



(20819) DUPIXENT, Sanofi-Aventis (Suisse) SA

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. August 2021

1 Zulassung Swissmedic

DUPIXENT wurde von Swissmedic per 5. April 2019 mit folgender Indikation zugelassen:

„DUPIXENT wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, wenn eine Therapie mit verschreibungspflichtigen topischen Medikamenten keine angemessene Krankheitskontrolle ermöglicht oder nicht empfohlen wird.

DUPIXENT kann mit oder ohne topische Kortikosteroide verwendet werden.

Asthma:

DUPIXENT ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, das folgenden Kriterien entspricht:

- **Anzahl der Eosinophilen im Blut $\geq 0,15$ g/Liter (≥ 150 Zellen/ μ l), unzureichende Asthma-Kontrolle und mindestens eine schwere Exazerbation in den letzten 12 Monaten trotz begleitender Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden und lang wirksamen Bronchodilatoren;**
- **oder erforderliche Dauerbehandlung mit systemischen Kortikosteroiden.**

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Dupilumab ist ein rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG4-Antikörper, der die Signalwege von Interleukin 4 (IL-4) und Interleukin 13 (IL-13) hemmt. Dupilumab hemmt den IL-4-Signalweg über den Typ-I-Rezeptor (IL-4R α / γ c) und die Signalwege von IL-4 und IL-13 über den Typ-II-Rezeptor (IL-4R α /IL-13R α). In klinischen Studien war die Behandlung mit Dupilumab mit einer Senkung der Konzentration von Biomarker der Immunität Typ 2 wie thymusaktivitätsregulierten Chemokinen (TARC/CCL17), dem Gesamt-IgE im Serum sowie dem allergenspezifischen IgE im Serum gegenüber den Ausgangswerten assoziiert. Unter der Behandlung mit DUPIXENT wurde eine Abnahme der Laktatdehydrogenase (LDH) beobachtet. Während der Behandlung kommt es durch die Präsenz von Dupilumab zu einem Anstieg des IgG4 Spiegels. Zur Behandlung von ungenügend kontrolliertem und schweren Asthma (GINA Stufe 5), mit einer Typ 2 Inflammations-Komponente sind gemäss den GINA Guidelines¹ folgende Biologika eine Therapieoption: Anti-IL5 (CINQAERO, NUCALA) / Anti-IL5R (FA-SENRA), Anti-IL4R oder Anti-IgE (XOLAIR).

Studie 1 – QUEST

Castro et al., Dupilumab Efficacy and Safety in Moderateto-Severe Uncontrolled Asthma, N

¹ GINA – Difficult-to-treat & severe Asthma in adolescent and adult patients, Diagnosis and Management, V2.0 April 2019

Design

Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppen, Phase III Studie an 1902 Patienten über 52 Wochen

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

- Alter \geq 12 Jahre
- persistentes Asthma seit \geq 12 Monaten (gem. GINA-Guidelines)
- aktuelle Therapie unter hoch dosiertem ICS + 2 zusätzliche Controller (z.B. LAMA, LABA) seit mind. 3 Monaten und stabiler Dosis seit mind. 1 Monat
- FEV1 vor Bronchodilatator von \leq 80% bei Erwachsenen oder \leq 90% in den 12 – 17-jährigen Patienten
- FEV1-Reversibilität von mind. 12% und 200 ml
- Asthma Control Questionnaire (ACQ-5)² Score von \geq 1.5
- mindestens eine Exazerbation des Asthmas im vergangenen Jahr, welche zur Hospitalisierung, notfallmässige Behandlung oder Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden für mindestens 3 Tagen geführt hat.

Ausschlusskriterien

- Körpergewicht $<$ 30 kg
- schwere Exazerbation mit Hospitalisierung, notfallmässige Behandlung oder Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden innerhalb 1 Monat vor dem Screening
- Raucher und/oder $>$ 10 Pack-Years

Bemerkung Studien-Autoren: Die Patienten wurden unabhängig von der Eosinophilen-Zellzahl oder biologischen Typ 2 Inflammations-Marker rekrutiert.

Intervention

Die Patienten wurden 2:2:1:1 wie folgt randomisiert, um über 52-Wochen folgende Add-on Therapie zu erhalten:

- 200 mg s.c. Dupilumab alle 2 Wochen (Startdosis: 400 mg)
- 300 mg s.c. Dupilumab alle 2 Wochen (Startdosis: 600 mg)
- 1.14 ml Placebo (Placebo zu 200 mg Dupilumab)
- 2.00 ml Placebo (Placebo zu 300 mg Dupilumab)

Asthmakontrollmedikamente wurden mit einer stabilen Dosis fortgesetzt. Die Verwendung von LABA, LAMA, LTRA und Methylxanthinen waren erlaubt. Ebenfalls durften die Patienten SABA als Bedarfstherapie einsetzen.

Primäre Endpunkte

Die Co-primären Endpunkte waren:

- jährliche Rate an schweren Exazerbationen (Nr. / PY) während 52 Wochen
- FEV1: Absolute Änderung bezüglich Ausgangswert vor Bronchodilatator-Benutzung in Woche 12

Zusätzlich zur Gesamtpopulation wurden ebenfalls den Effekt der Behandlung auf Patienten-Subgruppen bzgl. Eosinophile im Blut sowie FeNO-Werte untersucht.

