

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dupilumab neues Anwendungsgebiet (Asthma)

Berlin, den 20. Dezember 2019

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dupilumab (neues Anwendungsgebiet, Asthma) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 845,

Auftrag: A19-74, Version 1.0, Stand: 28.11.2019:

https://www.iqwig.de/download/A19-74_Dupilumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2019-09-01-D-482:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/487/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung	5
Zweckmäßige Vergleichstherapie	6
Informationsbeschaffung und Studienpool	6
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Fazit	9
Literaturverzeichnis	9

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Epidemiologische Daten zeigen in Deutschland für das Krankheitsbild Asthma bronchiale bei Erwachsenen eine 12-Monatsprävalenz von 6,3 %. Frauen sind häufiger betroffen als Männer (7,5 % vs. 5,0 %). Bei Kindern und Jugendlichen beträgt die 12-Monatsprävalenz 4,0 %. Im Gegensatz zu Erwachsenen waren Jungen häufiger betroffen als Mädchen (5,0 % vs. 3,0 %) (1).

Für die Behandlung von Patienten mit „schwerem eosinophilen Asthma“ stehen im Rahmen einer Therapieeskalation die Interleukin(IL)-5-Antagonisten Benralizumab (02/2018), Mepolizumab (02/2016) und Reslizumab (01/2017) zur Verfügung (1).

Dupilumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an die Alpha-Untereinheit des IL-4-Rezeptors bindet, wodurch die IL-4-/IL-13-Signalwege gehemmt werden. Er wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters produziert. IL-4 und IL-13 sind Auslöser von humanen Erkrankungen, denen eine Typ-2-Inflammation zugrunde liegt, wie atopische Dermatitis und Asthma. Durch Hemmung des IL-4-/IL-13-Signalwegs mit Dupilumab bei diesen Patienten kommt es zu einer Verringerung vieler Mediatoren der Typ-2-Inflammation (2).

Dupilumab wurde im September 2017 zunächst in der Indikation „atopische Dermatitis“ zugelassen, ab August 2019 stand es auch für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren in dieser Indikation zur Verfügung. Zulassungserweiterungen erfolgten im Jahr 2019, zunächst im Mai in der Indikation „Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation“, im Oktober schließlich in der Indikation „chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen“.

Dupilumab wurde im Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in der Indikation „atopische Dermatitis“ vom G-BA ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bescheinigt.

Neben der in dieser Stellungnahme bewerteten Indikation werden für Dupilumab zurzeit noch Stellungnahmeverfahren nach § 35a SGB V zu den Indikationen „atopische Dermatitis für Jugendliche ab 12 Jahren“ sowie „chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen“ durchgeführt (G-BA Nutzenbewertungsverfahren: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/filter/?anfangsbuchstabe=D&therapiegebietsgruppe=&orphandrug=&verfahrensstatus=>).

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung

Das Ziel des IQWiG Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens einer Add-on-Erhaltungstherapie mit Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren und Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung, charakterisiert durch erhöhte eosinophile Granulozyten und/oder erhöhte fraktionierte exhalierte Stickstoffmonoxid(FeNO)-Werte, die bereits hoch dosierte inhalative Kortikosteroide (ICS) und mindestens ein weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten haben. [IQWiG Dossierbewertung, S. 3–4, 8]

Für die Nutzenbewertung ergeben sich entsprechend der Festlegung der ZVT durch den G-BA zwei Fragestellungen. Diese sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dupilumab

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

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

b: charakterisiert durch erhöhte eosinophile Granulozyten und/oder erhöhte fraktionierte exhalierte Stickstoffmonoxid(FeNO)-Werte.

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

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

e: sofern die für die Anwendung notwendigen Kriterien erfüllt sind.

FeNO: fraktioniertes exhaliertes Stickstoffmonoxid; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist

Die AkdÄ schließt sich der Kritik des IQWiG an, dass der pU die Fragestellungen 1 und 2 nicht separat bearbeitet. Er betrachtet in den von ihm vorgelegten Studien DRI12544, QUEST und VENTURE jugendliche und erwachsene Patienten gemeinsam.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die AkdÄ stimmt der Festlegung der ZVT durch den G-BA in der Fragestellung 2 (Erwachsene) zu. In der Fragestellung 1 (Jugendliche 12–17 Jahre) wäre zusätzlich noch Mepolizumab als weitere Eskalationsstufe möglich gewesen, da dieses als einziger der IL-5-Antagonisten in dieser Indikation in Deutschland zugelassen ist.

