week, in patients with bilateral nasal polyposis on a background therapy with intranasal corticosteroids [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 05.12.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003101-42.

Sanofi-Aventis Recherche et Developpement. A randomized, 24-week treatment, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of dupilumab every other week, in patients with bilateral nasal polyposis on a background therapy with intranasal corticosteroids: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 20.07.2019 [Zugriff: 05.12.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003101-42/results>.

SINUS-52

Sanofi. Controlled clinical study of dupilumab in patients with nasal polyps (SINUS-52): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.10.2019 [Zugriff: 05.12.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02898454>.

Sanofi. Controlled clinical study of dupilumab in patients with nasal polyps (SINUS-52): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.10.2019 [Zugriff: 05.12.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02898454>.

Sanofi. A randomized, double-blind, 52-week, placebo controlled efficacy and safety study of dupilumab, in patients with bilateral nasal polyposis on a background therapy with intranasal corticosteroids: study EFC14280; clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.

Sanofi. A randomized, double-blind, 52-week, placebo controlled efficacy and safety study of dupilumab, in patients with bilateral nasal polyposis on a background therapy with intranasal corticosteroids: study EFC14280; clinical study report addendum [unveröffentlicht]. 2019.

Sanofi. A randomized, double-blind, 52-week, placebo controlled efficacy and safety study of dupilumab, in patients with bilateral nasal polyposis on a background therapy with intranasal corticosteroids: study EFC14280; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.

Sanofi-Aventis Recherche et Developpement. A randomized, double-blind, 52-week, placebo controlled efficacy and safety study of dupilumab, in patients with bilateral nasal polyposis on a background therapy with intranasal corticosteroids [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 05.12.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001314-10.

SINUS-24 und SINUS-52

Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. Lancet 2019; 394(10209): 1638-1650. Sanofi. Studies EFC14146 and EFC14280: Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 D, Abschnitt 3.1)**

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 D (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie mit topischen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat) und folgt damit der Festlegung durch den G-BA.

Der pU konkretisiert, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet unter topischen Kortikosteroiden speziell INCS zu verstehen sind. Weiterhin beschreibt der pU, dass der G-BA im Beratungsgespräch darauf hingewiesen hat, dass eine Erhaltungstherapie mit Kortikosteroiden in beiden Studienarmen durchgeführt werden soll. Er gibt zudem in Übereinstimmung mit dem G-BA an, dass in beiden Studienarmen unterstützende Maßnahmen (z. B. Nasenspülungen) sowie eine angemessene, zulassungskonforme Therapie von Komplikationen (ggf. kurzzeitig Antibiotika, kurzzeitig systemische Glukokortikoide) erlaubt sein sollen. Darüber hinaus soll allen Patientinnen und Patienten bei Bedarf eine Operation angeboten werden.

2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 D)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiena Auswahl befinden sich in Modul 4 D (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Dupilumab als Add-on-Therapie mit INCS zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Die Bewertung soll laut pU gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit auf Basis von RCTs erfolgen.

Die Fragestellung des pU ist sachgerecht.

Einschlusskriterien

Auf Grundlage seiner formulierten Fragestellung definiert der pU in Abschnitt 4.2.2 des Moduls 4 D Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien. Er beschränkt sich hierbei auf

Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen. Der pU gibt an, dass er lediglich Studien berücksichtigt, für die eine Volltextpublikation, ein Studienbericht oder eine ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern vorliegt, um die Kriterien des Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials(CONSORT)-Statements zu erfüllen und die Qualität der Studie beurteilen zu können.

Die Ein- und Ausschlusskriterien des pU sind adäquat.

Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.7.4.3.2 zu finden.

2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 D)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 D (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Gepriift wurde die Studienliste des pU, die bibliografische Recherche, die Suche in Studienregistern sowie die Studienselektion. Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Durch die Überprüfung wurde neben den eingeschlossenen Studien SINUS-24 und SINUS-52 keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.7.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 D (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab + Mometasonfuroat im Vergleich zu Placebo + Mometasonfuroat bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, umfasst die Studien SINUS-24 und SINUS-52. Die beiden vom pU vorgelegten RCTs sind für die vorliegende Nutzenbewertung relevant und werden für die Bewertung herangezogen.

Der pU berücksichtigt aus den Studien SINUS-24 und SINUS-52 jeweils die Interventionsarme bzw. Behandlungsphasen, in denen Dupilumab zulassungskonform verabreicht wurde, sowie die jeweiligen Vergleichsarme. Als Analysezeitpunkt zieht der pU die Daten zu Woche 24 heran. Die Daten zu Woche 52 aus der Studie SINUS-52 legt der pU ergänzend dar. Das Vorgehen des pU ist sachgerecht. Übereinstimmend mit dem Vorgehen des pU werden die Daten zu Woche 24 in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt, die Daten zu Woche 52 ergänzend dargestellt.

2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 D)

2.7.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 D (Abschnitt 4.2.5.1, 4.2.5.2, 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU legt in seinem Dossier Angaben zum Studiendesign und zur Patientenpopulation der Studien SINUS-24 und SINUS-52 vor. Die Informationen zum Studiendesign sind weitgehend ausreichend.

Der pU gibt an, die von ihm eingeschlossenen Studien gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14, inklusive Patientenfluss) darzustellen. Das Studiendesign der eingeschlossenen Studien ist im Dossier des pU nachvollziehbar beschrieben. Eine ausführliche Beschreibung der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien findet sich in Abschnitt 2.3.1 der vorliegenden Bewertung.

Population

Der pU führt die Merkmale auf anhand derer er die Patientinnen und Patienten in den von ihm eingeschlossenen Studien charakterisiert. Die gewählten Merkmale ermöglichen eine hinreichende Charakterisierung der gesamten Studienpopulation.

Schweregrad der CRSwNP in den eingeschlossenen Studien

In die Studien SINUS-24 und SINUS-52 wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit CRSwNP eingeschlossen, die trotz Therapie mit systemischen Kortikosteroiden innerhalb der

letzten 2 Jahre und / oder mindestens 1 vorherigen Nasennebenhöhlenoperation nicht ausreichend kontrolliert ist. Explizite Vorgaben zum Schweregrad der Erkrankung waren in den Einschlusskriterien nicht definiert.

Der pU beschreibt jeweils für beide Studien anhand verschiedener Patientencharakteristika zu Studienbeginn, dass die Erkrankung CRSwNP der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten als schwer einzuschätzen sei. Dabei stellt der pU die Mittelwerte des Nasenpolypenscores, der nasalen Kongestion / Obstruktion, der VAS Rhinosinusitis und des Scores des University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) zu Studienbeginn den auf der entsprechenden Skala jeweils schlechtesten zu erzielenden Werten bzw. Schwellenwerten für schwere Symptomatik gegenüber.

Die Betrachtung des schlechtesten zu erzielenden Skalenwerts der nasalen Kongestion / Obstruktion ist grundsätzlich sachgerecht, da aus dieser Skala unmittelbar ersichtlich ist, welche Skalenwerte eine schwere Symptomatik abbilden. Die nasale Kongestion / Obstruktion wird mittels einer Skala von 0 bis 3 erfasst, wobei der schlechteste zu erzielende Wert (3) auf der Skala „starke Symptome“ abbildet. Für die VAS Rhinosinusitis zieht der pU den Schwellenwert von 7 heran. Dieser Wert ist adäquat um eine schwere Symptomatik abzugrenzen (siehe Abschnitt 2.5.1, Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik). Für den UPSIT zieht der pU den Wertebereich ≤ 18 heran, der den Verlust des Geruchssinns (Anosmie) abbildet. Dies wird ebenfalls als schwere Symptomausprägung angesehen. Allerdings liefern die Mediane der jeweiligen Patientencharakteristika mehr Information über den Schweregrad der Erkrankung in der Patientenpopulation als die vom pU berücksichtigten Mittelwerte (siehe Vorgehen zur Einschätzung des Schweregrads der Erkrankung unter Abschnitt 2.3.2).

Abweichend vom pU werden in der vorliegenden Bewertung der Nasenpolypenscore nicht als geeignet für die Abbildung der Symptomatik angesehen. Zwar erfolgt eine endoskopische Erfassung von Nasenpolypen unter anderem zur Indikationsstellung einer chronischen Rhinosinusitis [7,9]. Ein Zusammenhang zwischen der subjektiven Einschätzung der Symptom-schwere und den Ergebnissen von objektiven, beispielsweise radiologischen, Untersuchungsmethoden ist nicht zwingend gegeben [12]. Zusätzlich argumentiert der pU bei der Einordnung des Schweregrads der Erkrankung mit der umfangreichen Vorbehandlung der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit systemischen Kortikosteroiden sowie den Nasennebenhöhlenoperationen, die jedoch nicht zur ausreichenden Symptomkontrolle geführt haben. Die Betrachtung der oben genannten Vorbehandlungen für die Einschätzung des Schweregrads ist sachgerecht.

Insgesamt wird die Einschätzung des pU zum Schweregrad der Erkrankung geteilt (siehe Abschnitt 2.3.1).

Dosierung von Mometasonfuroat in den Studien SINUS-24 und SINUS-52

Alle Patientinnen und Patienten in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 erhielten eine Erhaltungstherapie mit Mometasonfuroat. Patientinnen und Patienten, die vor der Run-in-Phase mit einem anderen INCS-Wirkstoff behandelt wurden, wurden auf Mometasonfuroat umgestellt. Sowohl bei Patientinnen und Patienten, die zuvor bereits INCS erhielten, als auch bei denen, die keine vorherige Therapie mit INCS erhielten, wurde die Erhaltungstherapie mit Mometasonfuroat in einer Dosierung von 400 µg Mometasonfuroat pro Tag angewendet. Patientinnen und Patienten, die die Dosis nicht vertragen haben, konnten 200 µg Mometasonfuroat pro Tag anwenden.