Dupilumab 200 mg und 300 mg s.c. alle 2 Wochen senkte signifikant die jährliche Exazerbationsrate und erhöhte signifikant den FEV1 nach 12 Wochen. Das relative Risiko für schwere Exazerbationen gegenüber Placebo betrug unter Dupilumab 200 mg 0.523 (0.413 – 0.662; $p < 0.001$) und unter Dupilumab 300 mg 0.540 (0.430 – 0.680; $p < 0.001$). Die Differenz im FEV1 in der Woche 12 (LS mean)

² ACQ: Ein Fragebogen zur Beurteilung der Asthma-Kontrolle, mit einer Skala von 0 (no impairment) zu 6 (maximal impairment). Der minimal clinically important difference (MCID) beträgt 0.5

gegenüber Placebo betrug unter Dupilumab 200 mg 0.14 L (0.09 – 0.19; $p < 0.001$) und unter Dupilumab 200 mg 0.13 L (0.08 – 0.18; $p < 0.001$). In der Subgruppen-Analyse senkt Dupilumab signifikant die jährliche Exazerbationsrate und erhöht signifikant den FEV1 in Patienten mit > 300 Eosinophile/ μl . In Patienten mit weniger als 300 Eosinophile/ μl war Dupilumab dem Placebo nicht signifikant überlegen. Bezüglich FeNO war der Effekt von Dupilumab grösser mit zunehmenden FeNO-Wert.

Sekundäre Endpunkte

Relevanter sekundärer Endpunkt:

- FEV1: Prozentuale Änderung bezüglich Ausgangswert

Die prozentuale Änderung des FEV1 war unter Dupilumab 300 mg alle 2 Wochen signifikant höher verglichen mit Placebo. Der Unterschied unter Dupilumab 200 mg war nicht signifikant. Die Differenz gegenüber Placebo in der Prozentualen Änderung im FEV1 bezüglich Ausgangswert (LS mean) betrug für Dupilumab 200 mg 9.23% (5.54 – 12.92; $p = \text{N/A}$) und für Dupilumab 300 mg 9.41% (5.74 – 13.07; $p < 0.001$).

Sicherheitsrelevant Aspekte

Die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen war in den Dupilumab-Gruppen (kombiniert: 81.0%) und in den Placebogruppen (kombiniert: 83.1%). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 104 Patienten (8.2%) der Dupilumab-Gruppen und in 53 Patienten (8.4%) der Placebogruppe auf. In 52 Patienten (4.1%) in den Dupilumab-Gruppen und in 4 Patienten (0.6%) in den Placebogruppen trat eine Eosinophilie auf. Die Rate persistierender Anti-Arzneimittel-Antikörperreaktionen betrug 4.2% mit niedrig dosiertem Dupilumab und 2.1 % mit höher dosiertem Dupilumab, im Vergleich mit 1.1% in den kombinierten Placebo-Gruppen. Während der 52-wöchigen Interventionsperiode gab es keine bedeutenden Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich Konjunktivitis (Dupilumab 2.3% vs. Placebo 3.3%).

Studie 2

Rabe et al., Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma, N Engl J Med 2018;378:2475-85. DOI: 10.1056/NEJMoa1804093, June 28, 2018

Design

Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III Studie für 24 Wochen

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

- Alter ≥ 12 Jahre
- Asthma seit ≥ 1 Jahr (gem. GINA-Guidelines)
- regelmässige Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden in den letzten 6 Monaten (5 – 35 mg/d Prednison (äquivalent))
- während den 4 Wochen bevor Screening: Behandlung mit hochdosiertem ICS in Kombination mit bis zu 2 Controller (z.B. LABA, LTRA)
- FEV1 vor Bronchodilatator von $\leq 80\%$ bei Erwachsenen oder $\leq 90\%$ in den 12 – 17-jährigen Patienten
- FEV1-Reversibilität von mind. 12% und 200 ml

Ausschlusskriterien

- Körpergewicht < 30 kg
- schwere Exazerbation mit Hospitalisierung innerhalb 1 Monat bevor Screening
- Raucher und/oder > 10 Pack-Years

Intervention

Die Patienten wurden 1:1 randomisiert

- Dupilumab 300 mg s.c. alle 2 Wochen (Initialdosis 600 mg) als Add-on zu systemischen Kortikosteroid
- Placebo als Add-on zu systemischen Kortikosteroid

Alle Patienten erhielten eine fixe Dosis an systemischen (orale) Kortikosteroiden. Diese Dosis wurde während 3 – 10 Wochen vor der Studie optimiert. Während der 24-wöchigen Interventionsperiode erhielten die Patienten für die ersten 4 Wochen die angepasste Dosis Kortikosteroide. In den Wochen 4 – 20 wurde die Dosis Kortikosteroide reduziert (Reduktion alle 4 Wochen). In den letzten 4 Wochen wurde die etablierte Kortikosteroid-Dosis von Woche 20 weitergeführt (Maintenance). Die angepasste orale Kortikosteroid-Dosis wurde definiert als die niedrigste Dosis, die ein Patient erhalten konnte ohne einen Anstieg von 0.5 oder mehr im 5-Punkte-Fragebogen zur Asthmakontrolle (ACQ-5) zu haben.

