

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



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

Dupilumab
Neues Anwendungsgebiet: COPD

Berlin, den 21. November 2024

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

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

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1873,
COPD

Auftrag: A24-79, Version 1.0, Stand: 28.10.2024:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7828/2024-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab_D-1086.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2024-08-01-D-1086:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1104/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
Arzneimittel.....	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	5
Eingeschlossene Studien.....	6
Studiendesign	6
Studiendauer.....	6
Einschlusskriterien	6
Primärer Endpunkt.....	6
Studienpopulation (randomisierte Patienten)	7
vom pU ausgewertete Teilpopulation (FEV ₁ ≥ 50 %).....	7
Patientencharakteristika	7
Begleittherapie.....	8
Eignung der Studien zur Nutzenbewertung.....	8
Endpunkte	10
Sicherheit.....	11
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	12
Fazit	12
Literaturverzeichnis	13

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Die COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) ist eine chronische, zumeist progrediente Atemwegs- und Lungenerkrankung. Die wichtigste Ursache sind inhalative Noxen, insbesondere langjähriges Rauchen. Typische Symptome sind Dyspnoe, Husten und Auswurf. Spirometrisch besteht eine Atemwegsobstruktion, die durch Gabe von Bronchodilatoren nicht vollständig reversibel ist. Im Verlauf kann sich ein Lungenemphysem entwickeln.

Eine akute, über mindestens zwei Tage anhaltende Verschlechterung der respiratorischen Symptome wird als Exazerbation bezeichnet. Auslöser sind überwiegend virale oder bakterielle Infektionen. Exazerbationen wirken sich negativ auf Lungenfunktion und Prognose aus. Das Risiko für schwere Exazerbationen steigt unter anderem durch ein höheres Lebensalter, Adipositas, Rauchen und vorausgegangene Exazerbationen.

Arzneimittel

Dupilumab ist seit Dezember 2017 auf dem deutschen Markt. Bislang war Dupilumab zugelassen zur Therapie der atopischen Dermatitis, des Asthmas, der chronischen Rhinosinuitis mit Nasenpolypen, der Prurigo nodularis und der eosinophilen Ösophagitis. Im Juni 2024 wurde Dupilumab außerdem zugelassen zur Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit COPD, die durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnet ist.

Laut Dossier Modul 2 des pharmazeutischen Unternehmers (pU) ist eine Eosinophilie bei COPD mit einer Typ-2-Inflammation assoziiert, bei welcher die Entzündungskaskade durch T-Helferzellen vom Typ 2 aktiviert und insbesondere durch die Interleukine (IL) IL-4, IL-5 und IL-13 vermittelt wird. Dupilumab ist ein rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG4-Antikörper, der an die IL-4-Rezeptor-alpha-Untereinheit (IL-4R α) bindet und den Signalweg von IL-4 und IL-13 hemmt. Dies vermindert die Differenzierung von Th0- zu Th2-Zellen, die IgE-Produktion von B-Zellen, die Aktivierung von M2-Makrophagen und die Infiltration von Eosinophilen in das Lungengewebe. Hierdurch sollen Exazerbationen verhindert und der Krankheitsprogress verlangsamt werden.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der Zusatznutzen von Dupilumab wird bewertet als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen gekennzeichnete COPD. Die genaue Fragestellung der Dossierbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.12]

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dupilumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist ^{b,c}	LABA und LAMA und ggf. ICS und Roflumilast, sofern die für die Anwendung von Roflumilast notwendigen Kriterien erfüllt sind ^{c,e,f}
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).</p> <p>b. Gemäß G-BA umfasst die Patientenpopulation auch Patientinnen und Patienten, die bereits eine Dreifachtherapie aus LAMA + LABA + ICS oder eine Zweifachtherapie aus LAMA + LABA, sofern ICS kontraindiziert ist, erhalten und die die Kriterien für die zusätzliche Anwendung von Roflumilast nicht erfüllen.</p> <p>c. Maßnahmen, die insbesondere auf das Symptom der häufigen Exazerbation einwirken, wie beispielsweise Acetylcystein-Gaben und Kochsalzlösung-Inhalationen, sind in beiden Armen der Studie durchzuführen.</p> <p>d. Roflumilast kann als eine mögliche ZVT nur bei Patientinnen und Patienten herangezogen werden, die die Kriterien der Zulassung vollständig erfüllen. Laut Fachinformation ist die Behandlung mit Roflumilast indiziert zur Dauertherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit schwerer COPD (FEV₁ nach Anwendung eines Bronchodilatators < 50 % vom Soll) und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit, begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie.</p> <p>e. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie einer COPD, wenn noch die Option einer Therapieeskalation besteht, entspricht nicht einer ZVT.</p> <p>f. Um die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu erhöhen, wird seitens des G-BA empfohlen, die Hintergrundmedikation (LABA, LAMA und ggf. ICS) mit Dosierung und Dauer während der Studie zu dokumentieren und im Dossier darzustellen.</p> <p>COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV₁: forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LAMA: lang wirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist</p>	