Gemäß Fachinformation kann die Gesamttagesdosis von 400 µg pro Tag angewendet werden, wenn eine vorherige Behandlung mit einer Gesamtdosis von 200 µg Mometasonfuroat pro Tag über 5 bis 6 Wochen die Symptome nicht hinreichend kontrollierte [4]. In den Studien SINUS-24 und SINUS-52 erhielten jeweils mehr als 80 % der randomisierten Patientinnen und Patienten vor Studieneinschluss bereits INCS im Jahr vor dem Screening. Da die in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten trotz einer Behandlung mit INCS gemäß Einschlusskriterien zu Studienbeginn weiterhin ausgeprägte Symptome aufwiesen, wird davon ausgegangen, dass eine Dosierung von 400 µg Mometasonfuroat pro Tag in der Run-in-Phase der Studien adäquat ist.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass Dupilumab in den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen bzw. Behandlungszeiträumen entsprechend der Fachinformation verabreicht wurde. Auch die Dosierung von Mometasonfuroat entspreche der deutschen Fachinformation. Die Patientenpopulation der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme und Behandlungszeiträume der Studien SINUS-24 und SINUS-52 entspreche vollständig dem Anwendungsgebiet von Dupilumab. Der pU beschreibt, dass die demografischen Merkmale der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bezüglich Alter und Geschlecht eine gute Übereinstimmung mit der Alters- und Geschlechtsverteilung der Prävalenz der chronischen Rhinosinusitis in Deutschland zeigen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.7.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene) befinden sich in Modul 4 D (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 D (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien SINUS-24 und SINUS-52, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 D (Anhang 4-E).

Das geplante methodische Vorgehen des pU zur Bewertung des Verzerrungspotenzials ist weitgehend sachgerecht.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller Endpunkte zu Nebenwirkungen gemeinsam. Dies ist nicht adäquat, weil bei diesen Endpunkten verschiedene Ursachen für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen können.

Der pU bewertet das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studien SINUS-24 und SINUS-52 als auch das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte, die in die Nutzenbewertung eingehen, als niedrig. Den Bewertungen wird zugestimmt.

2.7.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 D (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 D (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

2.7.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Ersetzungsstrategie zum Umgang mit fehlenden Werten

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.5.2.4 die Methodik der Analysen, die für das Dossier durchgeführt wurden. Hierbei beschreibt er, dass in Modul 4 D nicht die primäre Analyse laut Studienprotokoll, sondern eine a priori geplante Sensitivitätsanalyse dargestellt wird. Das Vorgehen des pU, die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse und nicht die der primären Analyse darzustellen, ist im vorliegenden Fall sachgerecht. Dies wird im Folgenden erläutert.

In den Studien SINUS-24 und SINUS-52 wurde sowohl die Studienmedikation als auch die Beobachtung der Patientinnen und Patienten nach einer Notfallbehandlung mit einer Nasennebenhöhlenoperation abgebrochen. Dagegen setzten die Patientinnen und Patienten, die eine Notfallbehandlung mit systemischen Kortikosteroiden erhalten haben, ihre Therapie mit der Studienmedikation fort und wurden auch weiterhin bez. patientenrelevanter Endpunkte beobachtet. Durch dieses Vorgehen entstehen bei Patientinnen und Patienten mit einer Nasennebenhöhlenoperation fehlende Werte.

In der im Studienprotokoll geplanten primären Analyse wurde folgende Ersetzungsstrategie für fehlende Werte angegeben. Die Daten von Patientinnen und Patienten ab dem Erhalt jeglicher Notfallbehandlung, sowohl Nasennebenhöhlenoperation als auch systemische Kortikosteroide, wurden als fehlend angesehen und mittels Worst Observation carried forward (WOCF) ersetzt. Dabei wird jeweils der schlechteste erhobene Wert nach Studienbeginn für die Analyse zu Studienende verwendet.

In der vom pU in Modul 4 D dargestellten Analyse werden für die Endpunkte zur Symptomatik ausschließlich Werte von denjenigen Patientinnen und Patienten als fehlend angesehen und mittels WOCF ersetzt, die eine Nasennebenhöhlenoperation erhalten haben und gemäß Studienprotokoll nicht weiter beobachtet wurden. Die erhobenen Werte nach einer Therapie

mit systemischen Kortikosteroiden gingen in die Auswertungen mit ein. Diese Analyse ist im Studienprotokoll als Sensitivitätsanalyse für die primär definierte Ersetzungsstrategie für die koprimären Endpunkte nasale Kongestion / Obstruktion und Nasenpolypenscore spezifiziert.

Die in Modul 4 D dargestellte Sensitivitätsanalyse stellt in der vorliegenden Situation die geeignetere Auswertungsmethode dar. In den Studien SINUS-24 und SINUS-52 erhielten bis Woche 24 ca. 8,2 % im Dupilumab + Mometasonfuroat-Arm systemische Kortikosteroide und / oder eine Nasennebenhöhlenoperation, während dies im Placebo + Mometasonfuroat-Arm ca. 26,2 % waren. Aufgrund diesen hohen Anteils und des großen Unterschieds zwischen den Therapiearmen sind die Ergebnisse der primär geplanten Analyse potenziell hoch verzerrt und dies aufgrund der WOCF-Ersetzung zugunsten von Dupilumab + Mometasonfuroat. Dagegen wurden in den in Modul 4 D vorliegenden Sensitivitätsanalysen nur bei Patientinnen und Patienten, die eine Nasennebenhöhlenoperation erhielten, die nicht erhobenen Werte mittels WOCF ersetzt. Dies waren im Dupilumab + Mometasonfuroat-Arm ca. 1,1 % und im Placebo + Mometasonfuroat-Arm ca. 5,2 %. Daher wird von einem insgesamt niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Daher wird dem Vorgehen des pU gefolgt und die Sensitivitätsanalyse zur Bewertung herangezogen.

Bei beiden Ersetzungsstrategien werden fehlende Werte, die aus anderen Gründen als Einsatz der Notfallbehandlung fehlen, bei stetigen Daten mittels Multiple Imputation ersetzt. Für Responderanalysen werden Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten zu Woche 24 als Non-Responder gewertet.

Metaanalysen

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.5.3 in Modul 4 D des Dossiers die statistische Methodik zur Berechnung von Effektschätzungen, zur Durchführung von Metaanalysen, zur Abschätzung der klinischen Relevanz und zum Umgang mit Heterogenität. Der pU führt die entsprechenden Analysen anhand von individuellen Patientendaten durch. Diese Methodik ist sachgerecht.

Sensitivitätsanalysen

Der pU verweist in Abschnitt 4.2.5.4 darauf, dass im Dossier als Hauptanalyse die Ergebnisse der a priori geplanten „as observed“-Sensitivitätsanalyse dargestellt sind (siehe oben). Er weist darauf hin, dass die Ergebnisse weiterer in den Studienunterlagen dargestellter Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte nasale Kongestion / Obstruktion und Nasenpolypenscore mit den im Dossier dargestellten Ergebnissen übereinstimmen und ihre Robustheit bestätigen. Die Einschätzung des pU wird insofern geteilt, dass die Ergebnisse aus weiteren Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt nasale Kongestion / Obstruktion die im Modul 4 D dargestellten Ergebnisse nicht infrage stellen. Die Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Nasenpolypenscore sind nicht relevant, da der Nasenpolypenscore nicht als patientenrelevanter Endpunkt herangezogen wird (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

2.7.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Der pU legt für die unten genannten Endpunkte jeweils Daten zu Woche 24 und zusätzlich für die Studie SINUS-52 zu Woche 52 vor. Im Weiteren werden nur die Auswertungen zu dem Erhebungszeitpunkt zu Woche 24 beschrieben, der in die Metaanalyse eingeht.

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

In den Studien SINUS-24 und SINUS-52 wurde der Endpunkt Gesamtmortalität als Todesfälle jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studien auftraten, im Rahmen der UEs erhoben.

Morbidität

- Nasale Kongestion / Obstruktion, Verlust des Geruchssinns, Rhinorrhö (anterior / posterior): jeweils eingeschlossen

Die Items nasale Kongestion / Obstruktion, Verlust des Geruchssinns und Rhinorrhö (anterior / posterior) bilden wichtige Symptome der Erkrankung ab und sind daher als patientenrelevant einzuschätzen. Sie wurden vom pU auf Grundlage von Literatur und Leitlinien ausgewählt [13]. Zur Begründung der Patientenrelevanz dieser Symptome verweist der pU auf eine Arbeit von Dietz de Loos [14]. In den Studien SINUS-24 und SINUS-52 wurde die Schwere dieser Symptome 1-mal täglich morgens von den Patientinnen und Patienten selbstständig mittels elektronischem Symptomtagebuch berichtet. Jedes Symptom wurde auf einer Skala von 0 (keine Symptome) bis 3 (starke Symptome) unter Berücksichtigung der zurückliegenden 24 Stunden bewertet.

Der pU legt verschiedene Operationalisierungen dieser Symptome vor:

- mittlere Veränderung der nasalen Kongestion / Obstruktion bzw. des Verlusts des Geruchssinns bzw. der Rhinorrhö (anterior / posterior) zu Woche 24 (jeweils präspezifiziert): jeweils eingeschlossen
- Anteil Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung der nasalen Kongestion / Obstruktion um $\geq 0,9$ Punkte zu Woche 24 (nicht präspezifiziert): nicht eingeschlossen
- Anteil Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des Verlusts des Geruchssinns um $\geq 1,28$ Punkte zu Woche 24 (nicht präspezifiziert): nicht eingeschlossen

Die vom pU vorgelegten Auswertungen auf Basis von Minimal important Differences (MIDs) werden nicht herangezogen. In den Studien SINUS-24 und SINUS-52 waren die MIDs jeweils nicht präspezifiziert. In Modul 4 D beschreibt der pU, dass er zur Ermittlung der MIDs den Fragebogen SNOT-22 als Anker (MID 8,9) verwendet. Der SNOT-22 als komplexes Instrument ist jedoch kein geeigneter Anker für eine 1-Item Frage.

