



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Dupilumab

Vom 17. Mai 2018

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage.....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten.....	17
4. Verfahrensablauf	17
5. Beschluss.....	19
6. Anhang.....	26
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	26
B. Bewertungsverfahren	30
1. Bewertungsgrundlagen.....	30
2. Bewertungsentscheidung	30
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	30
2.2 Nutzenbewertung.....	30
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	30
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	30
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30
2.2.4 Therapiekosten	30
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....	31
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	32
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	36
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	37
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	37
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	40
5.1 Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	40
5.2 Stellungnahme: Swedish Orphan Biovitrum GmbH	74

5.3	Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG.....	78
5.4	Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH	90
5.5	Stellungnahme: Almirall Hermal GmbH	95
5.6	Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH.....	102
5.7	Stellungnahme: LEO Pharma GmbH	109
5.8	Stellungnahme: Pfizer Pharma GmbH	115
5.9	Stellungnahme: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	122
5.10	Stellungnahme: Galderma Laboratorium GmbH.....	131
5.11	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	143
5.12	Stellungnahme: Prof. Dr. Diamant Thaci.....	152
5.13	Stellungnahme: Prof Dr Thomas Werfel Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)	166
5.14	Stellungnahme: Selbsthilfegemeinschaft Haut e.V.	184
5.15	Stellungnahme: Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V.	189
5.16	Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	199
5.17	Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.....	206
5.18	Stellungnahme: Dr. med. Ralph von Kiedrowski.....	230
5.19	Stellungnahme: Prof. Dr. Matthias Augustin für Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG).....	253
D.	Anlagen.....	288
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	288
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	311

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Dupilumab ist der 1. Dezember 2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 1. Dezember 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2018 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik

gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Dupilumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dupilumab (Dupixent®) gemäß Fachinformation

Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dupilumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, ist:

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

- topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 4
- Tacrolimus (topisch)
- UV-Therapie (UVA²/NB-UVB³)
- systemische Glukokortikoide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie)
- Ciclosporin

Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

² UVA1 ist hiervon nicht umfasst, da ausgeschlossen

³ Schmalband-UVB (311 nm)

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 4, Pimecrolimus (moderates atopisches Ekzem), Tacrolimus (moderates bis schweres atopisches Ekzem), systemische Glukokortikoide (schweres Ekzeme), Ciclosporin (schwere atopische Dermatitis), sowie Antihistaminika.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen für die Behandlung UV-Therapien (UVA/NB-UVB³) in Frage, jedoch nicht die UVA1, da sie keine erstattungsfähige Therapie darstellt.

zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

- Therapiehinweise zu Tacrolimus (Beschluss vom 04.09.2003) und Pimecrolimus (Beschluss vom 04.09.2003)

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Gemäß systemischer Übersichtsarbeiten und dem Therapiehinweis von Tacrolimus bestehen Nachteile hinsichtlich der Wirksamkeit von Pimecrolimus gegenüber Tacrolimus. Demnach wird der Einsatz von Tacrolimus aus der Wirkstoffklasse der topischen Calcineurininhibitoren vorzugsweise empfohlen.

Der Einsatz von Antihistaminika wird für die Behandlung der atopischen Dermatitis nicht empfohlen.

Die systemischen Glukokortikoide sollen insbesondere aufgrund des Nebenwirkungsprofils nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie eingesetzt werden. Auch kann für Ciclosporin aufgrund des Nebenwirkungsprofils keine Empfehlung für eine längere Gabe abgeleitet werden.

Gemäß Zulassung sind jene Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, die für eine systemische Therapie in Frage kommen; dies schließt den Einsatz von phototherapeutischen Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht aus, auch wenn diese nicht den systemischen Therapien zugeordnet werden. Unter Abwägung des Nutzen-Schaden Verhältnisses in Verbindung mit patientenindividuellen Faktoren sowie Krankheitsverläufen stellen nach ärztlicher Maßgabe phototherapeutische Verfahren in Form der NB-UV-B- Bestrahlung sowie der UVA-Therapie mögliche und geeignete Therapieoptionen dar.

Da das Anwendungsgebiet von Dupilumab die Behandlung der moderaten bis schweren atopischen Dermatitis umfasst, können je nach Ausprägung der Erkrankung und Vorbehandlung der Patienten sowohl topische Therapien als auch systemische Therapien zur Anwendung kommen. Bei der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vorausgesetzt, dass in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime zum Einsatz kommt. Bei einer Unverträglichkeit kommen andere, alternative Wirkstoffe zur

Anwendung. Insbesondere da es sich bei der atopischen Dermatitis um eine Erkrankung mit fluktuierender Symptomatik – auch saisonal bedingt – handelt, muss die Behandlung individuell angepasst werden. Eine bestimmte Therapie, die für alle Patienten zweckmäßig ist, kann nicht bestimmt werden.

