

Beschreibung**1.1 Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode**

Dupilumab

1.2 Alternative Bezeichnung(en) der Methode

Dupixent®

1.3 Beruht die neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode vollständig oder in Teilen auf dem Einsatz eines Medizinproduktes?Ja Nein **X****1.4 Wurde für diese angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode von Ihrem Krankenhaus bereits vor dem 01.01.2024 eine Anfrage gemäß §6 Abs. 2 KHEntg an das InEK übermittelt?**

Ja Nein

1.5 Beschreibung der neuen MethodeWirkungsweise (1):

Dupilumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der an die Alpha-Untereinheit des Interleukin-(IL)-4- Rezeptors bindet, wodurch die IL-4-/IL-13-Signalwege gehemmt werden. Den IL-4-Signalweg hemmt Dupilumab über den Typ-I Rezeptor (IL-4R α / γ c) und sowohl den IL-4- als auch den IL-13-Signalweg über den Typ-II-Rezeptor (IL-4R α /IL-13R α). IL-4 und IL-13 sind wichtige Treiber von humanen Erkrankungen, denen eine Typ-2-Inflammation zugrunde liegt, wie Atopische Dermatitis, Asthma, Eosinophile Ösophagitis und chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP). Durch Hemmung des IL-4-/IL-13-Signalwegs mit Dupilumab bei diesen Patienten kommt es zu einer Verringerung vieler Mediatoren der Typ-2-Inflammation.

Evidenzlage Indikation Atopische Dermatitis:

Die Zulassung beruht auf den Ergebnissen von acht Phase-III-Studien, die bei Erwachsenen, Jugendlichen zwischen 12-17 J. und Kindern zwischen 6-11 J. sowie zwischen 6 Monaten und 5 Jahren durchgeführt wurden (1-7, 18). In klinischen Studien führte die Blockade der Signaltransduktion von IL-4 und IL-13 durch Dupilumab als Monotherapie oder mit begleitenden topischen Kortikosteroiden (TCS) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit moderater bis schwerer Atopischer Dermatitis (AD) und bei Kindern von 6 Monaten-11 Jahren mit schwerer AD zu einer schnellen und signifikanten Verbesserung von Hautläsionen, Juckreiz und Lebensqualität (7,18).

Die Wirksamkeit von Dupilumab nach 16 und 52 Wochen konnte in der Phase-III-Studie Liberty-AD CHRONOS gezeigt werden, in der Dupilumab als Kombinationstherapie mit begleitenden TCS bei Patienten ab 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD untersucht wurde.

Nach 16 Wochen erreichten signifikant mehr Patienten mit Dupilumab 300 mg Q2W + TCS die primären und co-primären Endpunkte im Vergleich zu Placebo + TCS:

- IGA 0/1: 39% vs. 12 % (Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS) (3)
- EASI-75: 69% vs. 23 % (Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS) (3)

Auch nach 52 Wochen und in den sekundären Endpunkten zeigte sich die signifikante Überlegenheit von Dupilumab 300 mg Q2W + TCS gegenüber Placebo + TCS:

- IGA 0/1: 36% vs. 13 % (Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS) (3)

- EASI-75: 65% vs. 22 % (Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS) (3)
- Verbesserung des Pruritus Numerical Rating Scale, Dermatology Life Quality Index, Patient Oriented Eczema Measure und des Hospital Anxiety and Depression Scale (3)

Auch die Zulassungsstudien für die anderen Altersgruppen mit mittelschwerer bis schwerer bzw. schwerer Atopischer Dermatitis zeigten eine signifikante Überlegenheit von Dupilumab in der entsprechenden Dosierung gegenüber Placebo (5, 6, 18).