Anzumerken ist, dass alle als ZVT festgelegten IL-5-Antagonisten zu Beginn der Zulassungsstudien von Dupilumab in der Indikation „unzureichend kontrolliertes schweres Asthma mit Typ-2-Entzündung“ noch nicht zugelassen bzw. in den Markt eingeführt waren.

Die AkdÄ schließt sich der Bewertung des IQWiG an, dass in allen drei Studien die ZVT nicht umgesetzt wurde, da weder zu Studienbeginn noch im Verlauf der Studien in den Vergleichsarmen die entsprechenden Therapieeskalationen durchgeführt wurden.

Insofern sind die drei herangezogenen Studien nicht geeignet, im Sinne der Fragestellungen 1 und 2 einen Zusatznutzen zu bewerten.

Informationsbeschaffung und Studienpool

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab die Studien DRI12544 (1), QUEST (2) und VENTURE (3) vor und betrachtet hinsichtlich des Zusatznutzens die Patientenpopulation der Jugendlichen und Erwachsenen gemeinsam. [IQWiG Dossierbewertung, S. 9]

Die **Studie DRI12544** ist eine randomisierte, doppelblinde Phase-IIb-Studie zum Vergleich von Dupilumab in vier verschiedenen Dosierungen mit Placebo. Eingeschlossen wurden 769 erwachsene Patienten mit nicht ausreichend kontrolliertem mittelschweren bis schweren Asthma, die bereits eine Therapie mit mittel oder hoch dosierten ICS und LABA (lang wirksame Beta-2-Sympathomimetika) in einer stabilen Dosierung erhielten. Ein Einschluss von Patienten mit einer oralen Kortikosteroid(OCS)-Erhaltungstherapie war nicht erlaubt. Die Studiendauer betrug 24 Wochen und lag damit an der unteren Grenze zur ausreichenden Beurteilung des primären Endpunkts. Primärer Endpunkt war die Veränderung des FEV1 zu Woche 12 (3).

Bei der **Studie QUEST** handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich von Dupilumab in zwei verschiedenen Dosierungen mit Placebo. In die Studie wurden 1902 Patienten ab 12 Jahren mit nicht ausreichend kontrolliertem mittelschweren bis schweren Asthma eingeschlossen, die bereits eine bestehende Therapie mit mittel oder hoch dosierten ICS und ein bis zwei weiteren Kontrollmedikationen (z. B. LABA) in stabiler Dosierung aufwiesen. Die Studiendauer betrug 52 Wochen und war damit ausreichend zur Beurteilung des primären Endpunkts. Primärer Endpunkt war die Veränderung des FEV1 (Pre-Bronchodilatator) zu Woche 12 und die jährliche Rate schwerer Exazerbationen (4).

Die **Studie VENTURE** ist eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie von Dupilumab vs. Placebo mit – im Vergleich zur Studie QUEST – nur 210 Patienten ab 12 Jahren mit nicht ausreichend kontrolliertem schweren Asthma, die eine bestehende Asthmatherapie mit hoch dosierten ICS und ein bis zwei weiteren Kontrollmedikationen in stabiler Dosis aufwiesen sowie regelmäßig mit OCS behandelt wurden. Die Studiendauer betrug 24 Wochen und lag damit an der unteren Grenze zur ausreichenden Beurteilung des primären Endpunkts. Primärer Endpunkt war die OCS-Reduktion (5).

Die in allen drei Studien untersuchten primären Endpunkte sind nach Auffassung der AkdÄ relevant für das Krankheitsbild.

Die eingeschlossenen Patienten wiesen in allen drei Studien trotz ihrer bestehenden Asthmatherapie eine unzureichende Asthmakontrolle auf.

