

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: atopische Dermatitis, Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre)

Vom 20. Februar 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Februar 2020 (BAnz AT 23.03.2020 B5), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Dupilumab gemäß dem Beschluss vom 17. Mai 2018 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Dupilumab

Beschluss vom: 20. Februar 2020
In Kraft getreten am: 20. Februar 2020
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 1. August 2019):

Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Jugendlichen ab 12 bis < 18 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

Jugendliche Patienten von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien:

- topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 4
- Tacrolimus (topisch)
- Ciclosporin

Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie):

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Jugendliche Patienten von 12 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen

Übertragung der Ergebnisse des Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS auf Jugendliche:

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dupilumab + TCS		Placebo + TCS		Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
CHRONOS (Woche 52) - Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre					
Morbidität					
Symptomatik					
Juckreiz – Peak Pruritus NRS Verbesserung um ≥ 4 Punkte	50	31 (62,0)	182	59 (32,4)	1,90 [1,41; 2,56]; < 0,001
Response (EASI 75)	52	35 (67,3)	189	89 (47,1)	1,39 [1,09; 1,76]; 0,008
Response (EASI 90)	52	26 (50,0)	189	54 (28,6)	1,63 [1,15; 2,29]; 0,006
Response (SCORAD 75)	52	19 (36,5)	188	33 (17,6)	1,89 [1,19; 3,00]; 0,007
Response (SCORAD 90)	52	7 (13,5)	188	14 (7,4)	1,66 [0,71; 3,87]; 0,242
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
DLQI (0 oder 1)	52	23 (44,2)	189	30 (15,9)	2,67 [1,71; 4,17]; < 0,001
Nebenwirkungen					
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	55	17 (30,9)	189	22 (11,6)	2,66 [1,52; 4,64] ^b ; 0,001 ^c
ergänzend: Konjunktivitis oder Blepharitis ^d (PT, UEs)	55	9 (16,4)	189	14 (7,4)	2,21 [1,01; 4,84] ^b ; 0,047 ^c
a: sofern nicht anders angegeben; RR, KI und p-Wert aus logistischer Regression adjustiert für Schweregrad der atopischen Dermatitis (IGA) zu Studienbeginn und Region b: RR Normalapproximation; KI asymptotisch c: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode) d: PTs zu Konjunktivitis oder Blepharitis, die im Studienverlauf aufgetreten sind DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; IGA: Investigator's Global Assessment; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SOC: Systemorganklasse; TCS: topische Glukokortikoide; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-75) und dem Addendum (A20-01) sofern nicht anders indiziert.

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dupilumab + TCS			Placebo + TCS			Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS
	N ^a	Werte Studien - beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studie n beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW (SE) ^b	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
CHRONOS (Woche 52) - Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre							
Morbidität							
Symptomatik							
patientenberichtete Symptomatik (POEM) ^{c,d}	52	20,54 (5,15)	-12,57 (0,93)	189	20,44 (6,00)	-7,09 (0,51)	-5,47 [-7,54; -3,41]; < 0,001 Hedges' g ^e : -0,85 [-1,17; -0,53]
Schlafstörungen – SCORAD VAS ^{c,d}	52	5,38 (3,31)	-4,09 (0,26)	189	4,94 (3,22)	-2,92 (0,14)	-1,17 [-1,73; -0,61]; < 0,001 Hedges' g ^e : -0,66 [-0,98; -0,34]
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS ^{c,f}	52	58,28 (22,14)	19,91 (2,27)	189	55,23 (22,87)	15,33 (1,22)	4,58 [-0,38; 9,53]; 0,070
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientinnen und Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: berechnet mit ANCOVA-Modell; Behandlung, Wert zu Studienbeginn, Region und Schweregrad der atopischen Dermatitis (IGA) als Faktoren</p> <p>c: Ersetzung fehlender Werte mittels MI</p> <p>d: Ein hoher Wert bedeutet eine schwere Symptomatik, ein negativer Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Dupilumab.</p> <p>e: Berechnung des IQWiG aus Mittelwertdifferenz und KI</p> <p>f: Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand, ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Dupilumab.</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; IGA: Investigator's Global Assessment; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MI: multiple Imputation; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TCS: topische Glukokortikoide; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

Ergänzend dargestellte Studienergebnisse der Studie AD-1526:

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dupilumab		Placebo		Dupilumab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
AD-1526 (Woche 16)					
Morbidität					
Symptomatik					
Juckreiz –Peak Pruritus –NRS Verbesserung um ≥ 4 Punkte	82	37 (45,1)	84	14 (16,7)	2,76 [1,62; 4,70]; < 0,001
Response (EASI 75)	82	37 (45,1)	85	13 (15,3)	2,89 [1,66; 5,01]; < 0,001
Response (EASI 90)	82	19 (23,2)	85	3 (3,5)	6,44 [1,99; 20,84]; 0,002
Response (SCORAD 75)	82	13 (15,9)	85	4 (4,7)	3,41 [1,16; 9,99]; 0,026
Response (SCORAD 90)	82	2 (2,4)	85	1 (1,2)	2,07 [0,19; 22,43]; 0,548
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
CDLQI (0 oder 1) ^b	82	20 (24,4)	84	6 (7,1)	3,39 [1,44; 8,01]; 0,005
Nebenwirkungen					
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	82	6 (7,3)	85	7 (8,2)	0,89 [0,31; 2,53]; 0,859 ^c
Konjunktivitis oder Blepharitis ^d (PT, UEs) (ergänzend dargestellt)	82	8 (9,8)	85	5 (5,9)	1,66 [0,56; 4,89] ^e ; 0,529 ^f
<p>a: sofern nicht anders angegeben; RR, KI und p-Wert aus logistischer Regression adjustiert für Schweregrad der atopischen Dermatitis (IGA) und Gewicht jeweils zu Studienbeginn</p> <p>b: In der Studie AD-1526 wurde statt des DLQI der CDLQI verwendet. Dieser unterscheidet sich insbesondere darin, dass die Frage zur Sexualität des DLQI durch eine Frage zu Schlaf ersetzt wurde. Im vorliegenden Fall ist dies von untergeordneter Relevanz, da nur Patientinnen und Patienten mit einem CDLQI bzw. DLQI mit 0 oder 1 dargestellt werden.</p> <p>c: Berechnung des IQWiG von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert</p> <p>d: PTs zu Konjunktivitis oder Blepharitis, die im Studienverlauf aufgetreten sind</p> <p>e: RR Normalapproximation; KI asymptotisch</p> <p>f: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test</p> <p>CDLQI: Children’s Dermatology Life Quality Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; KI: Konfidenzintervall; IGA: Investigator’s Global Assessment; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>					

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dupilumab			Placebo			Dupilumab vs. Placebo
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 16 MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 16 MW (SE) ^b	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
AD-1526 (Woche 16)							
Morbidität							
Symptomatik							
patientenberichtete Symptomatik (POEM) ^{c, d}	82	21,0 (5,0)	-10,1 (0,77)	85	21,1 (5,9)	-4,9 (0,75)	-5,28 [-7,39; -3,17]; < 0,001 Hedges' g ^e : -0,76 [-1,07; -0,44]
Schlafstörungen – SCORAD VAS ^{c, d}	82	5,4 (3,4)	-3,6 (0,30)	85	5,6 (3,1)	-2,04 (0,30)	-1,52 [-2,35; -0,70]; < 0,001 Hedges' g ^e : -0,56 [-0,87; -0,25]
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS ^f					- ^g		
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientinnen und Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: berechnet mit ANCOVA-Modell; Behandlung, Wert zu Studienbeginn, Gewicht und Schweregrad der atopischen Dermatitis (IGA) als Faktoren</p> <p>c: Ersetzung fehlender Werte mittels MI</p> <p>d: Ein hoher Wert bedeutet eine schwere Symptomatik, ein negativer Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Dupilumab.</p> <p>e: Berechnung des IQWiG aus Mittelwertdifferenz und KI</p> <p>f: Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand, ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Dupilumab.</p> <p>g: Endpunkt nicht erhoben</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; IGA: Investigator's Global Assessment; MD: Mittelwertdifferenz; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>							

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteile für die Symptome Juckreiz und Schlafstörungen, die patientenberichtete Symptomatik und die Verbesserung des EASI Scores um 75 % und 90 % sowie die Verbesserung des SCORAD Scores um 75 %.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil beim Erreichen eines DLQI von 0 oder 1.
Nebenwirkungen	↓	Nachteile bei Augenerkrankungen.
<p>Erläuterungen: ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential ↔: kein relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor n.b.: nicht bewertbar</p>		

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 5300 bis 10600 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Dupixent® (Wirkstoff: Dupilumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. November 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf

Bei Patienten, die nach 16 Behandlungswochen kein Ansprechen aufweisen, ist eine Beendigung der Behandlung in Betracht zu ziehen. Einige Patienten mit einem anfänglich partiellen Ansprechen können von einer über 16 Wochen hinaus fortgeführten Behandlung profitieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dupilumab	19 058,35 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Topische Therapien</i>	
Hydrocortisonbutyrat ²	patientenindividuell unterschiedlich
Methylprednisolon ³	patientenindividuell unterschiedlich
Clobetasol ⁴	patientenindividuell unterschiedlich
Tacrolimus	patientenindividuell unterschiedlich
<i>Systemische Therapien</i>	
Ciclosporin	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Februar 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

² Hydrocortisonbutyrat wird beispielhaft für die topischen Glukokortikoide der Klasse II dargestellt.

³ Methylprednisolon wird beispielhaft für die topischen Glukokortikoide der Klasse III dargestellt.

⁴ Clobetasol wird beispielhaft für die topischen Glukokortikoide der Klasse IV dargestellt.