Die aktuelle Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) COPD (1) empfiehlt für alle Patientinnen und Patienten mit COPD eine symptomorientierte bronchodilatatorische Therapie. Bei im Vordergrund stehenden Exazerbationen sollen initial langwirksame selektive Beta-2-Agonisten (Long-acting Beta2-Agonist, LABA) oder langwirksame Muskarinantagonisten (Long-acting Muscarinic Antagonist, LAMA) angewendet werden, bei Bedarf auch in Kombination. Treten Exazerbationen trotz einer Kombinationstherapie aus LAMA plus LABA auf, können laut NVL zusätzlich inhalative Kortikosteroide (ICS) eingesetzt werden (entsprechend einer Triple-Therapie aus ICS, LABA und LAMA). Subgruppenanalysen legen nahe, dass bei Eosinophilen < 100 Zellen/ μ l ein Nutzen durch ICS unwahrscheinlich ist, während eine Eosinophilenzahl > 300 Zellen/ μ l mit einem besseren Ansprechen auf ICS assoziiert ist. Diese Empfehlungen stimmen überein mit der internationalen GOLD(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)-Leitlinie (2).

Die Gabe des Phosphodiesterase-4(PDE4)-Inhibitors Roflumilast wird von der NVL als mögliche letzte Eskalationsstufe bei wiederholten Exazerbationen eingeordnet. Entsprechend

der Zulassung (3) kommt Roflumilast nur in Frage bei einem „chronische Bronchitis“-Phänotyp und einer $FEV_1 < 50\%$ (FEV_1 : forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen) des Soll nach Anwendung eines Bronchodilatators. Die GOLD-Leitlinie spricht ebenfalls nur eine schwache Empfehlung („may be considered“) für Roflumilast als Add-on zu einer Triple-Therapie aus. Dabei sieht die GOLD-Leitlinie eine Indikation für Roflumilast am ehesten bei Patienten, die im Vorjahr stationär aufgrund einer Exazerbation behandelt werden mussten.

Eingeschlossene Studien

Die beiden zur Nutzenbewertung vorgelegten Studien **BOREAS** und **NOTUS** weisen ein sehr ähnliches Studiendesign auf. Sie werden deshalb im Folgenden gemeinsam beschrieben:

Studiendesign

- multizentrische, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) zum Vergleich von 2-wöchentlich 300 mg Dupilumab s.c. vs. Placebo s.c.

Studiendauer

- Screening bis vier Wochen, Behandlung 52 Wochen, Nachbeobachtung 12 Wochen

Einschlusskriterien

- mittelschwere bis schwere COPD, operationalisiert als
 - FEV_1/FVC (forcierte Vitalkapazität) $< 0,70$ nach Bronchodilatation
 - $30\% < FEV_1 \leq 70\%$ vom Soll nach Bronchodilatation
 - MRC Dyspnea Scale Grad ≥ 2
- hohes Exazerbationsrisiko, operationalisiert als
 - ≥ 2 mittelschwere Exazerbationen (Therapie mit systemischen Kortikosteroiden/Antibiotika) oder ≥ 1 schwere Exazerbation (stationäre Therapie) innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn
 - ≥ 1 mittelschwere oder schwere Exazerbation während einer Therapie mit LAMA, LABA und (sofern indiziert) ICS innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn
- Asthma in der Vorgeschichte ausgeschlossen
- Alter ≥ 40 bis ≤ 80 Jahre (BOREAS) bzw. ≥ 40 bis ≤ 85 Jahre (NOTUS)
- chronischer produktiver Husten während drei Monaten im Jahr vor Studienbeginn
- aktiver oder ehemaliger Raucher mit ≥ 10 Packungsjahren
- Eosinophile $\geq 300/\mu\text{l}$ im Blut beim Screening (bis zu 3-malige Messung erlaubt)