- Total Symptom Score: nicht eingeschlossen

Der Total Symptom Score ist eine Summe aus den Scores der Einzelsymptome nasale Kongestion / Obstruktion, Verlust des Geruchssinns und Rhinorrhö, wobei Rhinorrhö als Mittelwert der anterioren und posterioren Rhinorrhö in die Berechnung eingeht. Demnach kann der Total Symptom Score Werte von 0 bis 9 annehmen. Damit bietet der Total Symptom Score keine zusätzlichen Informationen gegenüber der Betrachtung der darin zusammengefassten Einzelsymptome. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden daher die entsprechenden Einzelsymptome eingeschlossen, der Total Symptom Score hingegen nicht betrachtet.

- UPSIT: nicht eingeschlossen

Neben der Erfassung des Verlusts des Geruchssinns als Einzelsymptom mittels Symptomtagebuch sowie mittels SNOT-22 wurde in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 der Verlust der Riechfähigkeit mittels des UPSIT erhoben. Hierbei handelt es sich um einen olfaktorischen Test aus 40 Duftstoffen zur quantitativen Bestimmung des Riechvermögens [15]. Die Patientinnen und Patienten sollen dabei zu jedem Duftstoff angeben, welcher von 4 vorgegebenen Begriffen diesen am besten beschreibt. Insgesamt ergibt sich dadurch ein Score von 0 bis maximal 40 (Anzahl von möglichen richtigen Antworten), wobei ein geringer Wert einer stärkeren Beeinträchtigung des Riechvermögens entspricht. Die Erhebungen erfolgten jeweils bei den Besuchen im Studienzentrum. Die Ergebnisse des Riechvermögens anhand des UPSIT werden in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt. Es wird davon ausgegangen, dass eine Beurteilung der Beeinträchtigung durch Verlust des Geruchssinns durch die Patientin oder den Patienten mittels Symptomtagebuch oder SNOT-22 die Symptomatik und ihre Auswirkung besser abbildet als ein aus Ergebnissen der Riechtests mit einzelnen Duftstoffen zusammengesetzter Score des UPSIT. Anstatt des UPSIT wird die Erhebung des Verlusts des Geruchssinns mittels Symptomtagebuch und des SNOT-22 herangezogen.

- SNOT-22: eingeschlossen

Der SNOT-22 ist ein krankheitsspezifischer, patientenberichteter Fragebogen mit 22 Einzelfragen zur Erhebung der Schwere und Häufigkeit des Auftretens von Symptomen und sozialen / emotionalen Konsequenzen von Rhinosinusitis. Dabei wird jede Frage auf einer Skala von 0 (keine Probleme) bis 5 (schlimmstmögliche Probleme) beantwortet. Aus den Einzelscores je Frage wird ein Gesamtscore (0 bis 110) gebildet, wobei niedrigere Werte einer geringeren Beeinträchtigung entsprechen. Da mit diesem Fragebogen vor allem Beeinträchtigungen durch Symptome (z. B. verstopfte Nase, laufende Nase, postnasale Sekretion, verminderter Geruchs- / Geschmackssinn) erhoben werden, wird der Fragebogen der Morbidität zugeordnet.

In den Studien SINUS-24 und SINUS-52 wurden die Patientinnen und Patienten gebeten die Fragen mit Bezug auf die vergangenen 14 Tage zu beantworten. Der pU legt 3 Operationalisierungen zum SNOT-22 vor:

- mittlere Veränderung des Gesamtscores zu Woche 24 (präspezifiziert): nicht eingeschlossen

- mittlere Veränderung einzelner Symptome zu Woche 24 (Items 1 bis 8 und 10 bis 12) (nicht präspezifiziert): nicht eingeschlossen
- Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 8,9$ Punkten im Gesamtscore zu Woche 24 (präspezifiziert): eingeschlossen

Aus einer Validierungsstudie des SNOT-22 geht hervor, dass eine Veränderung von 8,9 Punkten eine geeignete MID darstellt [16]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird daher die präspezifizierte Operationalisierung Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 8,9$ Punkten im Gesamtscore eingeschlossen.

- Verlust des Geschmackssinns: nicht eingeschlossen

Der Verlust des Geschmackssinns stellt ebenfalls ein häufiges Symptom bei Patientinnen und Patienten mit CRSwNP dar [13] und ist patientenrelevant. In den Studien SINUS-24 und SINUS-52 wurde der Verlust des Geschmackssinns von den Patientinnen und Patienten bei den Besuchen im Studienzentrum auf einer kategoriellen Skala von 0 (keine Störung) bis 3 (starke Störung) berichtet.

Darüber hinaus liegen im Dossier des pU insgesamt keine ausreichenden Angaben zur Operationalisierung dieses Endpunkts vor. Insbesondere ist den vorliegenden Unterlagen nicht zu entnehmen, welche Frage zur Erhebung des Endpunkts zugrunde lag bzw. auf welchen zurückliegenden Zeitraum sich die Einschätzung der Patientinnen und Patienten beziehen sollte. Daher ist unklar, ob die gestellte Frage geeignet ist, den Verlust des Geschmackssinns abzubilden. Der Endpunkt Verlust des Geschmackssinns wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Änderungen des Geschmackssinns wurden in den eingeschlossenen Studien auch über den SNOT-22 abgebildet (Item 12: verminderter Geruchs- / Geschmackssinn) und gehen mittels des Fragebogens SNOT-22 in die Nutzenbewertung ein.

- VAS Rhinosinusitis: eingeschlossen

Die allgemeine Symptomschwere wurde in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 mittels der VAS Rhinosinusitis erhoben. Hierbei wurden die Patientinnen und Patienten gebeten, auf einer 10-cm-VAS anzugeben, wie belastend sie die Symptome ihrer Rhinosinusitis empfinden. Dabei entspricht ein Wert von 0 Symptomen, die „gar nicht belastend“ sind und ein Wert von 10 Symptomen, die „sehr stark belastend“ sind. Laut aktuell gültigem EPOS sowie Lim 2007 indiziert ein VAS-Score von 0 bis 3 eine leichte, ein Score von > 3 bis 7 eine mittelschwere und ein Score > 7 bis 10 eine schwere Ausprägung der Symptome [7,11].

Der pU legt 2 Operationalisierungen zur VAS Rhinosinusitis vor:

- mittlere Veränderung zu Woche 24 (präspezifiziert): eingeschlossen

- Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung der Rhinosinusitis-Symptome von schwer zu mittelschwer oder leicht (VAS Rhinosinusitis > 7 zu Studienbeginn und ≤ 7 zu Woche 24; präspezifiziert): nicht eingeschlossen

Die Responderanalysen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung der Rhinosinusitis-Symptome von > 7 zu ≤ 7 wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. In den Responderanalysen wurden nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die bereits zu Studienbeginn einen VAS-Rhinosinusitis-Wert > 7 aufwiesen. Dies betrifft bei den metaanalytisch aggregierten Daten aus den Studien SINUS-24 und SINUS-52 in den Dupilumab-Armen insgesamt 72 % der Patientinnen und Patienten und in den Vergleichsarmen 74 % der Patientinnen und Patienten. Diese Teilpopulation bildet somit die Patientenpopulation der Studien SINUS-24 und SINUS-52 nicht vollständig ab. Vor diesem Hintergrund sind Auswertungen der mittleren Änderung adäquater und werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Diese Operationalisierung erfasst, im Gegensatz zur Responderanalyse, nicht nur positive Krankheitsverläufe und erlaubt somit auch Rückschlüsse zu negativen oder neutralen Symptomveränderungen.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

In den Studien SINUS-24 und SINUS-52 wurde der Gesundheitszustand über den EQ-5D anhand einer VAS von 0 bis 100 erhoben, auf welcher die Patientin bzw. der Patient die Frage hinsichtlich ihres bzw. seines Gesundheitszustands zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei steht 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand.

Der pU ordnet die EQ-5D VAS der Kategorie Morbidität zu und legt im Dossier Auswertungen für die mittlere Veränderung zu Woche 24 im Vergleich zu Studienbeginn vor.

- Nasenpolypenscore: nicht eingeschlossen

Mithilfe des endoskopisch ermittelten Nasenpolypenscores wird die Lage und Größe der Nasenpolypen bewertet. Dabei wird für jede Nasenöffnung die Größe der Polypen auf einer Skala von 0 (keine Polypen) bis 4 (große Polypen, die die untere Nasenhöhle komplett blockieren) bewertet. Die Werte je Nasenöffnung werden zusammen zum bilateralen Nasenpolypenscore addiert (Werte von 0 bis 8).

In den Studien SINUS-24 und SINUS-52 wurde die Nasenendoskopie jeweils am Ende der Visite und vor Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt. Die Bestimmung des Scores erfolgte anhand von standardisierten Videoaufzeichnungen durch mindestens 2 geschulte Ärztinnen und Ärzte unabhängig voneinander.

Der pU gibt an, dass die Veränderung der Größe der Nasenpolypen patientenrelevant sei. Wenn Nasenpolypen in die Nasenhaupthöhle vordringen, verursachen sie eine Behinderung der Nasenatmung. Diese sei eines der Leitsymptome der chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen [7].

Der Einschätzung des pU zur Patientenrelevanz des Endpunkts Nasenpolypenscore wird nicht gefolgt, da dieser Endpunkt ausschließlich mittels bildgebender Verfahren und nicht unter Berücksichtigung von Symptomen erhoben wurde. Eine Validierung als Surrogatendpunkt für einen patientenrelevanten Endpunkt führt der pU nicht durch. Daher ist dieser Endpunkt nicht per se patientenrelevant und wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Die symptomatischen Folgen von Nasenpolypen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung vielmehr bereits über andere Endpunkte berücksichtigt (z. B. SNOT-22, VAS Rhinosinusitis).