Das Sicherheitsprofil von Dupilumab 300 mg Q2W + TCS bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Atopischer Dermatitis entsprach nach 52 Wochen in der Liberty-AD CHRONOS dem in Woche 16 der Liberty-AD SOLO beobachteten Sicherheitsprofil (2,3,7) und war vergleichbar mit dem Sicherheitsprofil, das in Woche 16 in den Studien bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Atopischer Dermatitis (AD ADOL, AD-1526), bei Kindern ab 6 Jahren mit schwerer AD (AD PEDS, AD-1652) sowie bei Kindern zwischen 6 Monaten und 5 Jahren mit schwerer AD (AD PRESCHOOL, AD-1539) beobachtet wurde.

Sowohl für Erwachsene als auch für Jugendliche, Kinder und Kleinkinder wurden unverblindete Verlängerungsstudien durchgeführt.

Das Sicherheitsprofil für Dupilumab in erwachsenen Patienten entsprach nach 5 Jahren im Wesentlichen dem bekannten Sicherheitsprofil (19). Die Sicherheit bei Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern entsprach in Woche 52 ebenso den bisher bekannten Sicherheitsdaten in diesen Altersgruppen bis Woche 16 und 52 (20).

Nutzenbewertung des G-BA nach § 35a SGB V:

Dem Wirkstoff Dupilumab wurde im Nutzenbewertungsverfahren des G-BA nach § 35a SGB V mit Beschluss vom 17.05.2018 ein beträchtlicher Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zugesprochen (8). Für Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren wurde in weiteren Nutzenbewertungsverfahren des G-BA nach § 35a SGB V mit Beschlüssen vom 20.02.2020 und 01.07.2021 jeweils ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen zugesprochen (9,10). Gleiches gilt für die Altersgruppe zwischen 6 Monaten und 5 Jahren für Kinder, deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen hinreichend ähnelt (21).

Evidenzlage Indikation Asthma

In klinischen Studien führte die Blockade der Signalwege von IL-4/13 durch Dupilumab bei Patienten mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation zu einer schnellen und deutlichen Verbesserung der Krankheitssymptome wie der Rate an schweren Exazerbationen, der Lungenfunktion und der Lebensqualität sowie zur Reduktion von oralen Kortikosteroiden (OCS). Dupilumab war in den durchgeführten Studien gut verträglich. Die Zulassung beruht auf den Ergebnissen von vier pivotalen Studien (11, 12, 13, 14), die im Rahmen des globalen klinischen LIBERTY-Asthma-Entwicklungsprogramms durchgeführt wurden. Hierunter fallen neben der Phase 2b-Studie DRI12544 auch die Phase 3-Studien QUEST, VENTURE und VOYAGE.

Das Studienprogramm bei Erwachsenen und Jugendlichen umfasst insgesamt Daten zu 2.881 erwachsenen und jugendlichen Patienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma (11, 12, 13). In einer Studie (VENTURE) wurde außerdem überprüft, ob durch die Behandlung mit Dupilumab die OCS-Dosis reduziert werden kann (12). Die QUEST-Studie ist eine randomisierte, doppelt-verblindete, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie mit Behandlungszeitraum über 52 Wochen. Alle 1.902 Patienten behielten während der Studie ihre ursprüngliche Medikation zur Asthmakontrolle. Primäre Endpunkte waren die Jahresrate schwerer Exazerbationen während des Behandlungszeitraumes sowie die absolute Veränderung der FEV1 vor Bronchodilatatorgebrauch (Prä-BD-FEV1) vs. Baseline in Woche 12. Beide Endpunkte wurden erreicht (11).

Dupilumab erreichte eine Reduktion der adjustierten jährlichen schweren Exazerbationsrate im Mittel von 69% bzw. 55% bei Patienten mit FeNO-Werten von ≥ 25 ppb bzw. Eosinophilen-Werten von $\geq 150/\mu\text{l}$, die hochdosierte ICS+Ctrl. und Dupilumab 200mg erhielten, im Vergleich zu Placebo. Der Prä-BD-FEV1 bei diesen Patienten verbesserte sich im Mittel um 220ml bzw. 190ml bei Patienten mit FeNO-Werten von ≥ 25 ppb bzw. Eosinophilen-Werten von $\geq 150/\mu\text{l}$ im Vergleich zu Placebo (15).