Primäre Endpunkte

Der primäre Endpunkt war der Prozentsatz der Reduktion der Kortikosteroid-Dosis vom Ausgangswert bis Woche 24 bei Erhalt der Asthma-Kontrolle. Der Erhalt der Asthma-Kontrolle war definiert als kein Auftreten eines klinisch signifikanten Ereignisses in der Maintenance-Phase der Studie (Woche 20 – 24). Für Patienten mit Exazerbationen, wurde die Kortikosteroid-Dosis berücksichtigt, welche einen Schritt höher war als die Dosis zum Zeitpunkt der Exazerbation.

Patienten mit Dupilumab hatten eine signifikant grössere prozentuale Reduktion in der Kortikosteroid-Dosis nach 24 Wochen als Patienten mit Placebo. Die Reduktion betrug unter Placebo -41.9% und unter Dupilumab 300 mg -70.1%, die Differenz (LS mean) zum Placebo betrug -28.2% (-40.7 – -15.8; $p < 0.001$). Der Effekt war grösser in Patienten mit höheren Eosinophilen-Zahlen.

Sekundäre Endpunkte

Relevante sekundäre Endpunkte waren:

- Anteil an Patienten mit einer Reduktion von mind. 50% in der Kortikosteroid-Dosis
- Anteil an Patienten mit weniger als 5 mg/d Kortikosteroid
- Anteil an Patienten ohne Kortikosteroide

Patienten der Dupilumab-Gruppe verwendeten nach 24 Wochen signifikant weniger Kortikosteroide, als Patienten der Placebo-Gruppe: Anteil an Patienten mit einer 50% Reduktion der Kortikosteroid-Dosis (OR vs. Placebo: 3.98 (2.06 – 7.67; $p < 0.001$)) und Anteil an Patienten mit 5 mg/d (OR vs. Placebo: 4.48 (2.39 – 8.39; $p < 0.001$)) oder 0 mg/d (OR vs. Placebo: 2.74 (1.47 – 5.10; $p = 0.002$)) war grösser.

Sicherheitsrelevant Aspekte

Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse war in beiden Gruppen vergleichbar (Dupilumab 62% vs. Placebo 64%). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei neun Patienten (9%) in der Dupilumab-Gruppe und in sechs (6%) in der Placebo-Gruppe beobachtet. Anti-Arzneimittel-Antikörper wurden bei fünf Patienten in jeder Gruppe beobachtet (5% der Patienten in der Dupilumab-Gruppe und 5% der in der Placebo-Gruppe) und hatte keinen sinnvollen Effekt zur Wirksamkeit oder Sicherheit.

Sicherheit / Verträglichkeit

Studie 1 – QUEST: Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse war in beiden Gruppen vergleichbar. Eosinophilie trat in Patienten unter Dupilumab häufiger auf als unter Placebo.

Studie 2 – VENTURE: Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse war in beiden Gruppen vergleichbar.

Medizinische Leitlinien

Diagnosis and Management of Asthma – The Swiss Guidelines³

Die Empfehlungen zur Behandlung von Stufe 5 Asthma sind folgende: „*Step 5: Higher-Level Care and/or Add-On Treatment In patients with persistent symptoms or exacerbations despite step 4 treatment, the following therapeutic options that may be considered include: add-on **omalizumab** (anti-IgE treatment) for patients with moderate to severe allergic asthma (evidence A) [81], add-on soft mist **tiotropium** (5 µg/day) in patients aged ≥12 years with a history of exacerbations (evidence B) [80], add-on anti-IL-5 treatment such as **mepolizumab** for patients aged ≥12 years with severe eosinophilic asthma (evidence B) [82, 83], add-on **low-dose OCS** (evidence D) [61] and, in highly selected patients, bronchial thermoplasty (BT; evidence B) [61]. For patients with overlap eosinophilic and allergic*

³ Rothe et al., Diagnosis and Management of Asthma – The Swiss Guidelines, Respiration 2018;95:364–380, DOI: 10.1159/000486797, Published online: April 3, 2018

asthma, the best therapeutic option (**omalizumab or anti-IL-5/anti-IL-5R**) is currently unknown.“ Die Schweizer Guideline erwähnt in der Behandlung von Stufe 5 Asthma noch kein Dupilumab. Die Guideline wurde im April 2018 publiziert.

Management of Severe Asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society Guideline⁴

Summary of the evidence „[...] Dupilumab therapy resulted in greater proportion of participants with OCS-dependent severe asthma experiencing > 50% reduction in OCS dose ([...]), reduction in OCS dose to < 5mg/d ([...]) and discontinuation of maintenance OCS ([...]). Improvements in FEV1, ACQ-5 and AQLQ were statistically significant but did not reach MCID. The effect size for all above outcomes was larger in patients with blood eosinophil counts > 300 cells/mm³ when compared with eosinophils <300 cells/mm³. [...] A post-hoc biomarker interaction analysis found the greatest treatment response in patients with FeNO > 25 ppb and blood eosinophils > 150 cells/mm³.