- Notfallbehandlung (kurzzeitige Therapie mit systemischen Kortikosteroiden, Nasennebenhöhlenoperation): nicht eingeschlossen

In den Studien SINUS-24 und SINUS-52 war eine Notfallbehandlung nach Ermessen des Prüfarztes bei Verschlechterung der (endoskopischen / radiologischen) Anzeichen und (SINUS-52: und / oder) der Symptomatik erlaubt.

Der pU schätzt die Vermeidung einer Notfallbehandlung in Form einer kurzzeitigen Therapie mit systemischen Kortikosteroiden und / oder einer Nasennebenhöhlenoperation als patientenrelevant ein. Er begründet dies dadurch, dass jede Gabe von systemischen Kortikosteroiden, unabhängig von Dauer und Dosis, zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen führt [17,18]. Zudem sei jeder chirurgische Eingriff mit Komplikationen verbunden. Ein weiterer Nachteil der Nasennebenhöhlenoperation sei zudem die hohe Rezidivrate [19,20].

Symptome, die zum Einsatz einer Notfallbehandlung führen, sind patientenrelevant und werden in der vorliegenden Bewertung bereits über Veränderungen in der Symptomatik mittels anderer Nutzenendpunkte abgebildet. Hinzu kommt, dass in den Studien teilweise die Ergebnisse der Bildgebungsverfahren berücksichtigt wurden, um eine Indikation für eine Notfallbehandlung festzustellen. Wie bereits beschrieben sind diese nicht per se patientenrelevant, da der Zusammenhang zur Symptomatik nicht zwingend besteht [12]. Außerdem wurden Komplikationen, die möglicherweise nach einer Nasennebenhöhlenoperation auftraten, in den Studien nicht erfasst, da Patientinnen und Patienten nach einer Nasennebenhöhlenoperation nicht weiter beobachtet wurden.

Der Endpunkt Notfallbehandlung wird daher in der vorliegenden Situation nicht berücksichtigt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität legt der pU Auswertungen zu einzelnen Items des SNOT-22 vor (Items 9 und 13 bis 22: Schwindelgefühl, Probleme beim Einschlafen, nächtliches Aufwachen, kein erholsamer Schlaf, Müdigkeit beim Aufwachen, Erschöpfung, verminderte Produktivität, verminderte Konzentrationsfähigkeit, Frustration / Unruhe / Reizbarkeit, Traurigkeit, Verlegenheit). Er gibt an, dass die Zuordnung der Items zur Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität in Anlehnung an den von Baumann 2007 vorgeschlagenen Subscore der Vorgängerversion SNOT-20 zur Erfassung der allgemeinen Lebensqualität [21,22] sowie den Items des Short-Form(SF)-36 erfolgte. Zudem gibt der pU

an, dass der in den Studien des pU verwendete Fragebogen SNOT-22 ein valider Fragebogen zur Erhebung rhinosinuitisspezifischer Symptome sowie der Lebensqualität sei [16]. Es wird nicht davon ausgegangen, dass durch die wenigen vom pU berücksichtigten Items die Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (physisch, psychisch und sozial) umfassend abgebildet sind. Der pU selbst bezeichnet einen Teil der ausgewählten Items (Items zu Schlafstörungen und verminderte Produktivität), als Symptome, die die Lebensqualität beeinträchtigen. Die ausgewählten Items gehen bereits in den SNOT-22-Gesamtscore für die Bewertung der Morbidität ein.

Insgesamt wurden in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 keine Endpunkte erhoben, die der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet werden können.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

Neben den Gesamtraten stellt der pU in Modul 4 D für die häufigen UEs UEs auf SOC- / PT-Ebene mit einem Unterschied von $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 24 für die Einzelstudien und für die Metaanalyse zu Woche 24 dar. Eine Begründung für die Relevanz seiner Auswertung legt der pU nicht vor.

- SUEs, Abbruch wegen UEs: eingeschlossen, nicht verwertbar

Die Gesamtraten der SUEs und der Abbrüche wegen UEs sind sowohl für die Studie SINUS-24 als auch für die Studie SINUS-52 nicht verwertbar, da jeweils ein großer Anteil an Ereignissen enthalten ist, die sowohl den Nebenwirkungen als auch Symptomatik der Krankheit zugeordnet werden können. Die Symptomatik wird hingegen bereits hinreichend über die erhobenen Nutzenendpunkte abgebildet. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

- spezifische UEs

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in den relevanten Studien aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik wurden in der vorliegenden Bewertung keine spezifischen UEs ausgewählt. Einzelne Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigten sich lediglich bei UEs, die auch der Symptomatik der Krankheit zugeordnet werden können.

In Modul 4 D definiert der pU die UEs vom besonderen Interesse als folgende Ereignisse: anaphylaktische Reaktion, Hypersensitivität (medizinisch bestätigt), schwere Reaktionen an

der Injektionsstelle, die länger als 24 Stunden andauern, ernsthafte oder schwerwiegende Infektion, parasitische Infektion, opportunistische Infektion, Leberstörung, die möglicherweise mit dem zu untersuchenden Arzneimittel in Verbindung steht, Schwangerschaft, symptomatische Überdosierung des Prüfartzeimittels und symptomatische Überdosierung eines Nichtprüfartzeimittels. In den Studienunterlagen waren zusätzlich zu den genannten Ereignissen auch weitere UEs als UEs vom besonderen Interesse definiert. Die Einschränkung auf die dargestellten UEs begründet der pU nicht. Zu den dargestellten UEs legt der pU in Modul 4 D lediglich Anteile der Patientinnen und Patienten mit Ereignis vor, jedoch keine Effektschätzungen und berücksichtigt diese UEs nicht in seiner Bewertung.

2.7.4.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.4 hinausgehenden Anmerkungen.

2.7.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

Das Dossier enthält in Modul 4 D in Abschnitt 4.2.5.5.2 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Die Methodik ist sachgerecht.

Subgruppenmerkmale

Der pU untersucht in seiner Bewertung eine Reihe von Subgruppenmerkmalen. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale als relevant erachtet und für die Bewertung berücksichtigt:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Region (Nordamerika, Europäische Union, Rest der Welt)
- Abstammung (weiß, schwarz, asiatisch, anders)
- Therapie mit systemischen Kortikosteroiden innerhalb der letzten 2 Jahre vor Screening (ja, nein)
- Nasennebenhöhlenoperation in der Vergangenheit (ja, nein)
- VAS Rhinosinusitis zu Studienbeginn (≤ 7 , > 7)

Die genannten Merkmale mit den entsprechenden Subgruppen waren mit Ausnahme der VAS Rhinosinusitis zu Studienbeginn in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 a priori festgelegt. Dieses post hoc definierte Merkmal wird dennoch in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet, da es in dieser Definition gemäß EPOS zur Einteilung des Schweregrads bei chronischer Rhinosinusitis verwendet wird [7]. Die Merkmale Therapie mit systemischen

Kortikosteroiden innerhalb der letzten 2 Jahre vor Screening und Nasennebenhöhlenoperation in der Vergangenheit werden zusätzlich als potenzielle Effektmodifikatoren für die Krankheits-schwere berücksichtigt. Das Merkmal Nasennebenhöhlenoperation in der Vergangenheit wurde in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zudem jeweils unter anderem als Stratifizierungsfaktor zur Randomisierung verwendet.

2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 D)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dupilumab herangezogen.

2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 D)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dupilumab herangezogen.

2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 D)

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dupilumab herangezogen.

2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 D)

2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 D (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU gibt an, dass die vorliegende Nutzenbewertung auf der Metaanalyse individueller Patientendaten der Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24 beruht. Bei den Studien SINUS-24 und SINUS-52 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studien, die gemäß pU dem Evidenzgrad 1b der Evidenzklassifizierung nach § 5 Abs. 6 der AM-NutzenV [1] entsprechen. Der pU gibt an, dass die Studien sowohl endpunktübergreifend als auch in allen aus seiner Sicht patientenrelevanten Endpunkten ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft aufweisen. Die Metaanalyse der Ergebnisse beider Studien zu Woche 24 entspricht aus Sicht des pU dem Evidenzgrad 1a. Er beschreibt, dass bei hoher Aussagekraft der zusammengefassten Studien bei Vorliegen homogener Ergebnisse und statistischer Signifikanz für den jeweiligen Endpunkt grundsätzlich von einem Beleg für einen Zusatznutzen auszugehen ist.

Den Einschätzungen des pU zur Evidenzstufe, zum endpunktübergreifenden und endpunkt-spezifischen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aus den Studien SINUS-24 und SINUS-52

wird zugestimmt. Abweichend von der Einschätzung des pU werden nicht alle vom pU eingeschlossenen Endpunkte als patientenrelevant eingeschätzt (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 D (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des pU basiert auf der Bewertung der Aussagekraft der Metaanalyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24.

Für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für einzelne Endpunkte klassifiziert der pU die Effektstärken bei stetigen Effektmaßen nach einem Vorschlag von Cohen [23], wobei eine Mittelwertdifferenz von 0,2 einen kleinen, 0,5 einen mittleren und 0,8 einen großen Effekt indiziert. Gemäß diesem Vorgehen differenziert der pU zwischen relevantem Effekt mit kleiner, mittlerer oder großer Effektstärke.