In der placebokontrollierten, randomisierten VENTURE-Studie wurde untersucht, ob die OCS-Dosis bei Patienten mit schwerem Asthma reduziert werden kann, wenn sie zusätzlich Dupilumab bzw. Placebo erhielten. Primärer Endpunkt der Studie war die prozentuale Reduktion der OCS-Dosis vs. Baseline nach 24 Wochen unter Aufrechterhaltung der Asthmakontrolle. Sekundärer Endpunkt war u.a. die absolute Änderung des Prä-BD-FEV1 vs. Baseline nach 24 Wochen. Alle Endpunkte wurden erreicht (12).

Die Add-on-Therapie mit Dupilumab ermöglichte Patienten mit schwerem Asthma, die Dosis an oralen Kortikosteroiden (OCS), die häufig mit schweren Nebenwirkungen assoziiert sind, zu reduzieren. Die mediane Einsparung von OCS betrug 100% im Vergleich zu 50% in der Placebogruppe (88,6% der Patienten mit hochdosierten ICS+Ctrl.; Gesamtreduktion im Mittel 75,91% bei Patienten unter Dupilumab 300mg mit Eosinophilen-Werten von $\geq 150/\mu\text{l}$) (1, 12). Gleichzeitig verringerte sich unter Dupilumab die Rate an schweren Exazerbationen, während sich die Lungenfunktion (FEV1) verbesserte. Dies konnte sogar bei gleichzeitiger Reduktion von OCS gezeigt werden. Unter Dupilumab 300mg erhöhte sich die FEV1 im Mittel um 220ml im Vergleich zu Placebo in Woche 24 (1, 12).

Langzeitdaten Asthma

Die Langzeitsicherheit von Dupilumab wurde in einer entblindeten Verlängerungsstudie (TRAVERSE) untersucht, in die 2.193 Erwachsene – darunter 186 mit OCS-abhängigem Asthma – und 89 Jugendliche mit mittelschwerem bis schwerem Asthma eingeschlossen wurden (16). Das Langzeitsicherheitsprofil ist mit dem der Zulassungsstudien vergleichbar. Die erhobenen sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren mit den Ergebnissen der pivotalen Studien vergleichbar und wurden bis zu 96 Wochen aufrechterhalten (16). Bei Erwachsenen mit OCS-abhängigem Asthma zeigten sich bis zu 96 Wochen eine anhaltende Verringerung der Exazerbationen und Verbesserung der Lungenfunktion, trotz Reduzierung oder Absetzen der oralen Kortikosteroide (16, 17).

Kinderstudie (6 bis 11 Jahre, VOYAGE) (1, 14):

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei Kindern wurde in einer 52-wöchigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 408 Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem Asthma untersucht, die ein mittel- oder hochdosiertes inhalatives Kortikosteroid (ICS) und ein weiteres Arzneimittel zur Erhaltungstherapie oder hochdosiertes ICS allein erhielten (14).

Der primäre Endpunkt war die jährliche Rate schwerer Exazerbationen während des Studienzeitraums. Der sekundäre Hauptendpunkt war die prozentuale Veränderung des vorhergesagten FEV1 in Woche 12 vor Anwendung eines Bronchodilatators (Prä-BD-ppFEV1) im Vergleich zur Baseline (14).

In der Population mit Typ-2-Inflammation und in der Population mit einer Eosinophilenzahl im Blut ≥ 300 Zellen/ μl bei Baseline führte Dupilumab zu einer signifikanten Verringerung der jährlichen Rate schwerer Asthmaexazerbationen während des Studienzeitraums im Vergleich zu Placebo. Klinisch signifikante prozentuale Verbesserungen des Prä-BD-FEV1 wurden in Woche 12 beobachtet. Verbesserungen wurden ebenfalls für ACQ-7-IA und PAQLQ(S)-IA in Woche 24 beobachtet, die bis Woche 52 anhielten. In der VOYAGE-Studie wurde in der Population mit Typ-2-Inflammation die mittlere jährliche Gesamtzahl der systemischen Kortikosteroidbehandlungen aufgrund von Asthma im Vergleich zu Placebo um 59,3 % verringert (14).