Eine Therapieanpassung während der Schübe ist abzugrenzen von einer Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen. Eine Therapieanpassung während eines Schubes (z.B. kurzfristige Gabe von systemischen Glukokortikoiden) kann notwendig sein. Dies wäre als ein Bestandteil des patientenindividuell optimierten Therapieregimes im Rahmen des angestrebten Anwendungsgebietes anzusehen. Neben der Behandlung der Schübe sollte ebenso eine Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen möglich sein.

Zusammenfassend wird für die Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis als zweckmäßige Vergleichstherapie für Dupilumab ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime unter Berücksichtigung aller weiteren zugelassenen Therapieoptionen (topische Glukokortikoide Klasse 2-4, Tacrolimus, systemische Glukokortikoide - nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie - und Ciclosporin) sowie erstattungsfähigen nicht-medikamentösen Behandlungen (UVA-Therapie und NB-UVB) bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dupilumab wie folgt bewertet:

Zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte CHRONOS Studie.

Im Dossier zieht der pharmazeutische Unternehmer außerdem die Studie CAFE für den Nachweis des Zusatznutzens heran. Die CAFE Studie stellt eine randomisierte, doppelblinde Phase-3-Studie dar, in welcher Dupilumab mit Placebo verglichen wird. Eine standardisierte Hintergrundtherapie steht für alle Patienten zur Verfügung. Die Behandlungsdauer von 16 Wochen ist jedoch nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab als Langzeitbehandlung bei der chronisch verlaufenden sowie saisonal fluktuierenden atopischen Dermatitis zu machen.

Die vorgelegte Studie CHRONOS (n=740) ist eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-3-Studie in welcher Dupilumab in Kombination mit topischen Glukokortikoiden (TCS) gegenüber Placebo in Kombination mit TCS verglichen wird. In der Studie werden zwei verschiedene Dupilumab Dosierungen (300 mg Dupilumab 1-mal pro Woche (n= 319) oder 300 mg Dupilumab 1-mal alle zwei Wochen (n=106)) gegenüber Placebo+ TCS (n=315) verglichen.

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden ausschließlich jene Patienten herangezogen, welche die in Deutschland zugelassene Dosierung von Dupilumab (1-mal alle 2 Wochen) während der Studie verabreicht bekommen haben.

In diese Studie wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis eingeschlossen. Der Schweregrad der atopischen Dermatitis war in der Studie definiert über einen Investigator's Global Assessment (IGA) ≥ 3 , Läsionen $\geq 10\%$ der Körperoberfläche, Eczema Area and Severity Index (EASI) ≥ 16 sowie einen Peak Pruritus

NRS \geq 3. Es wurden Patienten in die Studie eingeschlossen die in den letzten 6 Monaten vor Studieneinschluss auf topische und/oder systemische Therapien versagt haben.

Zu Beginn der Studie erhielten alle Patienten nach einer Auswaschphase eine standardisierte Hintergrundtherapie mit mittelstark wirksamen TCS. Im Verlauf der Studie waren abhängig vom Krankheitsverlauf weitere Anpassungen der Begleitbehandlung vorgesehen. Stellen mit empfindlicher Haut wurden mit schwach wirksamen TCS oder topischen Calcineurininhibitoren (TCI) behandelt und konnten patientenindividuell angepasst werden. Die Therapie mit mittelstark wirksamen TCS wurde bei läsionsfreiem oder beinahe läsionsfreiem Hautbild auf schwach wirksame TCS reduziert und danach abgesetzt. Bei erneutem Auftreten der Läsionen wurde die Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS reinitiiert. Falls die Läsionen unter mittelstarkwirksamen TCS fortbestanden oder sich verschlechterten war eine Therapieeskalation möglich. Als Rescue-Therapie waren stark oder sehr stark wirksame TCS, systemische Glukokortikoide, systemische nicht steroidale Immunsuppressiva und Phototherapie möglich.

Eine Rescue-Therapie, welche in den ersten zwei Wochen nach Studienbeginn eingesetzt wurden, führte zum Abbruch der Studie für die Patienten. Erfolgte die Rescue-Therapie mit systemischen Therapieoptionen oder Phototherapie nach Woche 2 der Studie so konnte die Behandlung nach einer Auswaschphase weitergeführt werden.

Die als Begleittherapie eingesetzten topischen Glukokortikoide wurden demnach zulassungskonform bei allen Patienten abgesetzt, wenn sie läsionsfrei oder fast läsionsfrei waren (16 % der Patienten im Vergleichsarm). Die Patienten im relevanten Dupilumab Studienarm wurden, entsprechend der Zulassung, kontinuierlich über den gesamten Studienzeitraum mit Dupilumab behandelt. In der CHRONOS Studie standen systemische Therapieoptionen (u.a. Ciclosporin und systemische Glukokortikoide) als Rescue-Therapie für die Behandlung eines Schubes zur Verfügung. Während im Interventionsarm alle Patienten mit der systemischen Therapie Dupilumab behandelt wurden, erhielten im Vergleichsarm 26 % eine systemische Therapie im Rahmen einer Rescue-Therapie.