In der Gesamtschau leitet der pU für Dupilumab als Add-on-Therapie mit INCS bei Patientinnen und Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Die Ergebnisse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 sowie der daraus abgeleitete Zusatznutzen von Dupilumab seien gemäß pU vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Der pU begründet seine Einschätzung zum Zusatznutzen dadurch, dass die Metaanalyse in allen untersuchten Morbiditätsendpunkten für Dupilumab eine statistisch signifikante und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung zeigt. Er benennt hierbei eine weitgehende und langfristige Freiheit von schwerwiegenden krankheitsspezifischen Symptomen wie nasaler Kongestion / Obstruktion, Rhinorrhö und Verlust des Geruchssinns. Zudem spiegelte sich diese Verbesserung der Symptomatik auch in der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. Darüber hinaus konnte gemäß pU der Bedarf an einer Therapie mit systemischen Kortikosteroiden sowie einer Nasennebenhöhlenoperation deutlich reduziert werden. Die Daten zu Woche 24 und Woche 52 zeigten zudem eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab sowie ein sehr gutes Sicherheitsprofil.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Relevanz und Interpretierbarkeit der Endpunkte (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Zudem entspricht das Vorgehen des pU zur Quantifizierung des Ausmaßes der Ergebnisse von stetigen Daten nicht den Allgemeinen Methoden des IQWiG [10]. Abweichend von der Einschätzung des pU ergibt sich insgesamt ein Beleg für einen nicht quantifizierbaren,

mindestens beträchtlichen Zusatznutzen von Dupilumab als Add-on-Therapie mit INCS im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Eine detaillierte Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.5 der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 D)

2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dupilumab eingesetzt.

2.7.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dupilumab herangezogen.

2.7.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 D, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 D (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung CRSwNP nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach ist Dupilumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet angezeigt als Add-on-Therapie mit INCS zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann [3].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein erheblicher therapeutischer Bedarf an einer zugelassenen zielgerichteten Therapie, die eine wirksame und sichere Langzeitbehandlung von Patientinnen und Patienten mit unzureichend kontrollierter, schwerer CRSwNP bietet.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte:

Schritt 1) Patientinnen und Patienten mit CRSwNP in der GKV

Der pU zieht eine Routinedatenanalyse [24] auf Basis von GKV-Abrechnungsdaten der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) heran. Ausgewertet wurden Daten von 2 548 907 Personen, die vom Jahr 2012 bis zum Jahr 2017 durchgängig versichert und am 01.01.2017 mindestens 18 Jahre alt waren. Für diese Stichprobe wurde die Anzahl der Personen ermittelt, die im Jahr 2017 laut pU eine gesicherte Diagnose der CRSwNP auf Basis von mindestens 1 der folgenden Kriterien erfüllten:

- ≥ 2 gesicherte ambulant codierte Diagnosen J33.- (Nasenpolyp) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) in mindestens 2 Quartalen (M2Q) oder
- ≥ 1 stationär codierte Hauptdiagnose J33.- oder
- ≥ 1 stationär codierte Nebendiagnose J33.-, sofern taggleich eine Hauptdiagnose J32.- (chronische Sinusitis) gemäß ICD-10-GM codiert wurde, oder

- falls taggleich keine Hauptdiagnose J32.- codiert wurde: ≥ 2 stationär codierte Nebendiagnosen J33.- in M2Q / Nebendiagnosen J33.- flossen wie ambulante Diagnosen in die Analyse ein (die Quelle [24] führt beide Kriterien auf).

Auf Basis von 7751 Patientinnen und Patienten in der Stichprobe, die diese Kriterien erfüllten, gibt der pU hochgerechnet auf die GKV eine Anzahl von 164 107 bis 171 813 (95 %-KI; Punktschätzung: 167 918) Patientinnen und Patienten mit CRSwNP an [24].

Schritt 2) Patientinnen und Patienten mit CRSwNP und Anwendung von INCS in der GKV

Um von Schritt 1) diejenigen Patientinnen und Patienten zu identifizieren, die zusätzlich INCS anwenden, musste im Jahr 2017 ≥ 1 INCS-Verordnung im gleichen Quartal wie eine Diagnose J33.- vorliegen und von der diagnosestellenden Hals-Nasen-Ohren(HNO)-Ärztin oder dem diagnosestellenden HNO-Arzt ausgestellt worden sein. Für INCS wurden die folgenden Wirkstoffe über ihre Anatomisch-therapeutisch-chemischen(ATC)-Codes¹ (in Klammern angegeben) berücksichtigt: Beclometason (R01AD01), Flunisolid (R01AD04), Budesonid (R01AD05), Betamethason (R01AD06), Fluticason (R01AD08), Mometason (R01AD09), Triamcinolon (R01AD11), Fluticasonfuroat (R01AD12), Fluocortin (R01AD21), Dexamethason, Kombinationen (R01AD53) und Fluticason, Kombinationen (R01AD58).

Auf Basis von 3932 Patientinnen und Patienten in der Stichprobe, die diese Kriterien erfüllten, gibt der pU hochgerechnet auf die GKV eine Anzahl von 82 183 bis 87 658 (95 %-KI; Punktschätzung: 84 878) Patientinnen und Patienten mit CRSwNP und Anwendung von INCS an [24].

Schritt 3) Patientinnen und Patienten mit CRSwNP, Anwendung von INCS und vorhergehender Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden und / oder einer Nasennebenhöhlenoperation in der GKV

Um von Schritt 2) diejenigen Patientinnen und Patienten zu identifizieren, die zusätzlich eine vorhergehende Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden und / oder eine Nasennebenhöhlenoperation hatten, musste auf sie mindestens 1 der folgenden Kriterien zutreffen:

- im Zeitraum der Jahre 2015 bis 2017 im gleichen Quartal wie eine Diagnose J33.-: mindestens 1 Verordnung von systemischen Kortikosteroiden, die von der diagnosestellenden HNO-Ärztin oder dem diagnosestellenden HNO-Arzt ausgestellt wurde, oder
- im Zeitraum der Jahre 2012 bis 2017 im Abstand von mindestens 4 Quartalen vor der letzten im Jahr 2017 dokumentierten Diagnose J33.-: mindestens 1 Nasennebenhöhlenoperation.

¹ Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2020 [25].

Für systemische Kortikosteroide wurden die folgenden Wirkstoffe über ihre ATC-Codes¹ (in Klammern angegeben) berücksichtigt: Methylprednisolon (H02AB04), Prednisolon (H02AB06), Prednison (H02AB07), Betamethason-Depot (H02AB51), Methylprednisolon-Depot (H02AB54), Prednisolon-Depot (H02AB56) und Triamcinolon-Depot (H02AB58).

Für die Nasennebenhöhlenoperation wurden die folgenden Operationen-und-Prozedurenschlüssel(OPS)-Codes berücksichtigt: 5-222.20, 5-222.21, 5-224.63, 5-224.64 sowie Kombinationen aus mindestens 2 der folgenden OPS-Codes: 5-221.6, 5-222.2, 5-222.4 und 5-223.5. Für den stationären Bereich war das gleichzeitige Vorliegen einer Hauptdiagnose J33.- oder einer Nebendiagnose J33.- in Verbindung mit einer Hauptdiagnose J32.- am gleichen Tag notwendig. Für den ambulanten Bereich musste eine gesicherte Diagnose J33.- im gleichen Quartal vorliegen.

Auf Basis von 1044 Patientinnen und Patienten in der Stichprobe, die diese Kriterien erfüllten, gibt der pU hochgerechnet auf die GKV eine Anzahl von 21 399 bis 24 275 (95 %-KI; Punktschätzung: 22 794) Patientinnen und Patienten mit CRSwNP, Anwendung von INCS und vorhergehender Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden und / oder einer Nasennebenhöhlenoperation an [24].

Schritt 4) Patientinnen und Patienten mit CRSwNP, Anwendung von INCS, vorhergehender Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden und / oder einer Nasennebenhöhlenoperation sowie unzureichender Krankheitskontrolle und schwerer Symptomatik in der GKV

Um von Schritt 3) diejenigen Patientinnen und Patienten zu identifizieren, die zusätzlich eine unzureichende Krankheitskontrolle und schwere Symptomatik hatten, mussten sie nach der 1. Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden oder der 1. Nasennebenhöhlenoperation (für zugehörige Kriterien siehe Schritt 3)

- mindestens 1 anschließende Verordnung von systemischen Kortikosteroiden von der diagnosestellenden HNO-Ärztin oder dem diagnosestellenden HNO-Arzt im gleichen Quartal wie eine Diagnose J33.- oder
- mindestens 1 anschließende Nasennebenhöhlenoperation aufweisen.

Auf Basis von 519 Patientinnen und Patienten in der Stichprobe, die diese Kriterien erfüllten, gibt der pU hochgerechnet eine Anzahl von 10 500 bis 12 572 (95 %-KI; Punktschätzung: 11 492) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an [24].

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch und methodisch zu einem großen Teil nachvollziehbar. Der pU erläutert nicht seine Auswahl der ATC- und OPS-Codes. Auch die Rechenschritte zur Hochrechnung auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV stellt der pU nicht dar. Eine eigene Hochrechnung auf Basis der Angaben im Dossier führt – wenn auch ohne Adjustierungen – jedoch zu Ergebnissen in der Größenordnung der Angaben des pU. Für eine

transparente Darstellung von Sekundärdatenanalysen wird eine Orientierung an Berichtsstandards wie z. B. der standardisierten Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen (STROSA) empfohlen [26].

In der Gesamtschau ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt. Es besteht zwar im letzten Schritt eine Unsicherheit, jedoch wird insgesamt davon ausgegangen, dass sie die Unterschätzung nicht aufwiegt. Die maßgeblichen Hintergründe dieser Gesamtbewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1) potenzielle Unterschätzung durch einschränkende Kriterien für stationäre Nebendiagnosen

Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten mit CRSwNP weniger als 2 stationär codierte Nebendiagnosen J33.- ohne taggleiche Hauptdiagnose J32.- aufweisen. Diese Patientinnen und Patienten werden durch das Vorgehen des pU ausgeschlossen, obwohl sie bei der Herleitung der Patientenzahlen zu berücksichtigen sind.