Langzeitdaten Asthma Kinder (6 – 11 Jahre, EXCURSION)

Die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Dupilumab wurde in der entblindeten Verlängerungsstudie bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem Asthma untersucht, die zuvor an der Studie VOYAGE teilgenommen hatten. Von 365 in die Studie EXCURSION eingeschlossenen Patienten wurden 350 über 52 Wochen behandelt und 228 Patienten hatten eine kumulierte Behandlungsdauer von 104 Wochen (VOYAGE und EXCURSION) (1). Das Langzeitsicherheitsprofil von Dupilumab in der Studie EXCURSION entsprach dem Sicherheitsprofil in der pivotalen Studie zur Behandlung von Asthma (VOYAGE) über 52 Wochen (1). Die Wirksamkeit, die als sekundärer Endpunkt erhoben wurde, wurde über eine kumulierte Behandlungsdauer von bis zu 104 Wochen (VOYAGE und EXCURSION) aufrechterhalten (1).

Evidenzlage Indikation chronisch obstruktive Lungenerkrankung:

Die Zulassung zur Behandlung mit Dupilumab bei erwachsenen Patienten mit erhöhten Blut-Eosinophilen Werten und trotz maximal inhalativer Therapie weiterhin unzureichend kontrollierter COPD, beruht auf den Ergebnissen der beiden 52-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Phase-III Studien (BOREAS und NOTUS) mit insgesamt 1874 Patienten ab 40 Jahren (22,23).

Eingeschlossen wurden Patienten mit ≥ 2 mittelschweren oder ≥ 1 schweren Exazerbationen im Jahr vor Einschluss, wobei mindestens 1 Exazerbation unter Triple-Therapie (bzw. Dualer Therapie, falls ICS nicht angezeigt war) auftreten musste. Patienten mussten während der Screening-Periode einen Blut-Eosinophilen Wert von $\geq 300/\mu\text{L}$ aufweisen und bereits mit einer Dreifachtherapie (LAMA/LABA/ICS) behandelt werden, bzw. mit einer Zweifachtherapie (LAMA/LABA) falls ICS nicht angezeigt waren. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die annualisierte Rate mittelschwerer und schwerer COPD-Exazerbationen. Zu den wichtigsten sekundären Endpunkten zählten die Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen am FEV1-Wert vor Bronchiodilatatorgabe), sowie die Änderung des SGRQ-Scores über die Zeit und der Anteil der Patienten mit einer SGRQ-Score Änderung von ≥ 4 Punkten in Woche 52. Der SGRQ-Score ist ein Maß für die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

In den Zulassungsstudien BOREAS und NOTUS konnte die annualisierte Rate mittelschwerer bis schwerer COPD-Exazerbationen im Vergleich zu Placebo signifikant um 30 % (BOREAS) bzw. 34 % (NOTUS) gesenkt werden. Der prä-BD-FEV1 Wert verbesserte sich in BOREAS/NOTUS unter Dupilumab bis Woche 52 um 160 ml/115 ml vs. Baseline und unter Placebo um 77 ml/54 ml versus Baseline. Die Verbesserung des prä-BD-FEV1 Werts in Woche 52 (Änderung des LS-Mittelwerts) betrug unter Dupilumab 83 ml/62 ml vs. Placebo ($p < 0,001$). Auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität konnte über den Studienzeitraum verbessert werden (22,23).