Primärer Endpunkt

- jährliche Rate mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen

Studienpopulation (randomisierte Patienten)

- BOREAS: n = 468 (Dupilumab); n = 471 (Placebo)
- NOTUS: n = 470 (Dupilumab); n = 465 (Placebo)

vom pU ausgewertete Teilpopulation (FEV₁ ≥ 50 %)

- BOREAS: n = 241 (Dupilumab); n = 431 (Placebo)
- NOTUS: n = 217 (Dupilumab); n = 236 (Placebo)

Patientencharakteristika

Der pU berücksichtigt für die Nutzenbewertung nur diejenigen Studienteilnehmer, die aufgrund einer FEV₁ ≥ 50 % nicht für eine Eskalation mit Roflumilast in Frage kommen. Diese Teilpopulation umfasst etwa die Hälfte der randomisierten Patienten.

In beiden Studien sind – auch in den vorgelegten Teilpopulationen – die Patientencharakteristika zwischen den Armen weitgehend ausgeglichen (Tabelle 2). In die Studien BOREAS und NOTUS wurden etwas mehr Männer als Frauen eingeschlossen. Die untersuchten Patienten waren im Mittel etwa 65 Jahre alt und litten seit durchschnittlich neun Jahren an einer COPD. Innerhalb des Jahres vor Studienbeginn waren im Mittel zwei Exazerbationen aufgetreten. Überwiegend erforderten die Exazerbationen keine stationäre Therapie. Lediglich jeder vierte Patient hatte mindestens eine schwere Exazerbation mit notwendiger Hospitalisierung im Jahr vor Studien-einschluss erlitten. Laut Dossier Modul 4 des pU wurde etwa ein Viertel der Patienten in „westlichen Ländern“ rekrutiert und behandelt. Der Anteil deutscher bzw. europäischer Patienten wird vom pU nicht angegeben.

Tabelle 2: Patientencharakteristika in den für die Nutzenbewertung vorgelegten Teilpopulationen der Studien BOREAS und NOTUS

	BOREAS		NOTUS	
	Dupilumab	Placebo	Dupilumab	Placebo
Alter (MW)	65 Jahre	65 Jahre	64 Jahre	64 Jahre
männliches Geschlecht	63 %	66 %	62 %	70 %
Erkrankungsdauer (MW)	9 Jahre	9 Jahre	9 Jahre	9 Jahre
aktiver Raucher	28 %	31 %	32 %	31 %
FEV ₁ /FVC Post-BD	0,6	0,5	0,6	0,6

FEV₁: forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; FVC: forcierte Vitalkapazität; Post-BD: nach der Bronchodilatation

Begleittherapie

Zu Studienbeginn erhielten nahezu alle Patienten eine Triple-Therapie aus LAMA, LABA und ICS. Die Angaben des pU zur ICS-Dosis (Hochdosis ja/nein) entsprechen den wirkstoffspezifischen Schwellenwerten der Global-Initiative-for-Asthma(GINA)-Leitlinie von 2014 (4). Basierend auf dieser Einteilung erfolgte bei 23–28 % der Patienten zu Studienbeginn eine hochdosierte ICS-Therapie (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Medikamentöse Langzeittherapie in den für die Nutzenbewertung vorgelegten Teilpopulationen der Studien BOREAS und NOTUS

	BOREAS		NOTUS	
	Dupilumab	Placebo	Dupilumab	Placebo
LAMA+LABA	100 %	100 %	100 %	100 %
LAMA+LABA+ICS	98 %	97 %	99 %	98 %
hohe Dosis ICS	28 %	23 %	28 %	28 %
ICS-Dosis (in Fluticasonpropionat-Äquivalenten), Median	500 µg	500 µg	500 µg	500 µg
LAMA+LABA	100 %	100 %	100 %	100 %

ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-2-Agonist; LAMA: lang-wirksamer Muskarinantagonist

Eignung der Studien zur Nutzenbewertung

Aus Sicht des IQWiG sind die vorgelegten Studien ungeeignet für die Nutzenbewertung, da die Dosierung und Dauer der Hintergrundmedikation nicht nachvollziehbar dokumentiert sind. Die AkdÄ stimmt mit dem IQWiG überein, dass die durch den G-BA geforderte Dokumentation in den vorliegenden Unterlagen durch den pU nicht erbracht wurde. Zudem macht der pU keine Angaben zu nicht-medikamentösen Therapieansätzen. Diese umfassen laut NVL und GOLD-Leitlinie unter anderem Patientenschulungen, Trainingstherapien, Atemphysiotherapie und psychosoziale Interventionen.

Aus Sicht der AkdÄ entspricht eine Triple-Therapie bei der vorliegenden Patientengruppe grundsätzlich einer leitliniengerechten Hintergrundbehandlung, auch wenn die jeweiligen Wirkstoffe nicht in der zugelassenen Höchstdosis verordnet werden. Allerdings sollte laut Studienprotokoll nach einer Exazerbation das initiale Erhaltungstherapie-Regime möglichst unverändert fortgeführt werden. Dies widerspricht dem leitliniengerechten Vorgehen, bei unzureichender Symptomkontrolle die bestehende Therapie zu überprüfen und zu optimieren (siehe „Management cycle“, Figure 3.8 (2): Review-Assess-Adjust).

In den Studien NOTUS und BOREAS war eine Dosisanpassung der Erhaltungstherapie nur nach einer schweren oder zwei mittelschweren Exazerbationen erlaubt. Der pU macht keine Angaben zu Dosisanpassungen in der Teilpopulation der Patienten mit $FEV_1 \geq 50 \%$. In der

Gesamtpopulation erfolgte lediglich in zehn (BOREAS) bzw. vier (NOTUS) Fällen eine Dosisanpassung. Es ist anzunehmen, dass die Dosisanpassung nach einer Exazerbation überwiegend in einer *Eskalation der Dosis* bestand. Aus Sicht der AkdÄ wäre eine transparente Dokumentation der Gründe für bzw. gegen eine Dosisescalation wünschenswert gewesen. Grundsätzlich erscheint jedoch die geringe Häufigkeit von Dosissteigerungen mit einer leitliniengerechten Therapie der COPD vereinbar.

Dosisescalationen spielen in der Therapie der COPD nur eine untergeordnete Rolle. Es gibt lediglich spärliche Evidenz zum Vergleich verschiedener LAMA-, LABA- oder ICS-Dosierungen. Laut GOLD-Leitlinie verläuft die Dosis-Wirkungskurve (FEV₁-Veränderung) bei allen Bronchodilatoren flach und es fehlen Belege, dass eine Dosiserhöhung außerhalb von akuten Exazerbationen von klinischem Nutzen für den Patienten ist. Bezüglich verschiedener ICS-Dosierungen liegt nach unserem Kenntnisstand nur eine einzelne RCT vor. In der vierarmigen RCT ETHOS (5) erhielten zwei der Gruppen unterschiedlich hochdosierte ICS (320 µg vs. 160 µg Budesonid) im Rahmen einer Triple-Therapie, die beiden anderen Gruppen eine duale Therapie aus LABA plus LAMA oder LABA plus ICS. Die Studie war nicht dafür ausgelegt, einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Triple-Therapien festzustellen. Der unadjustierte Vergleich zeigte über den Behandlungszeitraum von 52 Wochen eine nahezu identische Rate an mittelschweren oder schweren Exazerbationen (1,08 vs. 1,07, Rate Ratio 1,00; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,91–1,10). Todesfälle waren unter der höheren ICS-Dosis numerisch etwas seltener (1,3 % vs. 1,8 %), der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (Hazard Ratio 0,69; 95 % CI 0,42–1,13).