Benefits

Dupilumab, as add-on therapy in patients with asthma that is uncontrolled on medium-high dose ICS + LABA, may reduce exacerbations and improve asthma symptoms and lung function. The efficacy is greater in patients with type 2 biomarkers (blood eosinophils > 150 cells/mm³ or FeNO > 25 ppb) Dupilumab may reduce OCS dose in patients with severe CS-dependent asthma.

Harms

The risk of dupilumab therapy appears to be small with injection site reaction as the most common treatment related adverse effect. [...]

UpToDate - Treatment of severe asthma in adolescents and adults, Wenzel et al., Literature review current through: Aug 2020. | This topic last updated: Jul 06, 2020

SUMMARY AND RECOMMENDATIONS

„[...] For patients with severe asthma, frequent exacerbations despite guideline-based therapy, and **an eosinophilic phenotype**, we suggest add-on therapy with one of the anti-interleukin (IL)-5 antibodies, mepolizumab or reslizumab, the anti-IL-5 receptor antibody benralizumab, or the anti-IL4 subunit alpha antibody **dupilumab** (table 9) (Grade 2B). (See 'Anti-IL-5 therapy' above.)“

GINA Leitline 2020⁵

Gemäss der GINA 2020 Leitline kann eine Behandlung mit Dupilumab ab erreichen folgender Kriterien in Betracht gezogen werden.

„Eligibility criteria: these vary between payers, but usually include:

- More than a specified number of severe exacerbations in the last year, and
- Type 2 biomarkers above a specified level (e.g. blood eosinophils $\geq 300/\mu\text{l}$ or FeNO ≥ 25 ppb); OR
- Requirement for maintenance OCS,

Potentielle Indikatoren für eine gute Antwort auf Dupilumab sind gem. der Leitline folgende:

„Potential predictors of good asthma response

- Higher blood eosinophils (strongly predictive)
- Higher FeNO,

GINA – Difficult-to-Treat & Severe Asthma⁶

Die GINA Leitline zu schwerem Asthma und „difficult-to-treat“ Asthma empfiehlt folgende Vorgehensweise, um das korrekte Biologika als add-on in „Type 2“ Asthma zu wählen:

Tabelle 1: Severe Asthma decision tree, s. 10, GINA – Difficult-to-Treat & Severe Asthma (Pocket Guide) (adaptiert)

⁴ Holguin et al., Management of Severe Asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society Guideline, European Respiratory Society/American Thoracic Society Guideline. Eur Respir J 2019; in press (<https://doi.org/10.1183/13993003.00588-2019>)

⁵ Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020.

⁶ GINA, Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients, Diagnosis and Management, A GINA Pocket Guide for Health Professionals, V2.0 April 2019

Kriterien für die Wahl des Biologika	Faktoren, welche ein Ansprechen positiv beeinflussen
Anti-IgE Antikörper (Omalizumab)	
<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilisierung bei Prick-Tests oder spezifisches IgE • Total Serum IgE (Körpergewicht innerhalb Dosierungsspannweite) • Exazerbationen im letzten Jahr 	<ul style="list-style-type: none"> • Eosinophile $\geq 260/\mu\text{l}$ ++ • FeNO ≥ 20 ppb + • Symptome durch Allergene + • Asthma bereits im Kindesalter +
Anti IL-5/5R Antikörper (Benralizumab, Mepolizumab, Reslizumab)	
<ul style="list-style-type: none"> • Exazerbationen im letzten Jahr • Eosinophile $\geq 300/\mu\text{l}$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Höhere Eosinophilen Zahl +++ • Mehr Exazerbationen +++ • Asthma erst als Erwachsener ++ • Nasenpolypen ++
Anti-IL4R (Dupilumab)	
<ul style="list-style-type: none"> • Exazerbationen im letzten Jahr • Eosinophile $\geq 150/\mu\text{l}$ oder FeNO ≥ 25 ppb • Erhaltungstherapie mit oralen Kortikosteroiden 	<ul style="list-style-type: none"> • Höhere Eosinophilen Zahl +++ • Höhere FeNO-Werte +++

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Es wurden keine aktiv-kontrollierten Studien durchgeführt. Die Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln, insbesondere Biologika, kann nicht direkt beurteilt werden. Von Agache et al.⁷ liegt ein systematisches Review vor über die Wirksamkeit und Sicherheit von Benralizumab (FASENRA), Dupilumab (DUPIXENT) und Omalizumab (XOLAIR) in schwerem, allergischem Asthma. Es wurden 22 Publikationen (darunter auch Studie 1, QUEST) berücksichtigt. Die Autoren kommen zu folgenden Schlussfolgerungen:

*„All three biologicals reduced with high certainty the annualized asthma exacerbation rate: **benralizumab incidence rate ratios (IRR) 0.63** (95% CI 0.50 – 0.81); **dupilumab IRR 0.58** (95%CI 0.47 – 0.73); and **omalizumab IRR 0.56** (95%CI 0.42 – 0.73). Benralizumab and dupilumab improved asthma control with high certainty and omalizumab with moderate certainty; however, **none reached the minimal important difference (MID)**. Both benralizumab and omalizumab improved QoL with high certainty, but only omalizumab reached the MID. Omalizumab enabled ICS dose reduction with high certainty. Benralizumab and omalizumab showed an increase in drug-related adverse events (AEs) with low to moderate certainty. All three biologicals had moderate certainty for an ICER/QALY value above the willingness to pay threshold (of 30 000 €).“*