In beiden Studien bestätigte sich das bereits aus anderen Studien bekannte Sicherheitsprofil von Dupilumab.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils (1):

Zu den häufigsten Nebenwirkungen in den klinischen Studien und/oder nach Markteinführung beobachteten Nebenwirkungen von Dupilumab bei Atopischer Dermatitis, Asthma und CRSwNP zählen Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Erythem, Ödem, Juckreiz, Schmerz und Schwellung), Konjunktivitis, allergische Konjunktivitis, Arthralgie, oraler Herpes und Eosinophilie. Bei der Behandlung von eosinophiler Ösophagitis wurden als weitere Nebenwirkung Blutergüsse an der Injektionsstelle berichtet. In seltenen Fällen wurde von Serumkrankheit, serumkrankheitsähnlicher Reaktion, anaphylaktischer Reaktion und ulzerativer Keratitis berichtet.

Dosierung und Art der Anwendung:

Die Informationen zur Dosierung und Art der Anwendung von Dupilumab in den verschiedenen Indikationen sind der Fachinformation zu entnehmen (1).

Quellen:

- (1) Dupixent Fachinformation, Stand Juni 2024
- (2) Simpson, E. L. et al. (2016). Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *New England Journal of Medicine*, 375(24), 2335–2348.
- (3) Blauvelt, A. et al. (2017). Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 389(10086), 2287–2303.
- (4) de Bruin-Weller, M. et al. (2018) Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ) *Br J Dermatol*; 178(5):1083-1101.
- (5) Simpson, E. L. et al. (2020) Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.*; 156(1):44-56
- (6) Paller A.S et al. (2020) Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *JAAD*; 83(5):1282-1293
- (7) Silverberg JI et al. (2020) Dupilumab treatment results in early and sustained improvements in itch in adolescents and adults with moderate to severe atopic dermatitis: Analysis of the randomized phase 3 studies SOLO 1 and SOLO 2, AD ADOL, and CHRONOS. *J. Am. Acad. Dermatol.*; 82(6): 1328–1336
- (8) Beschluss des G-BA vom 17. Mai 2018. BAnz AT 19.06.2018 B3
- (9) Beschluss des G-BA vom 20. Februar 2020. BAnz AT 02.04.2020 B6
- (10) Beschluss des G-BA vom 01. Juli 2021. BAnz AT 22.07.2021 B2
- (11) Castro M et al., *N Engl J Med*. 2018 Jun 28;378(26):2486-2496. doi:10.1056/NEJMoa1804092.
- (12) Rabe KF et al., *N Engl J Med*. 2018 Jun 28;378(26):2475-2485. doi:10.1056/NEJMoa1804093.
- (13) Wenzel S et al., *Lancet*. 2016 Jul 2;388(10039):31-44. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30307-5.
- (14) Bacharier LB et al., *N Engl J Med*. 2021 Dec 9; 385: 2230-2240. doi: 10.1056/NEJMoa2106567.
- (15) Bourdin A et al. *Allergy* 2021; 76(1): 269–280, doi: 10.1111/all.14611
- (16) Wechsler ME et al., *Lancet Respir. Med*. 2022 Jan; 10(1): 11-25. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00322-2.
- (17) Sher LD et al. *Chest* 2022 Jul;162(1):46-55. doi: 10.1016/j.chest.2022.01.071.
- (18) Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, Cork MJ, Wollenberg A, Arkwright PD, Soong W, Gonzalez ME, Schneider LC, Sidbury R, Lockshin B, Meltzer S, Wang Z, Mannent LP, Amin N, Sun Y, Laws E, Akinlade B, Dillon M, Kosloski MP, Kamal MA, Dubost-Brama A, Patel N, Weinreich DM, Yancopoulos GD, O'Malley JT, Bansal A; participating investigators. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2022 Sep 17;400(10356):908-919. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01539-2. PMID: 36116481.
- (19) Beck LA, Bissonnette R, Deleuran M, Nakahara T, Galus R, Coleman A, Gherardi G, Xiao J, Dingman R, Xu C, Avetisova E, Dubost-Brama A, Shabbir A. Dupilumab in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A 5-Year Open-Label

Extension Study. JAMA Dermatol. 2024 Jul 10:e241536. doi: 10.1001/jamadermatol.2024.1536. Epub ahead of print. PMID: 38985486; PMCID: PMC11238067.