Zusammenfassend begründet die vorliegende Evidenz nach Einschätzung der AkdÄ keinen Vorteil einer höheren LAMA-, LABA- oder ICS-Dosierung. Konsistent hierzu empfehlen sowohl die aktuelle NVL als auch die GOLD-Leitlinie bei unzureichender Symptomkontrolle keine Dosisescalation der vorbestehenden LAMA-, LABA- oder ICS-Therapie. Allerdings schloss das Studienprotokoll von NOTUS und BOREAS auch *Deeskalationen* der Hintergrundtherapie weitgehend aus. Sowohl NVL als auch GOLD-Leitlinie sprechen eine starke Empfehlung dafür aus, ICS abzusetzen, wenn unter ihnen eine Pneumonie aufgetreten ist. Zudem sollte bei einer Hochdosis-ICS-Therapie regelmäßig geprüft werden, ob eine schrittweise Dosisreduktion sinnvoll ist, da unerwünschte Wirkungen der ICS-Therapie häufiger unter einer Hochdosis-Therapie auftreten.

In beiden Leitlinien wird bei unzureichendem Ansprechen empfohlen, die Inhalationstechnik und Adhärenz des Patienten zu überprüfen und gegebenenfalls den Patienten erneut bezüglich der korrekten Inhalationstechnik zu schulen. Als Konsequenz der Überprüfung kann auch ein *Wechsel des Inhalationssystems* sinnvoll sein, beispielsweise weil ein Patient nicht (mehr) einen ausreichend starken Atemfluss für einen Pulverinhalator aufbringen kann. Laut Studienprotokoll sollte nach einer Exazerbation das initiale Erhaltungstherapie-Regime möglichst unverändert fortgeführt werden. In Tabelle 10 der IQWiG-Dossierbewertung werden lediglich Anpassungen der medikamentösen Therapie hinsichtlich der Anzahl und der Dosis erfasst. Es ist aus Sicht der AkdÄ unklar, ob in den Studien NOTUS und BOREAS leitliniengerecht die Inhalationstechnik durch Auswahl eines individuell geeigneten Systems optimiert wurde.

Entsprechend der Zulassung von Dupilumab umfasst die Zielpopulation in der Versorgung Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen gekennzeichnete, trotz Triple-Therapie unzureichend kontrollierter COPD unabhängig von ihrer Lungenfunktion. Die für die Nutzenbewertung vorgelegten Studiendaten schließen nur Patienten mit einer $FEV_1 \geq 50\%$ ein. Subgruppenanalysen aus den Studien NOTUS und BOREAS zeigen keine Effektmodifikation für das Merkmal $FEV_1 < 50\%$ vs. $\geq 50\%$ (6, 7). Allerdings war Roflumilast als Add-on-Therapie in den Studien NOTUS und BOREAS ausgeschlossen. In der NVL und GOLD-Leitlinie erhält die Eskalation mit Roflumilast lediglich eine schwache Empfehlung („may be considered“), da nur indirekte Evidenz vorliegt (keine RCT zu Roflumilast als Add-on zu einer Triple-Therapie) und unerwünschte Wirkungen unter Roflumilast häufig auftreten. Dennoch hätte Roflumilast für Patienten mit $FEV_1 < 50\%$ grundsätzlich eine mögliche Add-on-Therapie dargestellt, so dass aus Sicht der AkdÄ unklar bleibt, inwieweit die hier dargestellten Studienergebnisse auf Patienten mit $FEV_1 < 50\%$ übertragen werden können.

Insgesamt sind nach Einschätzung der AkdÄ die Studien NOTUS und BOREAS hinreichend geeignet, um für die Nutzenbewertung herangezogen zu werden. Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten lässt sich aus Sicht der AkdÄ maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableiten.

Endpunkte

Primärer Endpunkt der vorgelegten Studien war die annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen. Diese Rate war sowohl in der Gesamtgruppe der randomisierten Patienten (8, 9) als auch in den für die Nutzenbewertung vorgelegten Teilpopulationen signifikant geringer unter Dupilumab als unter Placebo (siehe Tabelle 4). Die Number needed to treat (NNT) für die Verhinderung mindestens einer mittelschweren oder schweren Exazerbation betrug bei einer Behandlungsdauer von einem Jahr 15.