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

DUPIXENT (Dupilumab) reduziert die jährliche Exazerbationsrate, verglichen mit Placebo, signifikant. Am stärksten profitieren davon Patienten mit ≥ 300 Eosinophile/ μl (QUEST) und höheren FeNO-Werten. Ebenfalls reduziert Dupilumab die benötigte Menge an oralen Kortikosteroiden zur Asthmakontrolle. Die Wirksamkeit ist mit höheren Eosinophilen-Zellzahlen grösser (LIBERTY). Langzeitdaten sind nur begrenzt verfügbar.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Die empfohlene Dosis von Dupilumab für Erwachsene und Jugendliche (12 Jahre und älter) beträgt:

- bei schwerem Asthma, das mit OCS behandelt wird oder in Verbindung mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis: Anfangsdosis 600 mg (2 x 300 mg) gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 300 mg alle 2 Wochen
- bei anderen Patienten: Anfangsdosis von 400 mg (2 x 200 mg) gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 200 mg alle 2 Wochen

⁷ Agache et al., Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab and omalizumab) for severe allergic asthma: A systematic review for the EAACI Guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma, Allergy. 2020;75:1043–1057.

Eine Packung deckt damit eine Behandlungsdauer (Erhaltungstherapie) von 28 Tage ab. Mit Verwurf ist mit einer Dosierung gemäss Fachinformation nicht zu rechnen.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

EMA (DUPIXENT: EPAR - Summary for the public, First published: 11/10/2017, Last updated: 3/10/2019, EMA/474508/2017)

„[...] Bei der Behandlung von Asthma reduzierte Dupixent nachweislich die Anzahl von Asthmaanfällen und die Notwendigkeit der Einnahme von Kortikosteroiden. Im Hinblick auf die Sicherheit sind die Nebenwirkungen von DUPIXENT im Allgemeinen leicht und kontrollierbar. Die Europäische Arzneimittel-Agentur gelangte zu dem Schluss, dass der Nutzen von DUPIXENT gegenüber den Risiken überwiegt und dass es in der EU zugelassen werden kann.“

Beurteilung ausländischer Institute

GB-A⁸ - Beschluss zu Dupilumab bzgl. Asthma

„Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dupilumab wie folgt bewertet:

a) Jugendliche von 12 bis 17 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) Erwachsene mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Kurzfassung der Bewertung: Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Dupilumab. [...] In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden: a) Jugendliche von 12 bis 17 Jahren [...] und b) Erwachsene [...]. Zu Patientengruppe a) Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von hochdosiertem ICS und LABA und LAMA oder hochdosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind, bestimmt. Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Nachweis des Zusatznutzens von Dupilumab im gesamten Anwendungsgebiet die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, Placebo kontrollierten Studien DRI12544, QUEST und VENTURE vor. Eine getrennte Betrachtung der Patientenpopulationen a) und b) ist nicht erfolgt. Insgesamt wurden für die Nutzenbewertung nur sehr wenige Daten von jugendlichen Patienten mit unzureichend kontrolliertem schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation vorgelegt. Wie für die Patientengruppe b) näher erläutert, bestehen darüber hinaus große Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in allen drei Studien. Für die Patientengruppe a) liegen daher keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen nicht belegt. Zu Patientengruppe b) Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Pathogenese des Asthmas unter Auswahl von hochdosiertem ICS und LABA und LAMA oder hochdosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind oder hochdosiertem ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab oder Reslizumab oder Benralizumab, sofern die für die Anwendung der jeweiligen Antikörper notwendigen Kriterien erfüllt sind, bestimmt. Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung berücksichtigten Patienten der Studien DRI12544, QUEST und VENTURE bestand trotz bestehender Erhaltungstherapie aus hochdosiertem ICS und mindestens einem weiteren Controller eine unzureichende Asthmakontrolle. Entsprechend sollten die Optionen für eine patientenindividuelle Therapieeskalation gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA innerhalb der Kontrollarme der Studien ausgeschöpft worden sein, um einen geeigneten Vergleich zwischen Dupilumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung vorzulegen. In den jeweiligen Kontrollarmen der Studien war jedoch zu Studienbeginn keine Therapieeskalation geplant, während die Patienten in den Interventionsarmen Dupilumab als Zusatztherapie erhielten. Mit

⁸ Gemeinsamer Bundesausschuss: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Asthma bronchiale)

Ausnahme der OCS Dosierung in der Studie VENTURE war auch im Verlauf der Studien keine Änderung oder Dosisanpassung der Erhaltungstherapie vorgesehen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass ein hoher Anteil von Patienten der drei Studien grundsätzlich für einen Therapieversuch mit einer der vom G-BA bestimmten Eskalationsoptionen⁹ infrage gekommen wäre. Da bei allen drei Studien große Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen, können die Studien nicht für die Nutzenbewertung für Patientengruppe b herangezogen werden. In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen daher nicht belegt.“

HAS – Ansicht der Kommission¹⁰

„Important dans le traitement de fond de l’asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction du monoxyde d’azote expiré, chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l’asthme.“

TLV¹¹

Die TLV (Schweden) limitiert Dupilumab auf Patienten mit erhöhten Eosinophilen- und FeNO-Spiegeln sowie auf Patienten, welche orale Kortikosteroiden benötigen. NUCALA und XOLAIR werden als Behandlungsalternativen angesehen.