- (20) Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Paller AS, Simpson EL, Cork MJ, Weisman J, Browning J, Soong W, Sun X, Chen Z, Kosloski MP, Kamal MA, Delevry D, Chuang CC, O'Malley JT, Bansal A. Long-Term Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Results Through Week 52 from a Phase III Open-Label Extension Trial (LIBERTY AD PED-OLE). Am J Clin Dermatol. 2022 May;23(3):365-383. doi: 10.1007/s40257-022-00683-2. Epub 2022 May 14. PMID: 35567671; PMCID: PMC9142443.
- (21) Beschluss des G-BA vom 21. September 2023. BAnz AT 19.10.2023 B3
- (22) Bhatt SP, et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. N Engl J Med. 2023;389(3):205-214.
- (23) Bhatt SP, Rabe KF et al. N Engl J Med 2023; 389(3): 205–214. doi: 10.1056/NEJMoa2303951.

Ctrl., Controller; FEV1, forciertes expiratorisches Volumen; ICS, inhalatives Kortikosteroid; IL, Interleukin; OCS, orale Kortikosteroide

1.6 Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?

6-00a.5

Derzeit sind keine Prozedurencodes (OPS) verfügbar.

1.7 Anmerkungen zu den Prozeduren

Methodendetails

2.1 Bei welchem Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?

Indikation atopische Dermatitis

Dupilumab wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Dupilumab wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern ab 6 Monaten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Indikation Asthma

Dupilumab ist zugelassen als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation – gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut (≥ 150 Zellen/ μ l) und/oder erhöhtes FeNO (≥ 25 ppb) – das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.

Darüber hinaus ist Dupilumab zugelassen als Add-on-Erhaltungstherapie bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.

Indikation COPD

Dupilumab ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut charakterisierter chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die trotz einer Kombinationstherapie aus einem inhalativen Corticosteroid (ICS), einem langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) und einem langwirksamen Muskarinantagonisten (LAMA) oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist.

2.2 Welche bestehende Methode wird durch die neue Methode abgelöst oder ergänzt?

Indikation atopische Dermatitis

Dupilumab kann mit oder ohne topische Kortikosteroide (TopicalCorticosteroids, TCS) angewendet werden. Topische Calcineurin- Inhibitoren (Topical Calcineurin Inhibitors, TCI) können angewendet werden, sollten aber auf Problemzonen wie Gesicht, Hals, intertriginöse Bereiche und den Genitalbereich beschränkt werden (1).

Dupilumab wird als Monotherapie oder ergänzt durch TCS eingesetzt bei Unverträglichkeit oder nicht hinreichendem Therapieerfolg durch die Gabe von Ciclosporin. Abgelöst oder ergänzt werden in der stationären Versorgung der mittelschweren bis schweren Fälle von AD die Prozeduren für die Lichttherapie (OPS 8-560.-; Ausschluss OPS 8-560.3) bzw. die Multimodale dermatologische Komplexbehandlung (OPS 8-971.1/2).

Indikation Asthma

Dupilumab wird als Add-on-Erhaltungstherapie bei nicht hinreichendem Therapieerfolg durch hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiterem zur Erhaltungstherapie angewendetes Arzneimittel* und gleichzeitiger Gabe von oralen Kortikosteroiden eingesetzt. Patienten, die gleichzeitig auf orale Kortikosteroide eingestellt sind, können ihre Steroiddosis verringern, sobald es unter Dupilumab zu einer klinischen Verbesserung gekommen ist.

*Weiteres zur Erhaltungstherapie angewendetes Arzneimittel:
LAMA, LABA, LTRA oder Theophyllin

Indikation COPD

Dupilumab wird als Add-on-Erhaltungstherapie bei nicht hinreichendem Therapieerfolg durch inhalative Kortikosteroide (ICS) und/oder der Gabe von weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel (LAMA, LABA) gegeben.