Es ist unklar, warum sich kein Behandlungsunterschied zwischen Dupilumab und Placebo zeigte, wenn Exazerbationen mittels EXACT-Fragebogen erfasst wurden (Anzahl der Patienten mit Exazerbation: 36 % unter Dupilumab vs. 38 % unter Placebo). Durch den pU wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als gering eingeschätzt. Es besteht insbesondere eine Diskrepanz im Dupilumab-Arm zwischen der Häufigkeit selbstberichteter Symptomverschlechterung mittels EXACT (36 %) und der studienärztlichen Einschätzung als „mittelschwere oder schwere Exazerbation“ (31 %). Die Interpretation dieser Ergebnisse ist dadurch erschwert, dass der pU keine genauen Kriterien einer „Exazerbation“ angibt, sondern lediglich „mittelschwer“ von „schwer“ durch die Art der notwendigen Therapie unterscheidet.

Schwere Exazerbationen waren in den Studien NOTUS und BOREAS selten. In den gepoolten Daten der für die Nutzenbewertung herangezogenen Teilpopulationen ereigneten sich neun (Dupilumab) vs. 21 (Placebo) schwere Exazerbationen, entsprechend einer annualisierten Rate von 0,03 (Dupilumab) vs. 0,07 (Placebo). Die statistische Analyse ergab einen knapp signifikanten Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo ($p = 0,0464$). Laut statistischem Analyseplan war die Rate schwerer Exazerbationen nicht für multiples Testen adjustiert. Bei breitem Konfidenzintervall (95 % CI 0,20–0,99) erscheint das Ergebnis deshalb wenig

belastbar. Zudem bestand in der Gesamtpopulation von NOTUS und BOREAS auf Ebene der Einzelstudien kein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Dupilumab und Placebo (6, 7) (aggregierte Daten liegen nicht vor). Zusammenfassend ist die Aussagesicherheit der Subgruppenanalyse zu schweren Exazerbationen aus Sicht der AkdÄ eingeschränkt

- Aufzählung 1
 - Aufzählung 2

[IQWiG Dossierbewertung, S. I.x; Dossier pU, Modul xx, S. x, Tab. x, Abb. x]

Tabelle x: Titel

		Dupilumab	Placebo
BOREAS	Patienten mit Exazerbation	33 % (80/241)	39 % (91/231)
	Jährliche Rate*	0,54	0,78
	Ratenverhältnis (95 % CI) p-Wert	0,69 (0,51–0,93) 0,0144	
NOTUS	Patienten mit Exazerbation	28 % (61/217)	36 % (84/236)
	jährliche Rate*	0,82	1,35
	Ratenverhältnis (95 % CI) p-Wert	0,61 (0,43–0,85) 0,0041	
gepoolt	Patienten mit Exazerbation	31 % (141/458)	38 % (175/467)
	jährliche Rate*	0,58	0,89
	Ratenverhältnis (95 % CI) p-Wert	0,66 (0,53–0,82) 0,0002	

*Abgeleitet aus einem negativen binomialen Regressionsmodell mit der Gesamtzahl der Ereignisse während des geplanten 52-wöchigen Behandlungszeitraums als abhängige Variable (Kovariaten siehe Dossier Modul 4, Tabelle 4-29)
CI: Konfidenzintervall

Sicherheit

Die vorliegenden Studien zu Dupilumab zeigen eine insgesamt gute Verträglichkeit bei Patienten mit COPD. Die Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse (UE) und die Anzahl schwerwiegender UE (SUE) unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Studienarmen. Auch unter Nicht-Berücksichtigung der erkrankungsspezifischen Ereignisse „COPD“ und „chronische Bronchitis“ bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Dupilumab und Placebo. Infektionen und parasitäre Erkrankungen waren unter Dupilumab nicht gehäuft. Die Patientenzahl und Studiendauer von NOTUS und BO-REAS ermöglichen keine sichere Beurteilung seltener oder spät auftretender SUE.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da der pU keine geeigneten Daten vorlegen kann, insbesondere nicht bezüglich der Dosierung der Hintergrundtherapie im Studienverlauf. Nach Einschätzung der AkdÄ ist insgesamt von einer hinreichend leitliniengerechten Therapie der COPD in den Studien NOTUS und BOREAS auszugehen. Es ist jedoch unsicher, inwiefern nach Exazerbationen die vorbestehende Therapie – insbesondere hinsichtlich eines Wechsels des Inhalationssystems – optimiert wurde. Aufgrund des Studienprotokolls ist anzunehmen, dass keine individuelle Deeskalation der Therapie erfolgte. Außerdem verbleiben Unsicherheiten, ob die vorgelegten Ergebnisse auf Patienten mit $FEV_1 < 50\%$ übertragbar sind, für die Roflumilast als Add-on-Therapie zur Verfügung gestanden hätte.