Medizinischer Bedarf

Etwa 24% der Asthmapatienten befinden sich in der Behandlungsstufe 4 – 5 (gem. GINA-Guidelines). Ein grosser Teil davon (17% aller Patienten) haben sogenanntes „difficult-to-treat“ Asthma und leiden unter schlechter Symptomkontrolle. Bei Patienten mit Asthma ab der Stufe 4 (gem. GINA-Leitlinie) wird eine Erhaltungstherapie mit tief dosiertem ICS-LABA und einer Bedarfstherapie mit SABA empfohlen. Bei inadäquater Kontrolle unter dieser Therapie wird empfohlen die ICS-LABA Dosis von niedrig auf mittel zu erhöhen. Ab Stufe 5 kann, unter Berücksichtigung des Phänotypus des Asthmas¹², eine Behandlung mit Biologika (anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R) oder oralem Kortikosteroid in Betracht gezogen werden. Biologika sind nur bei allergischen oder schwerem Typ 2 bzw. eosinophilem Asthma indiziert. Die GINA Leitlinie unterscheidet 3 verschiedene Asthma Phänotypen welche jeweils bevorzugt mit Anti-IgE, Anti-IL5/5R oder Anti-IL4R behandelt werden. Die 3 Phänotypen (Eosinophiles Asthma, Typ 2 Asthma und eosinophiles/Typ 2 Asthma) überschneiden sich erheblich. Dupilumab wird empfohlen für diejenigen Patienten, welche unter eosinophilem/Typ 2 Asthma leiden. Es kann nicht beurteilt werden, welchen Therapieplatz DUPIXENT neben den bereits etablierten Biologika (XOLAIR, NUCALA, etc.) einnehmen wird. Dies wird sich erst in den nächsten Jahren zeigen.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Ein medizinischer Bedarf in der Schweiz ist vorhanden. Die erforderlichen Packungen und Dosisstärken sind vorhanden. Es kann noch nicht definitiv abgeschätzt werden, welchen Platz DUPIXENT in der Therapie im Vergleich zu den bisherigen Biologika einnehmen wird. Die neu beantragte Dosisstärke (Inj Lös, 200 mg/1.14ml, 2 Fertspr Safe-Sys), unter Berücksichtigung der Dosierung gemäss Fachinformation, wird für die Behandlung des Asthmas als zweckmässig erachtet. Diese Dosisstärke soll zusätzlich in die Spezialitätenliste aufgenommen werden.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der Nebenindikation Asthma und in der Hauptindikation atopische Dermatitis für DUPIXENT/ Inj Lös, 300 mg/2ml, 2 Fertspr Safe-Sys:

⁹ hochdosiertes ICS und LABA und LAMA ODER hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab ODER hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab oder Reslizumab oder Benralizumab

¹⁰ dupilumab DUPIXENT 300 mg, solution injectable en stylo prérempli COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 1ER AVRIL 2020

¹¹ Dupixent ingår i högkostnadsskyddet vid svår astma med begränsning, Beslutet gäller från och med den 1 januari 2020. Publicerad 19 december 2019

¹² Eosinophile, FeNO, Allergen, Polypen, Dermatitis, etc.

TQV in der Nebenindikation „Asthma“

Asthma ist nicht die Hauptindikation von DUPIXENT. Der TQV-Preis in der Nebenindikation muss gegenüber dem Preis in der Hauptindikation (TQV + APV) wirtschaftlich sein. Im TQV in der Indikation Asthma berücksichtigt das BAG die Arzneimittel CINQAERO, FASENRA und NUCALA. Es werden die Kosten der Dauertherapie pro Monat berücksichtigt.

Das BAG führt den TQV wie folgt durch:

Arzneimittel (Wirkstoff)	Dosierung	Packung	FAP [Fr.] (01.07.2021)	Anzahl Pck pro 4 Wochen	Kosten pro 4 Wochen [Fr.]
CINQAERO (Reslizumab)	3 mg/kg (200 mg/72 kg KG) i.v. alle 4 Wochen	Inf Konz 25 mg/2.5 ml	145.68	8.0	1165.44
FASENRA (Benralizumab)	Erhaltungstherapie mit 30 mg alle 8 Wochen	Inj Lös 30 mg/ml	2319.39	0.5	1159.70
NUCALA (Mepolizumab)	100 mg s.c. alle 4 Wochen	Inj Lös 100 mg/ml Fertigspritze	1229.29	1.0	1229.29
TQV-Preis pro Pck DUPIXENT [Fr.]					1184.81

Der TQV Preis in der Nebenindikation „Asthma“ beträgt Fr. 1184.81.