2.3 Ist die Methode vollständig oder in Teilen neu und warum handelt es sich um eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode?

Es handelt sich um eine neue Behandlungsmethode.

Dupilumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der an die Alpha-Untereinheit des Interleukin-(IL-)4- Rezeptors bindet, wodurch die IL-4-/IL-13-Signalwege gehemmt werden.

Dieser Wirkmechanismus ist für die Therapie der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis neu.

Dieser Wirkmechanismus ist für die Therapie des schweren Asthmas mit Typ-2-Inflammation neu.

Dieser Wirkmechanismus ist für die Therapie der mit den bisherigen Therpiestandards nicht kontrollierbaren COPD neu.

2.4 Welche Auswirkungen hat die Methode auf die Verweildauer im Krankenhaus?

Zur Veränderung der Verweildauer im Krankenhaus können zum aktuellen Zeitpunkt noch keine Aussagen gemacht werden.

Kennzahlen

3.1 Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?

Die Markteinführung von Dupilumab in Deutschland erfolgte im Dezember 2017 für mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis.
 Die Markteinführung von Dupilumab in Deutschland erfolgte im Juni 2019 für schweres Asthma.
 Die Markteinführung von Dupilumab in Deutschland erfolgte im Juni 2024 für COPD.

3.2 Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?

Die Zulassung durch die Europäische Arzneimittelkommission erfolgte am 26. September 2017 für mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis bei Erwachsenen.
 Die Zulassung für schweres Asthma für Erwachsene und Jugendliche erfolgte am 06.05.2019.
 Die Zulassung für atopische Dermatitis bei Jugendlichen ab 12 Jahren erfolgte am 01.08.2019.
 Die Zulassung für die chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) erfolgte am 24.10.2019.
 Die Zulassung für atopische Dermatitis bei Kindern im Alter von 6-11 Jahren erfolgte am 25.11.2020.
 Die Zulassung für schweres Asthma für Kinder zwischen 6 bis 11 Jahren erfolgte am 04.04.2022.
 Die Zulassung für Prurigo nodularis bei Erwachsenen erfolgte am 12.12.2022.
 Die Zulassung für die Eosinophile Ösophagitis (EOE) erfolgte am 23.01.2023.
 Die Zulassung für atopische Dermatitis bei Kindern zwischen 6 Monaten bis 5 Jahre erfolgte am 15.03.2023.
 Die Zulassung für COPD bei Erwachsenen erfolgte am 28.06.2024.

3.3 Wann wurde die Methode in Ihrem Krankenhaus eingeführt?

Individuelle Angabe

3.4 In wie vielen Kliniken wird diese Methode derzeit eingesetzt (Schätzung)?

364

3.5 Wie viele Patienten wurden in 2023 oder in 2024 in Ihrem Krankenhaus mit dieser Methode behandelt?

**In
2023**

Individuelle Angabe

In 2024

Individuelle Angabe

3.6 Wie viele Patienten planen Sie im Jahr 2025 mit dieser Methode zu behandeln?

Individuelle Angabe

Mehrkosten

4.1 Entstehen durch die neue Methode Mehrkosten gegenüber dem bisher üblichen Verfahren? Wenn ja, wodurch? In welcher Höhe (möglichst aufgetrennt nach Personal- und Sachkosten)?

Die Kosten für die Initialdosis Dupilumab (2 x 300 mg s.c.) betragen 1.385 €. Die Erhaltungsdosis erfolgt 14-täglich in der Dosierung 300 mg s.c. Hierfür sind ggf. zusätzliche Kosten in Höhe von 693 € je Gabe zu veranschlagen.
 Personalkosten: Sind im Zusammenhang mit der Anwendung und Darreichung von Dupilumab zu vernachlässigen.