Ca. 75 % der in den Studien eingeschlossenen Patienten wiesen bei Baseline erwartungsgemäß ein eosinophiles Asthma auf (Eosinophile > 150/µl). Unter Dupilumab trat in 14 % (5) bzw. 4,1 % (4) eine transiente Eosinophilie auf, die im Wirkmechanismus des Wirkstoffs begründet ist; in den jeweiligen Kontrollarmen lag die Rate bei 1 % bzw. 0,6 %. In insgesamt acht Fällen entwickelte sich ein hypereosinophiles Syndrom, davon zweimal ein EGPA (eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis), zweimal ein CEP (chronisch eosinophile Pneumonie) (6). Es handelt sich um zwar seltene, aber schwere und schwierig zu diagnostizierende Komplikationen, die offensichtlich auf dem Boden der „paradoxen“ Bluteosinophilie entstehen. Möglicherweise spielt auch eine zu rasche Reduktion der vorausgegangenen Steroidtherapie eine Rolle, dies scheint aber keine ausreichende Erklärung zu sein. Auftreten und Verlauf dieser Komplikationen insbesondere außerhalb von Studienbedingungen bedürfen erhöhter Vigilanz.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Der Bewertung des IQWiG stimmt die AkdÄ zu, da aus den Daten der vorgelegten Studien nicht erkennbar ist, inwieweit eine zur Definition des schweren Asthma ausreichende Therapieeskalation in der Verum- und Kontrollgruppe vorgenommen wurde: [IQWiG Dossierbewertung, S. 11, 18, 20]

Übereinstimmend mit dem IQWiG kritisiert die AkdÄ, dass in den jeweiligen Kontrollgruppen der Studien zu Beginn keine Therapieeskalation geplant war, während die Patienten in den Verumgruppen Dupilumab als Zusatztherapie erhielten. Auch im Rahmen der Begleittherapie war gemäß Studienplanung keine Therapieeskalation vorgesehen. Vielmehr sollte während des Studienverlaufs in allen Studienarmen die vor Screening in stabiler Dosis bestehende Asthmamedikation fortgeführt werden. Dabei geht aus den Studienunterlagen hervor, dass in den vorgelegten Studien Patienten eingeschlossen wurden, für die aufgrund ihres nicht ausreichend kontrollierten schweren Asthmas eine Therapieeskalation erfolgen sollte. Gemäß der Charakteristika ihrer Asthmaerkrankung (z. B. Anzahl der Eosinophilen im Blut) sowie ihrer Vortherapie hätte eine relevante Zahl von Patienten eine Therapieeskalation mit den Optionen der ZVT (1) vor dem Einsatz von Dupilumab erhalten müssen. Zudem fehlen Informationen zu den in den Studien eingeschlossenen Patienten, für die keine Eskalation ihrer bestehenden Asthmatherapie infrage kommt und bei denen somit die in den Studien eingesetzte Vergleichstherapie die ZVT abbildet. [IQWiG Dossierbewertung, S. 14–16]

In der Studie DRI12544 erhielten durch Protokoll vorgeschrieben alle Patienten als Begleitmedikation zu Studienbeginn ausschließlich zwei Kontrollmedikationen: ICS und LABA.

In der Studie QUEST erhielten 57,6 % (n = 99) der Patienten im Kontrollarm als Begleitmedikation zu Studienbeginn ausschließlich ICS und LABA. [Dossier pU, Modul 4B, S. 104, Tab. 4-13]

In der Studie VENTURE erhielten 46,2 % (n = 49) der Patienten in dem Kontrollarm zu Studienbeginn neben einer OCS-Erhaltungstherapie ausschließlich zwei Kontrollmedikationen (ICS und LABA). [Dossier pU, Modul 4B, S. 110, Tab. 4-14]

Unter Beachtung der aktuellen Behandlungsleitlinien für Asthma (1) kommt eine Therapieeskalation mit einer dritten Kontrollmedikation mit LAMA (z. B. Tiotropium) für die Patienten mit zwei Kontrollmedikationen in allen drei Studien grundsätzlich infrage. Jedoch war gemäß den Studienunterlagen der Beginn einer Kontrollmedikation mit LAMA während der Behandlungsphase in keiner der Studien vorgesehen. Im Rahmen der bereits bestehenden Erhaltungstherapie war die Option einer Therapie mit LAMA nur bei wenigen Patienten ausgeschöpft:

In der Studie DRI12544 erhielten 2,6 % der Patienten Tiotropium als Begleitmedikation. Aus den Angaben des pU geht nicht hervor, ob sich dieser Anteil auf die Gesamt- oder die berücksichtigte Teilpopulation des pU bezieht. Zur Studie DRI12544 merkt der pU zusätzlich an, dass Tiotropium zum Zeitpunkt des Studienbeginns nicht zugelassen war. [Dossier pU, Modul 4B, S. 113, Tab. 4-14]

In den Studien QUEST und VENTURE führten 9,9 % (n = 17) bzw. 19,1 % (n = 13) der vom pU berücksichtigten Patienten der Kontrollarme ihre bestehende Therapie mit LAMA als Kontrollmedikation fort. Eine Kombinationstherapie mit ICS/LABA/LAMA erhielten in der Studie QUEST 7,6 % (n = 13) in den Kontrollarmen und in der Studie VENTURE 17,6 % (n = 12). [Dossier pU, Modul 4B, S. 104, Tab. 4-13; 2. 110, Tab.4-14]

Der pU gibt für die Studien DRI12544 und QUEST nicht an, inwiefern er eine Therapieeskalation mit LAMA als umgesetzt sieht. Für die Studie VENTURE führt er aus, dass laut Leitlinie eine OCS-Erhaltungstherapie als Mittel der letzten Wahl einzusetzen sei. Daher sei davon auszugehen, dass eine Therapie mit LAMA für diejenigen, die in der Studie keine Begleittherapie mit LAMA erhielten, nicht infrage kam.

Die in den Studien DRI12544, QUEST und VENTURE beobachteten Effekte erlauben somit aufgrund fehlender Angaben zu Patienten, die eine leitliniengerechte Therapieeskalation vor dem Einsatz von Dupilumab erhalten, insgesamt keine Aussage zum Zusatznutzen von Dupilumab, da die vom G-BA vorgegebene ZVT in keiner der vorgelegten Studien ausreichend umgesetzt wurde.

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Dupilumab in der Indikation „unzureichend kontrolliertes schweres Asthma mit Typ-2-Entzündung“ müssten Studien vorgelegt werden, die die in einer leitliniengerechten Therapie vorgesehenen Eskalationsstufen berücksichtigen und in denen Vergleiche zu den bereits in dieser Indikation zugelassenen IL-5-Antagonisten durchgeführt werden.

Indirekte Vergleiche zu anderen IL-5-Antagonisten legt der pU aufgrund fehlender Ähnlichkeit der Studien nicht vor. Dieses Vorgehen ist sachgerecht. Insbesondere zeigen sich Unterschiede bei der Krankheitsschwere der eingeschlossenen Patienten. Insgesamt lag bei den Patienten auf der Dupilumab-Seite eine geringere Krankheitsschwere des Asthmas vor.

Fazit

Für die AkdÄ sind übereinstimmend mit dem IQWiG die vom pU vorgelegten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab als „Add-on-Erhaltungstherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem schweren Asthma mit Typ-2-Entzündung, die bereits hoch dosierte ICS und mindestens ein weiteres Arzneimittel als Erhaltungstherapie erhalten haben“ (Fragestellung 1 + 2), nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der ZVT abzuleiten.

Ein **Zusatznutzen** von Dupilumab ist für diese Patienten somit **nicht belegt**.

Literaturverzeichnis

1. Nationale Versorgungsleitlinie Asthma. 3. Auflage, Version 1. Ärztliches Zentrum für Qualitätssicherung (ÄZQ); AWMF-Register-Nr. nvl-002, Stand: 21. September 2018.
2. Sanofi-Aventis Groupe: Fachinformation "Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze". Stand: Oktober 2019.
3. Wenzel S, Castro M, Corren J et al.: Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting beta2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 2016; 388: 31-44.
4. Castro M, Corren J, Pavord ID et al.: Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2486-2496.
5. Rabe KF, Nair P, Brusselle G et al.: Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2475-2485.
6. Menzella F, Montanari G, Patricelli G et al.: A case of chronic eosinophilic pneumonia in a patient treated with dupilumab. *Ther Clin Risk Manag* 2019; 15: 869-875.