Dupilumab reduzierte bei Patienten, die trotz einer Triple-Therapie an mittelschweren oder schweren Exazerbationen litten, die Rate weiterer Exazerbationen um absolut 7 % in 52 Wochen. Aus Sicht der AkdÄ ist eine Reduktion schwerer Exazerbationen durch die vorliegende Subgruppenanalyse nicht sicher belegt. Das Ausmaß der Verringerung mittelschwerer Exazerbationen erscheint klinisch relevant. Allerdings spiegelt sich dieser Behandlungsunterschied nicht in der Rate der mittels EXACT-Fragebogen erfassten Exazerbationen. Die langfristige Sicherheit von Dupilumab bei Patienten mit COPD lässt sich auf Basis der vorliegenden Studiendaten nicht abschätzen.

Zusammenfassend sieht die AkdÄ einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Dupilumab als Add-on-Therapie bei selektierten Patienten mit COPD, die mindestens eine mittelschwere oder schwere Exazerbation unter Triple-Therapie (bzw. LA-MA/LABA-Therapie bei Kontraindikationen gegenüber ICS) in den vergangenen zwölf Monaten erlitten haben und bei denen eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen nachgewiesen ist. Aus Sicht der AkdÄ sollten Kriterien zur Feststellung einer erhöhten Eosinophilenzahl festgelegt werden, die unter anderem die Anzahl der Messungen und den zeitlichen Abstand der Messung zu einer Exazerbation definieren. Angesichts der methodischen Mängel der vorgelegten Studien und des nur moderaten klinischen Effektes sollte während einer Behandlung mit Dupilumab eine regelmäßige Re-Evaluation des individuellen Ansprechens und der Verträglichkeit erfolgen, um eine unnötige Übertherapie zu vermeiden. Hierzu sollten standardisierte Kriterien und Zeitintervalle festgelegt werden.

Fazit

Die AkdÄ sieht einen **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von Dupilumab bei Erwachsenen mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, einem LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist. Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten spricht sich die AkdÄ für eine Befristung des Beschlusses, eine weitere wissenschaftliche Begleitung des klinischen Einsatzes und eine erneute Bewertung in zwei Jahren aus.

Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie COPD – Teilpublikation der Langfassung; 2. Auflage, Version 1, AWMF-Register-Nr. nvl-003; 25.6.2021. Verfüg-bar unter: <https://www.leitlinien.de/themen/copd/pdf/copd-2aufl-vers1.pdf>.
2. Global initiative for chronic obstructive lung disease - global strategy for diagnosis, mangement, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2024/01/GOLD-2024_v1.2-11Jan24_WMV-1.pdf (letzter Zugriff: 13. November 2024); 2024.
3. AstraZeneca GmbH. Fachinformation „Daxas® 250 Mikrogramm Tabletten“; November 2023.
4. Global initiative for asthma - global strategy for asthma management and prevention: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/04/GINA-Main-Report-2014-WMSA.pdf> (letzter Zugriff: 13. November 2024); 2014.
5. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. N Engl J Med 2020; 383(1):35–48. doi: 10.1056/NEJMoa1916046.
6. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA et al. Dupilumab for COPD with blood eosinophil evidence of type 2 inflammation (Supplement). N Engl J Med 2024; 390(24):2274–83. doi: 10.1056/NEJMoa2401304.
7. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eo-sinophil Counts (Supplement). N Engl J Med 2023; 389(3):205–14. doi: 10.1056/NEJMoa2303951.
8. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA et al. Dupilumab for COPD with blood eosinophil evidence of type 2 inflammation. N Engl J Med 2024; 390(24):2274–83. doi: 10.1056/NEJMoa2401304.
9. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eo-sinophil Counts. N Engl J Med 2023; 389(3):205–14. doi: 10.1056/NEJMoa2303951.