TQV in der Hauptindikation „atopische Dermatitis“

Im TQV mit Olumiant berücksichtigt das BAG einen Behandlungszeitraum von 5 Jahren (1827 Tagen). Pro Jahr werden 13.05 Packungen Olumiant und 13.15 Packungen DUPIXENT benötigt. Das BAG führt den TQV wie folgt durch:

Arzneimittel (Wirkstoff)	Dosierung	Packung	Dosis/ Pck [mg]	FAP [Fr.] (01.07.2021)	Dosis pro App. [mg]	Appl. pro 5-Jahre	Gesamtdosis [mg/5 Jahre]	Dosis [mg/ Jahr]	Jahres TK [Fr.]
OLUMIANT (Baricitinib)	2mg 1x täglich	Tabl 2 mg, 28 Stück	56	951.87	2	1827	3'654	730.80	12'421.90
TQV-Preis pro Pck DUPIXENT									944.63

Der TQV Preis in der Hauptindikation „atopische Dermatitis“ beträgt Fr. 944.63.

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 5. Juli 2021, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.09/Euro, Fr. 1.23/GBP, Fr. 0.1459/DKK und Fr. 0.1062/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
Inj Lös, 300 mg/2ml, 2 Fertspr Safe-Sys	Fr. 1'270.18
Inj Lös, 200 mg/1.14ml, 2 Fertspr Safe-Sys	Fr. 1'262.15

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- bezüglich der FAP der anderen Dosisstärken wird ein Flatpricing berücksichtigt,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Inj Lös, 300 mg/2ml, 2 Fertspr Safe-Sys	Fr. 1'105.40	Fr. 1'273.85
Inj Lös, 200 mg/1.14ml, 2 Fertspr Safe-Sys	Fr. 1'105.40	Fr. 1'273.85

- mit einer Limitierung:
„Die Therapie bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.“

Atopische Dermatitis - Erwachsene

Dupilumab wird in einer Anfangsdosis von 600 mg als subkutane Injektion (zwei Injektionen zu je 300 mg), gefolgt von einer Dosis von 300 mg als subkutane Injektion alle zwei Wochen zur Behandlung erwachsener Patienten (ab dem 18. Lebensjahr) mit schwerer atopischer Dermatitis (IGA 4 [auf IGA Skala von 0-4] oder SCORAD >50 oder EASI \geq 21.1) vergütet, sofern die Patienten auf eine intensiviertere Lokalbehandlung mit verschreibungspflichtigen topischen Therapien (topische Kortikoide und/oder Calcineurininhibitoren) und Phototherapie (sofern verfügbar und angezeigt)

und auf eine systemische Behandlung mit einem konventionellen Immunsuppressivum (ausgenommen systemische Kortikoide) während mindestens einem Monat unzureichend angesprochen haben oder bei denen diese Therapien kontraindiziert sind oder aufgrund von klinisch relevanten Nebenwirkungen abgebrochen werden mussten.

Dupilumab wird nicht in Kombination mit anderen systemischen Arzneimitteln zur Behandlung der atopischen Dermatitis vergütet.

Falls nach 16 Wochen Behandlung mit Dupilumab kein therapeutischer Erfolg eingetreten ist, d.h. keine IGA Reduktion um ≥ 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert oder keine $\geq 50\%$ Verbesserung des EASI-Score (EASI 50) gegenüber dem Ausgangswert oder keine $\geq 50\%$ Verbesserung des SCORAD-Score (SCORAD 50) gegenüber dem Ausgangswert, ist die Behandlung abzubrechen.

Nach 52 Wochen ununterbrochener Therapie der atopischen Dermatitis mit Dupilumab ist eine erneute Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes einzuholen.

Die Diagnosestellung, die Verordnung und die Verlaufskontrolle von Dupilumab in der Indikation atopische Dermatitis darf ausschliesslich durch einen Facharzt für Dermatologie und Venerologie oder Facharzt für Allergologie und klinische Immunologie erfolgen.

Atopische Dermatitis - Jugendliche Patienten

Dupilumab wird bei Jugendlichen (12 – 17 Jahre) für Patienten mit einem Körpergewicht über 60 kg in einer Anfangsdosis von 600 mg als subkutane Injektion (zwei Injektionen zu je 300 mg), gefolgt von einer Dosis von 300 mg als subkutane Injektion alle zwei Wochen und für Patienten mit einem Körpergewicht unter 60 kg in einer Anfangsdosis von 400 mg als subkutane Injektion (zwei Injektionen zu je 200 mg), gefolgt von einer Dosis von 200 mg als subkutane Injektion alle zwei Wochen mit schwerer atopischer Dermatitis (IGA 4 [auf IGA Skala von 0-4] oder SCORAD >50 oder EASI ≥ 21.1) vergütet, sofern die Patienten auf eine intensivierete Lokalbehandlung mit verschreibungspflichtigen topischen Therapien (topische Kortikoide und/oder Calcineurininhibitoren) und Phototherapie (sofern verfügbar und angezeigt) und ab 16 Jahren auf eine systemische Behandlung mit einem konventionellen Immunsuppressivum (ausgenommen systemische Kortikoide) während mindestens einem Monat unzureichend angesprochen haben oder bei denen diese Therapien kontraindiziert sind oder aufgrund von klinisch relevanten Nebenwirkungen abgebrochen werden mussten.