Zu Schritt 2) Unterschätzung durch Beschränkung auf Patientinnen und Patienten mit bereits erfolgter INCS-Verordnung

Der pU schließt lediglich Patientinnen und Patienten mit bereits erfolgter INCS-Verordnung ein und begründet dies damit, dass Dupilumab im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Add-on-Therapie zu INCS darstellt. Dabei berücksichtigt er nicht, dass einige Patientinnen und Patienten ohne bisherige INCS-Verordnung eine solche Verordnung noch erhalten können, damit Dupilumab als Add-on-Therapie für sie geeignet ist. Dies entspricht auch den Angaben aus den Zulassungsstudien, in denen 17,8 % (Studie SINUS-24 [27]) bzw. 19 % (Studie SINUS-52 [28]) der randomisierten Patientinnen und Patienten im Jahr vor dem Screening kein INCS einnahmen.

Zu Schritt 3) Unterschätzung durch einschränkende Kriterien für die Nasennebenhöhlenoperation

Zusätzlich zu den auch für Schritt 1) beschriebenen einschränkenden Kriterien für stationäre Nebendiagnosen führt der geforderte Abstand von mindestens 4 Quartalen zwischen der letzten im Jahr 2017 dokumentierten Diagnose J33.- und einer Nasennebenhöhlenoperation zu einer Unterschätzung. Zwar begründet der pU den Abstand damit, dass in den 4 Quartalen nach der Nasennebenhöhlenoperation eine dokumentierte Diagnose J33.- in einer Nachsorge (ohne erneute Nasenpolypen) begründet liegen kann. Jedoch werden dadurch Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, deren Nasennebenhöhlenoperation weniger als 4 Quartale vor der letzten dokumentierten Diagnose J33.- lag und bei denen seitdem Nasenpolypen erneut aufgetreten sind.

Zu Schritt 4) Unsicherheit zur Operationalisierung der unzureichenden Krankheitskontrolle und schweren Symptomatik

Es bestehen keine verbindlichen Kriterien zur Operationalisierung der unzureichenden Krankheitskontrolle und der schweren Symptomatik. So sind der Fachinformation [3] hierzu lediglich Charakteristika der Populationen der Zulassungsstudien zu entnehmen. Eine einheitliche Definition von unzureichender Krankheitskontrolle und schwerer Symptomatik ist jedoch nicht gegeben. Daher ist unklar, inwieweit für einen Teil der Patientinnen und Patienten mit vorhergehender Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden und / oder einer Nasennebenhöhlenoperation (siehe Schritt 3) bereits eine schwere Symptomatik vorliegt, ohne dass sie das vom pU geforderte Kriterium einer (weiteren) anschließenden Verordnung von systemischen Kortikosteroiden oder Nasennebenhöhlenoperation aufweisen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Laut pU ist eine Änderung der Prävalenz und Inzidenz der CRSwNP in Deutschland lediglich auf eine veränderte Gesamtbevölkerung zurückzuführen. Er geht bei einer konstanten Prävalenz von 0,28 % der Erwachsenen von einer Steigerung von 166 561 bis 173 613 Patientinnen und Patienten mit CRSwNP in der GKV im Jahr 2020 auf 166 676 bis 173 875 im Jahr 2024 aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 18 in Verbindung mit Tabelle 19.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 D, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 D (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für das neue Anwendungsgebiet von Dupilumab für Patientinnen und Patienten, für die eine medikamentöse Therapie infrage kommt, als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie mit topischen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat) benannt.

Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Dupilumab infrage kommt, invasive Behandlungsoptionen derzeit nicht angezeigt sind.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Dupilumab sowie von der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [3,29-31]. Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist nachvollziehbar, da in den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist und daher rechnerisch 1 Jahr als Behandlungsdauer angenommen wird.

Der pU rundet die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr auf ganze Zahlen ab.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Dupilumab entsprechen der Fachinformation [3].

Für Budesonid ergibt sich die vom pU veranschlagte untere Grenze des Verbrauchs aus einer kontinuierlichen Anfangsdosis von 256 µg pro Behandlungstag und entspricht der Fachinformation zum Präparat Budes [31]. Die vom pU veranschlagte obere Grenze des Verbrauchs ergibt sich aus einer kontinuierlichen Dosis von 400 µg pro Behandlungstag, die sich aus der in der Fachinformation zum Präparat Aquacort angegebenen empfohlenen Dosis (2 Sprühstöße [jeweils 50 µg] pro Nasenloch 2-mal täglich) ergibt [30]. Es ist zu beachten, dass beiden Fachinformationen zu entnehmen ist, dass als Erhaltungsdosis die niedrigste Dosis gewählt werden sollte, die eine ausreichende Symptombefreiheit garantiert [30] bzw. mit der sich die Symptome wirksam kontrollieren lassen [31]. Dadurch können der Verbrauch und folglich die Kosten von den Angaben des pU abweichen.

Für Mometasonfuroat ergibt sich die vom pU veranschlagte untere Grenze des Verbrauchs aus einer kontinuierlichen Anfangsdosis von 2 Sprühstößen (jeweils 50 µg) pro Nasenloch 1-mal täglich und entspricht der Fachinformation [29]. Die obere Grenze des Verbrauchs leitet der pU daraus ab, dass nach 5 bis 6 Wochen bei nicht angemessener Kontrolle der Symptome die Dosis auf 2 Sprühstöße (jeweils 50 µg) pro Nasenloch 2-mal täglich erhöht werden kann [29]. Für die obere Grenze veranschlagt der pU diese erhöhte Dosis für alle Behandlungstage. Dies ist bei Annahme einer kontinuierlichen Behandlung nachvollziehbar. Es ist zu beachten, dass eine Reduktion bis zur niedrigsten möglichen Dosis, durch die eine effektive Verbesserung der Symptome erreicht werden kann, erfolgen sollte [29]. Der pU geht allerdings davon aus, dass für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet die Höchstdosis an Mometasonfuroat angezeigt ist. Werden geringere Dosen eingesetzt als vom pU veranschlagt, so sind der entstehende Verbrauch und folglich die Kosten entsprechend geringer.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Dupilumab sowie von der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.11.2019 wieder. Allerdings veranschlagt der pU nicht die Herstellerrabatte für die Festbeträge von Budesonid und Mometasonfuroat, sondern den zum jeweiligen Präparat in der Lauer-Taxe ausgewiesenen Herstellerrabatt (jeweils 0 €).

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt für Dupilumab keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Dies entspricht der Fachinformation [3], da in ihr keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen aufgeführt sind.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie gibt der pU als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Nasennebenhöhlenoperationen und systemische Kortikosteroide an, deren Kosten laut

pU patientenindividuell unterschiedlich sind. Diese Leistungen ergeben sich jedoch nicht auf Basis der Fachinformationen [29-31]. Den Fachinformationen sind keine regelhaften Unterschiede zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen [3,29-31].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Für Dupilumab beinhalten die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten ausschließlich Arzneimittelkosten. Die Angabe des pU ist bei der von ihm vorgenommenen Abrundung der Anzahl der Behandlungstage pro Jahr (siehe Abschnitt 3.2.1) mit 18 985,07 € pro Patientin bzw. Patient für Dupilumab plausibel. Es ist zu beachten, dass Dupilumab im vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich in Kombination mit INCS zugelassen ist, für die zusätzliche Kosten entstehen.

Werden für Budesonid abweichend vom Vorgehen des pU Herstellerrabatte für die Festbeträge veranschlagt, so ist beim vom pU veranschlagten Verbrauch (siehe Abschnitt 3.2.2) die von ihm angegebene untere Grenze der Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr (151,60 €) dennoch in der Größenordnung plausibel, die von ihm angegebene obere Grenze (210,02 €) hingegen überschätzt. Der pU gibt an, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen seien patientenindividuell unterschiedlich. Es sind jedoch keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu veranschlagen (siehe Abschnitt 3.2.4).

Für Mometasonfuroat sind beim vom pU veranschlagten Verbrauch (siehe Abschnitt 3.2.2) trotz fehlender Veranschlagung des Herstellerrabatts für den Festbetrag sowohl die von ihm angegebene untere (126,34 €) als auch die obere (252,68 €) Grenze der Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr dennoch in der Größenordnung plausibel. Der pU gibt an, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen seien patientenindividuell unterschiedlich. Es sind jedoch keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu veranschlagen (siehe Abschnitt 3.2.4).

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass ein Teil der GKV-Zielpopulation bereits aufgrund einer Komorbidität (schweres Asthma oder mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis) eine Dupilumab-Therapie erhält. Der Versorgungsanteil für das Anwendungsgebiet CRSwNP sei folglich eher geringer.

Zu Therapieabbrüchen existieren laut pU keine Daten für den Versorgungsalltag, sodass er näherungsweise die Anteile mit Abbruch aus den Zulassungsstudien angibt. Diese betragen laut pU 3,5 % (in Bezug auf Studie SINUS-24) bzw. 4 % (in Bezug auf Studie SINUS-52).

Laut pU erfolgt die Betreuung regelhaft ambulant. Den Anteil im stationären Bereich schätzt er als vernachlässigbar ein.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur GKV-Zielpopulation basieren auf einer GKV-Routinedatenanalyse. In der Gesamtschau ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt. Maßgebliche Gründe hierfür sind

- die Beschränkung auf Patientinnen und Patienten mit bereits erfolgter INCS-Verordnung und
- das Kriterium eines Abstands von mindestens 4 Quartalen zwischen der letzten im Jahr 2017 dokumentierten Diagnose J33.- und einer vorigen Nasennebenhöhlenoperation.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Dupilumab, die ausschließlich Arzneimittelkosten beinhalten, sind plausibel. Durch die Kombination mit INCS entstehen zusätzliche Kosten.