4.2 Welche DRG(s) ist/sind am häufigsten von dieser Methode betroffen?

Indikation atopische Dermatitis

Die betroffenen Fälle werden mit der Hauptdiagnose ICD L20.- kodiert. Nach dem DRG Report Browser des Datenjahres 2022 wurden ca. 94% der Inlier Fälle mit Hauptdiagnose L20.- in der DRG J61C abgebildet. Weitere 3% der Fälle sind in der DRGs J68B abgebildet.

Indikation Asthma

Die betroffenen Fälle werden mit der Hauptdiagnose ICD J45.- kodiert. Nach dem DRG Report Browser des Datenjahres 2022 wurden die Inlier Fälle mit Hauptdiagnose J45.- zu 97% in der Basis-DRG E69 abgebildet. Im Einzelnen wurden die Fälle gruppiert in die zwei DRGs E69B (43%) und E69C (55%).

Indikation COPD

Die betroffenen Fälle werden mit der Hauptdiagnose ICD J44.- kodiert. Nach dem DRG Report Browser des Datenjahres 2022 wurden die Inlier Fälle mit Hauptdiagnose J44.- zu 86% in der Basis-DRG E65 abgebildet. Davon entfielen 26% auf die DRG E65B und 59% auf die DRG E65C. Weitere 5% der Inlier Fälle wurden in die DRG E40C gruppiert.

4.3 Warum ist diese Methode aus Ihrer Sicht derzeit im G-DRG-System nicht sachgerecht abgebildet?

Indikation atopische Dermatitis

Kosten für den Einsatz von fallbezogenen kostenintensiven Arzneimitteln sind in den Fällen mit Hauptdiagnose L20.- in der DRG J61C bisher nur in anteiliger Höhe von unter 20 Euro pro Fall abgebildet. Bei einer zu erwartenden Patientenzahl (therapieresistente bzw. nicht hinreichend therapierbare Fälle) von 4.000 bis 5.000 p.a. für die Gabe von Dupilumab kommt es in der weit überwiegend betroffenen DRG J61C zu keiner sachgerechten Abbildung der fallbezogenen Arzneimittelkosten. Eine Schieflage in den Sachkosten insgesamt ist zu erwarten. Gleiches gilt für die weitere, in nennenswerter Anzahl mit Hauptdiagnose L20.- gruppierte DRG.

Indikation Asthma

Kosten für den Einsatz von fallbezogenen kostenintensiven Arzneimitteln sind in den Fällen mit Hauptdiagnose J45.- in den nahezu ausschließlich betroffenen DRGs E69B/C bisher nur in anteiliger Höhe von <30 Euro pro Fall abgebildet.

Die Fallzahl J45.- in der Altersgruppe ab 6 Jahren und ohne Berücksichtigung ICD J45.1 beträgt ca. 14 Tsd. Fälle p.a. Aufgrund der vollstationären Behandlung ist von einem überwiegenden Anteil an bisher nicht hinreichend therapierbaren Fällen auszugehen. Bei der Gabe von Dupilumab als Add-on Therapie kommt es in den

betroffenen DRGs zu keiner sachgerechten Abbildung der Kosten. Eine Schieflage in den Sachkosten insgesamt ist zu erwarten.

Indikation COPD

Kosten für den Einsatz von fallbezogenen kostenintensiven Arzneimitteln sind in den Fällen mit Hauptdiagnose J44.- in der überwiegend betroffenen Basis-DRG E65 (86%). Insgesamt entfallen auf die DRG E65B 26% und auf die DRG E65C 59% des Inlier Fallaufkommens J44.-. Bisher sind in der Kostenartengruppe 4b Arzneimittelkosten in durchschnittlicher Höhe von 28 Euro (DRG E65B) bzw. 13 Euro (DRG E65C) abgebildet. Aufgrund der vollstationären Behandlung ist von einem überwiegenden Anteil an bisher nicht hinreichend therapierbaren Fällen auszugehen. Bei der Gabe von Dupilumab als Add-on Therapie kommt es in den betroffenen DRGs zu keiner sachgerechten Abbildung der Kosten. Eine Schieflage in den Sachkosten insgesamt ist zu erwarten.