Dupilumab wird nicht in Kombination mit anderen systemischen Arzneimitteln zur Behandlung der atopischen Dermatitis vergütet.

Falls nach 16 Wochen Behandlung mit Dupilumab kein therapeutischer Erfolg eingetreten ist, d.h. keine IGA Reduktion um ≥ 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert oder keine $\geq 50\%$ Verbesserung des EASI-Score (EASI 50) gegenüber dem Ausgangswert oder keine $\geq 50\%$ Verbesserung des SCORAD-Score (SCORAD 50) gegenüber dem Ausgangswert, ist die Behandlung abzubrechen.

Nach 52 Wochen ununterbrochener Therapie der atopischen Dermatitis mit Dupilumab ist eine erneute Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes einzuholen.“

Die Diagnosestellung, die Verordnung und die Verlaufskontrolle von Dupilumab in der Indikation atopische Dermatitis darf ausschliesslich durch einen Facharzt für Dermatologie und Venerologie oder Facharzt für Allergologie und klinische Immunologie erfolgen.

Befristete Limitation bis 31.07.2023

Asthma

Als Zusatztherapie mit einer Anfangsdosierung von maximal 600 mg, bzw. 400 mg Dupilumab als subkutane Injektion und anschliessend einer Erhaltungsdosierung von 300 mg, bzw. 200 mg alle 2

Wochen, bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Typ 2 Asthma, gekennzeichnet durch folgende Kriterien:

- Mindestens 4 klinisch relevante Exazerbationen in den vorausgegangenen 12 Monaten trotz maximal möglichen Dosierungen auf GINA-Stufe 4 (hochdosierte inhalative Kortikosteroide plus zusätzlicher Controller), die eine intermittierende Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden benötigen UND
- eine Eosinophilenzahl im Blut von ≥ 0.3 G/L oder
- einer Eosinophilenzahl im Blut von ≥ 0.15 G/L und bei Patienten >16 Jahren einen FeNO-Wert von ≥ 50 ppb bzw. bei jugendlichen Patienten (12 – 16 Jahre) einen FeNO-Wert von ≥ 35 ppb.

ODER

- Mindestens 2 klinisch relevanten Exazerbationen in den vergangenen 12 Monaten bei Patienten/ -Innen, die nur aufgrund einer Erhaltungstherapie für mindestens 6 Monate in den letzten 12 Monaten mit systemischen Kortikosteroiden (GINA-Stufe 5) eine Krankheitskontrolle erreichen UND
- eine Eosinophilenzahl im Blut von ≥ 0.3 G/L bevor eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden begonnen worden war oder
- bei Patienten >16 Jahren einen FeNO-Wert von ≥ 50 ppb bzw. bei jugendlichen Patienten (12 – 16 Jahre) einen FeNO-Wert von ≥ 35 ppb bevor eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden begonnen worden war.

Spätestens nach 24 Wochen und anschliessend jährlich ist der Therapieerfolg durch einen Facharzt der Pneumologie, Allergologie oder Immunologie zu überprüfen.

Die Fortsetzung der Therapie nach dieser Überprüfung bedarf einer weiteren Kostengutsprache bei bestätigtem Therapieerfolg. Ein Therapieerfolg entspricht:

- bei Behandlung auf Gina-Stufe-4: eine Reduktion von mindestens 50 % der Exazerbationen im Vergleich zu Therapiebeginn und im Folgenden maximal gleichbleibender Exazerbationsrate

ODER

- bei Behandlung auf Gina-Stufe-5 mit systemischen Kortikosteroiden: Reduktion der Exazerbationsrate bei maximal gleichbleibender oder reduzierter Dosis der oralen Steroide und im Folgenden maximal gleichbleibender Exazerbationsrate bei stabiler Dosis der oralen Steroide

ODER

Senkung der oralen Steroiddosis bei maximal gleichbleibender Exazerbationsrate auf 50% der Ausgangs Prednison-Äquivalente und im Folgenden gleichbleibender oder weiter reduzierter Steroiddosis bei maximal gleichbleibender Exazerbationsrate

ODER Wechsel auf Gina-Stufe 4 bei nicht mehr als 2 Exazerbationen jährlich und im Folgenden maximal gleichbleibender oder weiter verringerter Exazerbationsrate.

Nicht in Kombination mit anderen monoklonalen Antikörpern zur Behandlung des schweren Asthmas.

Die Diagnosestellung, die Verordnung und die Verlaufskontrolle von Dupilumab in der Indikation Asthma darf ausschliesslich durch Fachärzte für Pneumologie, Allergologie und Immunologie erfolgen.“,

- mit folgender Auflage:
 - Die Aufnahme der Indikation Asthma erfolgt befristet für 24 Monate. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung ein vollständiges Gesuch um Erweiterung der Limitierung für die weitere Vergütung von DUPIXENT in dieser Indikation einzureichen. Im Rahmen dieses Gesuches werden die Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.