Für Budesonid und Mometasonfuroat sind beim vom pU veranschlagten Verbrauch die von ihm angegebenen Arzneimittelkosten in der Größenordnung plausibel, mit Ausnahme der oberen Grenze für Budesonid, die überschätzt ist, wenn abweichend vom Vorgehen des pU Herstellerrabatte für die Festbeträge veranschlagt werden. Für beide Wirkstoffe gibt der pU an, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen seien patientenindividuell unterschiedlich. Es sind jedoch keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu veranschlagen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Dupilumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 18 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 18: 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.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Dupilumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann	10 500–12 572 ^a	Die auf einer GKV-Routinedatenanalyse basierende Angabe stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Maßgebliche Gründe hierfür sind <ul style="list-style-type: none"> die Beschränkung auf Patientinnen und Patienten mit bereits erfolgter Verordnung von intranasalen Kortikosteroiden und das Kriterium eines Abstands von mindestens 4 Quartalen zwischen der letzten im Jahr 2017 dokumentierten Diagnose J33.- und einer vorigen NNH-Operation.

a. Angabe des pU basierend auf 95 %-KI. Als Punktschätzung gibt der pU eine Anzahl von 11 492 Patientinnen und Patienten an.

CRSwNP: chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KI: Konfidenzintervall; NNH: Nasennebenhöhle; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SCS: systemisches Kortikosteroid

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Dupilumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und / oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann	18 985,07 ^b	Die Angabe ist plausibel. Durch die Kombination mit intranasalen Kortikosteroiden entstehen zusätzliche Kosten.
Budesonid		151,60–210,02 ^c	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind beim vom pU veranschlagten Verbrauch in der Größenordnung plausibel, mit Ausnahme der oberen Grenze für Budesonid, die überschätzt ist, wenn abweichend vom Vorgehen des pU Herstellerrabatte für die Festbeträge veranschlagt werden. Entgegen den Angaben des pU sind für beide Wirkstoffe keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu veranschlagen.
Mometasonfuroat		126,34–252,68 ^c	

a. Angaben des pU
b. Die angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten.
c. Die Angaben stellen die Arzneimittelkosten dar. Es fallen laut pU zusätzlich patientenindividuell unterschiedliche Kosten für Nasennebenhöhlenoperationen und systemische Kortikosteroide als Bedarfstherapie an.

CRSwNP: chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SCS: systemisches Kortikosteroid

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)

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

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dupilumab darf nicht zur Behandlung von akuten Asthmasymptomen oder akuten Exazerbationen angewendet werden. Dupilumab darf nicht zur Behandlung von akutem Bronchospasmus oder Status asthmaticus angewendet werden.

Systemische, topische oder inhalative Kortikosteroide dürfen nach Einleitung der Therapie mit Dupilumab nicht abrupt abgesetzt werden. Eine Verringerung der Kortikosteroiddosis, sofern angemessen, sollte schrittweise unter ärztlicher Aufsicht erfolgen. Eine solche Dosisreduktion kann mit systemischen Entzugssymptomen einhergehen und/oder Krankheiten demaskieren, die zuvor durch die systemische Kortikosteroidtherapie unterdrückt wurden.

Biomarker der Typ-2-Inflammation können durch systemische Kortikosteroide unterdrückt werden. Dies sollte bei der Bestimmung des Typ-2-Status bei Patienten, die auf orale

Kortikosteroide eingestellt sind, berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Rückverfolgbarkeit

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

Überempfindlichkeit

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

Erkrankungen, die mit einer Eosinophilie einhergehen

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

Helminthose

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

gegen Helminthose anspricht, muss die Behandlung mit Dupilumab ausgesetzt werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Konjunktivitis-bezogene Ereignisse

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

Patienten mit atopischer Dermatitis oder CRSwNP und komorbidem Asthma

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

Impfungen

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

Natriumgehalt

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Hinweise zur Vorbereitung und Anwendung von Dupixent in einer Fertigspritze sind in der Packungsbeilage enthalten.

Die Lösung sollte klar bis leicht opaleszierend und farblos bis blassgelb sein. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie trüb oder verfärbt ist oder sichtbare Partikel enthält.

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

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

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

Risk-Management-Plan

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

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Sanofi Genzyme. Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. 10.2019 [Zugriff: 14.01.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. AbZ Pharma. Mometasonfuroat AbZ 50 Mikrogramm/Sprühstoß Nasenspray, Suspension: Fachinformation [online]. 05.2017 [Zugriff: 22.01.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, Ashok Kumar K, Kramper M et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 152(2 Suppl): S1-S39.
6. Desrosiers M, Evans GA, Keith PK, Wright ED, Kaplan A, Bouchard J et al. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011; 7(1): 2.
7. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012; a summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012; 50(1): 1-12.
8. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, Jones NS, Drake-Lee AB, Ryan D et al. BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis. *Clin Exp Allergy* 2008; 38(2): 260-275.
9. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. Rhinosinusitis S2k-Leitlinie. 2017.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
11. Lim M, Lew-Gor S, Darby Y, Brookes N, Scadding G, Lund VJ. The relationship between subjective assessment instruments in chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2007; 45(2): 144-147.
12. Lopez-Chacon M, Mullol J, Pujols L. Clinical and biological markers of difficult-to-treat severe chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015; 15(5): 19.

13. Sanofi-Aventis Groupe. Briefing book for the patient-reported outcome instruments included in the phase 3 dupilumab clinical trials in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. 2019.
14. Dietz de Loos DA, Hopkins C, Fokkens WJ. Symptoms in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Laryngoscope* 2013; 123(1): 57-63.
15. Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav* 1984; 32(3): 489-502.
16. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clin Otolaryngol* 2009; 34(5): 447-454.
17. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Globe G, Schatz M. Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(1): 110-116.e7.
18. Waljee AK, Rogers MAM, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ* 2017; 357: j1415.
19. DeConde AS, Mace JC, Levy JM, Rudmik L, Alt JA, Smith TL. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Laryngoscope* 2017; 127(3): 550-555.
20. Khan A, Vandeplas G, Huynh TMT, Joish VN, Mannent L, Tomassen P et al. The Global Allergy and Asthma European Network (GALEN rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. *Rhinology* 2018; 56(4): 32-42.
21. Baumann I, Blumenstock G, DeMaddalena H, Piccirillo JF, Plinkert PK. Lebensqualität bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis. *HNO* 2007; 55(1): 42-47.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Sarilumab [online]. [Zugriff: 09.05.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4803/2018-02-15_AM-RL-XII_Sarilumab_D-299_TrG.pdf.
23. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates; 1988.
24. Sanofi-Aventis Deutschland. Epidemiologische Untersuchung im Anwendungsgebiet Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP). 2019.
25. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020 [online]. [Zugriff: 28.01.2020]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2020.pdf>.

26. Swart E, Bitzer EM, Gothe H, Harling M, Hoffmann F, Horenkamp-Sonntag D et al. STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten Analysen (STROSA): ein konsentierter Berichtsstandard für Deutschland, Version 2. Gesundheitswesen 2016; 78(Suppl 1): e145-e160.
27. Sanofi. A randomized, 24-week treatment, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of dupilumab 300 mg every other week, in patients with bilateral nasal polyposis on a background therapy with intranasal corticosteroids: study EFC14146; clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.
28. Sanofi. A randomized, double-blind, 52-week, placebo controlled efficacy and safety study of dupilumab, in patients with bilateral nasal polyposis on a background therapy with intranasal corticosteroids: study EFC14280; clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
29. Cipla. Mometasonfuroat Cipla: Fachinformation [online]. In: Lauer-Taxe. 08.2018 [Zugriff: 28.11.2019]. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/default.aspx?p=12000>.
30. Aristo Pharma. Aquacort 50 Mikrogramm Nasenspray: Fachinformation [online]. In: Lauer-Taxe. 03.2019 [Zugriff: 29.11.2019]. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/default.aspx?p=12000>.
31. Hexal. Budes 32 Mikrogramm/Sprühstoß Nasenspray, Suspension, Budes 64 Mikrogramm/Sprühstoß Nasenspray, Suspension: Fachinformation [online]. In: Lauer-Taxe. 05.2017 [Zugriff: 29.11.2019]. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/default.aspx?p=12000>.

Anhang A – Ergebnisse aus der Studie SINUS-52 (52-Wochen-Daten)

Tabelle 21, Tabelle 22 und Tabelle 23 fassen die Ergebnisse der 52-Wochen-Daten aus der Studie SINUS-52 zusammen. Als Interventionsarm wurde jeweils ausschließlich der Arm berücksichtigt, in dem Dupilumab über 52 Wochen zulassungskonform verabreicht wurde (300 mg Dupilumab alle 2 Wochen, siehe auch [3]).

Tabelle 21: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität Nebenwirkungen, dichotome Daten) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (Studie SINUS-52, 52-Wochen-Daten)

Endpunktkategorie Endpunkt	Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat		Placebo + Mometasonfuroat		Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität	149	0 (0)	150	0 (0)	–
Morbidität					
SNOT-22-Gesamtscore (Verbesserung ≥ 8,9 Punkte) ^b	150	128 (85,3)	153	83 (54,2)	1,51 [1,28; 1,78]; < 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine Endpunkte dieser Kategorie erhoben				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	149	125 (83,9)	150	138 (92,0)	–
SUEs	nicht verwertbar ^c				
Abbruch wegen UEs	nicht verwertbar ^c				
<p>a. RR, 95 %-KI sowie p-Wert aus einem generalisierten linearen Modell mit Behandlungsarm, Asthma / NSAID-ERD-Status, Vorgeschichte Operation und Region als Kovariaten. Fehlende Werte nach einer Notfalloperation wurden mittels WOCF ersetzt.</p> <p>b. Geeignete Daten zu Einzelscores liegen für Responderanalysen nicht vor. Die MID von 8,9 Punkten ist ausschließlich für den Gesamtscore anwendbar und validiert. Die Einzelscores werden auf einer Skala von 0–5 erfasst.</p> <p>c. Daten sind nicht verwertbar, da ein großer Anteil an Patientinnen und Patienten mit Ereignissen enthalten ist, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Krankheit sein können</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important Difference; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NSAID-ERD: Analgetika-Intoleranz-Syndrom; Q2W: 1-mal alle 2 Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WOCF: Worst Observation carried forward</p>					

Tabelle 22: Ergebnisse (Morbidität, stetige Daten) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (Studie SINUS-52, 52-Wochen-Daten)

Endpunkt- kategorie Endpunkt	Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat			Placebo + Mometasonfuroat			Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
Morbidität							
nasale Kongestion / Obstruktion ^c	145	2,48 (0,62)	-1,44 (0,07)	138	2,38 (0,54)	-0,52 (0,07)	-0,92 [-1,11; -0,74]; < 0,001 Hedges' g: -0,92 [-1,15; -0,70]
Verlust des Geruchs- sinns ^c	145	2,81 (0,46)	-1,37 (0,08)	138	2,72 (0,52)	-0,21 (0,08)	-1,15 [-1,36; -0,94]; < 0,001 Hedges' g: -1,04 [-1,27; -0,81]
Rhinorrhö (anterior / posterior) ^c	144	2,03 (0,76)	-1,25 (0,07)	137	1,98 (0,72)	-0,46 (0,07)	-0,79 [-0,96; -0,62]; < 0,001 Hedges' g: -0,73 [-0,96; -0,50]
VAS Rhino- sinusitis ^c	138	8,24 (1,77)	-5,02 (0,25)	130	7,98 (2,22)	-1,79 (0,25)	-3,23 [-3,86; -2,61]; < 0,001 Hedges' g: -0,98 [-1,21; -0,74]
Gesundheits- zustand (EQ- 5D VAS) ^d	137	63,76 (21,76)	14,65 (1,66)	131	63,89 (19,99)	3,15 (1,72)	11,51 [7,19; 15,83]; < 0,001 Hedges' g: 0,58 [0,34; 0,81]
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. MD, 95 %-KI sowie p-Wert aus einer ANCOVA für die Änderung zu Studienbeginn mit Behandlungsarm, Wert zu Studienbeginn, Asthma / NSAID-ERD-Status, Vorgeschichte Operation und Region als Kovariaten. Fehlende Werte nach einer Notfalloperation wurden mittels WOCF ersetzt.</p> <p>c. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung; negative Effekte (Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat) – (Placebo + Mometasonfuroat) bedeuten einen Vorteil für Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat.</p> <p>d. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung; positive Effekte (Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat) – (Placebo + Mometasonfuroat) bedeuten einen Vorteil für Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat.</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; IPD: individuelle Patientendaten; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NC: nasale Kongestion / Obstruktion; NSAID-ERD: Analgetika-Intoleranz-Syndrom; Q2W: 1-mal alle 2 Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; WOCF: Worst Observation carried forward</p>							

Tabelle 23: Subgruppen (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (Studie SINUS-52, 52-Wochen-Daten)

Endpunkt Merkmal Subgruppe	Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat		Placebo + Mometasonfuroat		Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
SNOT-22-Gesamtscore (Verbesserung ≥ 8,9 Punkte)						
VAS Rhinosinusitis zu Studienbeginn						
≤ 7	29	24 (82,8)	38	13 (34,2)	2,48 [1,32; 4,64]	0,005
> 7	117	103 (88,0)	112	70 (62,5)	1,34 [1,14; 1,58]	< 0,001
Gesamt					Interaktion:	0,031
a. RR, 95 %-KI sowie p-Wert aus einem generalisiertem Modell mit Behandlungsarm, Asthma / NSAID-ERD-Status, Vorgeschichte Operation und Region als Kovariaten. Fehlende Werte nach einer Notfalloperation wurden mittels WOCF ersetzt.						
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NSAID-ERD: Analgetika-Intoleranz-Syndrom; Q2W: 1-mal alle 2 Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; VAS: visuelle Analogskala; WOCF: Worst Observation carried forward						

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 24: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (Studie SINUS-24, 24-Wochen-Daten)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat N = 143	Placebo + Mometasonfuroat N = 132
Gesamtrate UEs	93 (65,0)	93 (70,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	45 (31,5)	50 (37,9)
Nasopharyngitis	19 (13,3)	20 (15,2)
Erkrankungen des Nervensystems	12 (8,4)	16 (12,1)
Kopfschmerz	7 (4,9)	11 (8,3)
Gefäßerkrankungen	6 (4,2)	10 (7,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	38 (26,6)	44 (33,3)
Nasenpolypen	17 (11,9)	24 (18,2)
Epistaxis	11 (7,7)	4 (3,0)
Asthma	3 (2,1)	10 (7,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (9,1)	18 (13,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	14 (9,8)	10 (7,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	17 (11,9)	12 (9,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	27 (18,9)	28 (21,2)
Erythem an der Injektionsstelle	8 (5,6)	12 (9,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12 (8,4)	13 (9,8)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; Q2W: 1-mal alle 2 Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 25: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (Studie SINUS-24, 24-Wochen-Daten)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat N = 143	Placebo + Mometasonfuroat N = 132
Gesamtrate SUEs	6 (4,2)	19 (14,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (1,4)	10 (7,6)
Nasenpolypen	2 (1,4)	7 (5,3)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens einem Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; Q2W: 1-mal alle 2 Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 26: Alle UEs, die zum Therapieabbruch führten – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (Studie SINUS-24, 24-Wochen-Daten)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat N = 143	Placebo + Mometasonfuroat N = 132
Gesamtrate UEs, die zum Therapieabbruch führten	5 (3,5)	3 (2,3)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,7)	0 (0)
Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis	1 (0,7)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0)	1 (0,8)
Schwindelgefühl	0 (0)	1 (0,8)
Herzerkrankungen	0 (0)	1 (0,8)
Palpitationen	0 (0)	1 (0,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (1,4)	1 (0,8)
Nasenpolypen	2 (1,4)	1 (0,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	1 (0,8)
Uebelkeit	0 (0)	1 (0,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (1,4)	1 (0,8)
Psoriasis arthropathica	1 (0,7)	0 (0)
Rheumatische Erkrankung	1 (0,7)	0 (0)
Muskelspasmen	0 (0)	1 (0,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0)	2 (1,5)
Schuettelfrost	0 (0)	1 (0,8)
Ermuedung	0 (0)	1 (0,8)
a. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; Q2W: 1-mal alle 2 Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 27: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (Studie SINUS-52, 52-Wochen-Daten)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat N = 149	Placebo + Mometasonfuroat N = 150
Gesamtrate UEs	125 (83,9)	138 (92,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	85 (57,0)	100 (66,7)
Nasopharyngitis	33 (22,1)	38 (25,3)
Infektion der oberen Atemwege	10 (6,7)	20 (13,3)
Sinusitis	9 (6,0)	17 (11,3)
Akute Sinusitis	5 (3,4)	16 (10,7)
Erkrankungen des Nervensystems	22 (14,8)	24 (16,0)
Kopfschmerz	14 (9,4)	18 (12,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	6 (4,0)	11 (7,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	48 (32,2)	75 (50,0)
Epistaxis	13 (8,7)	20 (13,3)
Nasenpolypen	9 (6,0)	29 (19,3)
Asthma	8 (5,4)	20 (13,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	27 (18,1)	30 (20,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	17 (11,4)	14 (9,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	23 (15,4)	27 (18,0)
Rueckenschmerzen	8 (5,4)	10 (6,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	28 (18,8)	29 (19,3)
Erythem an der Injektionsstelle	11 (7,4)	11 (7,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	19 (12,8)	23 (15,3)
Unabsichtliche Ueberdosierung	5 (3,4)	11 (7,3)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; Q2W: 1-mal alle 2 Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 28: Alle UEs, die zum Therapieabbruch führten – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (Studie SINUS-52, 52-Wochen-Daten) (mehrseitige Tabelle)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat N = 149	Placebo + Mometasonfuroat N = 150
Gesamtrate UEs, die zum Therapieabbruch führten^b	6 (4,0)	17 (11,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (0,7)	1 (0,7)
Follikulitis	1 (0,7)	0 (0)
Chronische Sinusitis	0 (0)	1 (0,7)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,7)	0 (0)
gutartige Neubildung der Nase	1 (0,7)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,7)	0 (0)
Eosinophilie	1 (0,7)	0 (0)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (0,7)	0 (0)
Arzneimittelüberempfindlichkeit	1 (0,7)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,7)	1 (0,7)
Schlaflosigkeit	1 (0,7)	0 (0)
Angst	0 (0)	1 (0,7)
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0)	2 (1,3)
Synkope	0 (0)	1 (0,7)
Temporallappenepilepsie	0 (0)	1 (0,7)
Augenerkrankungen	0 (0)	1 (0,7)
Augenlidoedem	0 (0)	1 (0,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,7)	8 (5,3)
Asthma	1 (0,7)	1 (0,7)
Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen	0 (0)	1 (0,7)
Nasenpolypen	0 (0)	6 (4,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (0,7)	2 (1,3)
Makuloeser Ausschlag	1 (0,7)	0 (0)
Ausschlag	0 (0)	1 (0,7)
Hautulkus	0 (0)	1 (0,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (1,3)	0 (0)
Arthralgie	1 (0,7)	0 (0)
Lupus-ähnliches Syndrom	1 (0,7)	0 (0)

Tabelle 28: Alle UEs, die zum Therapieabbruch führten – RCT, direkter Vergleich:
Dupilumab + Mometasonfuroat vs. Placebo + Mometasonfuroat (Studie SINUS-52,
52-Wochen-Daten) (mehrsseitige Tabelle)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dupilumab Q2W + Mometasonfuroat N = 149	Placebo + Mometasonfuroat N = 150
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	0 (0)	1 (0,7)
Schwangerschaft	0 (0)	1 (0,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0)	1 (0,7)
Frakturen von Gesichtsknochen	0 (0)	1 (0,7)
a. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b. Mehrfachnennungen sind möglich		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; Q2W: 1-mal alle 2 Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Stuck, Boris	ja	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?