Die ko-primären Endpunkte der Studie bildeten der EASI 75 sowie der IGA. Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Auswertungen zum finalen Datenschnitt vom Dezember 2016 herangezogen, da zu diesem Zeitpunkt alle randomisierten Patienten Woche 52 erreicht hatten.

Bei den für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkten (Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), Patientenberichtete Symptomatik (POEM), Lebensqualität (DLQI), Schlafstörungen (SCORAD-VAS)) zeigte sich ein relevanter, zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlicher Anteil fehlender Werte von etwa 7 % im Dupilumab-Arm und 16 % im Kontrollarm. Beim Endpunkt Juckreiz (Peak Pruritus NRS) liegt ein Anteil fehlender Werte von insgesamt über 30 % vor. Der pharmazeutische Unternehmer zieht in seinem Dossier keine Auswertungsstrategien heran in welcher die beobachteten Werte nach einer Rescue-Behandlung herangezogen werden und fehlende Werte ersetzt werden. Für stetige Endpunkte wird daher für die Nutzenbewertung von Dupilumab die in der CHRONOS Studie prädefinierte Sensitivitätsanalyse herangezogen, dabei werden fehlende Werte mittels multipler Imputation ersetzt. Für Endpunkte (dichotome Zielgrößen) mit fehlenden Analysen führte das IQWiG eigene Berechnungen durch. Dabei wurden fehlende Werte in beiden Behandlungsarmen gemäß dem Ereignisanteil in der Kontrollgruppe ersetzt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In den beiden relevanten Studienarmen traten bis zu Woche 52 keine Todesfälle auf.

Morbidität

Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von Juckreiz (Peak Pruritus NRS), EASI, SCORAD, Schlafstörungen (SCORAD–VAS), patientenberichteter Symptomatik (POEM) und Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) dargestellt.

Juckreiz (Peak Pruritus NRS)

Der Juckreiz wurde mittels der Peak Pruritus NRS Skala erfasst, wobei ein Wert von 0 kein Juckreiz und ein Wert von 10 den schlimmsten vorstellbaren Juckreiz entsprach.

Es wird die Verbesserung um ≥ 4 Punkte bis Woche 52 betrachtet. Für den Endpunkt Juckreiz zeigte sich für die relevante Teilpopulation der CHRONOS Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Dupilumab-Arm zeigte sich bei 69,7 % der Patienten eine Verbesserung des Juckreizes im Kontrollarm hingegen kam es bei 36,9 % der Patienten zu einer Verbesserung (Relatives Risiko (RR) 1,89; 95 %-Konfidenzintervall (KI) [1,50; 2,39]; $p < 0,0001$). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zeigen ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Dupilumab beim Erreichen einer Verbesserung des Juckreizes (RR: 1,64; 95 %-KI [1,27; 2,12]).

Eczema Area and Severity Index (EASI 75 und EASI 90 Response)

Der EASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitschwere in der Versorgung von Relevanz. Der EASI dient in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Ermittlung des Schweregrades der atopischen Dermatitis. Die Symptome Erythem, Ödem / Papelbildung, Abschürfungen sowie Lichenifikation der Haut werden jeweils für die Körperregionen Kopf und Hals, Rumpf, Arme und Beine vom Arzt mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 3 (sehr schwer) bewertet. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Basierend auf der Bewertung der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtscore gebildet. Der EASI-Score kann zwischen 0 (keine Anzeichen von atopischer Dermatitis) und 72 liegen.

Die Operationalisierung des EASI erfolgte anhand der Anzahl der Patienten, die vom Studienbeginn zu Woche 52 jeweils eine Verbesserung des EASI-Scores um 90 % (EASI 90) und 75 % (EASI 75) erreichten.

Ein EASI 75 – bzw. ein EASI 90 - Response wird als patientenrelevant gewertet. Es zeigen sich für beide Response-Schwellenwerte (EASI 75 und EASI 90) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab (EASI 75: RR 1,52; 95 %-KI [1,28; 1,81]; $p < 0,001$; EASI 90: RR 2,03; 95 %-KI [1,56; 2,63]; $p < 0,001$).

Unter der Therapie mit Dupilumab erreichten zu Woche 52 73 % der Patienten einen EASI 75-Response, wobei unter der Behandlung mit Placebo+TCS hingegen nur 47,9 % der Patienten einen EASI 75 erzielten. Einen EASI 90 erreichten zu Woche 52 56,6 % der Patienten im relevanten Dupilumab Arm und 27,9 % der Patienten im Placebo+TCS Arm. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zeigen ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied für beide Operationalisierungen.

Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD)

Der SCORAD stellt ein weiteres etabliertes Instrument zur Beurteilung des Schweregrads der atopischen Dermatitis dar. Er setzt sich aus drei Komponenten zusammen:

- Beurteilung des flächenhaften Ausmaßes der Hautveränderungen durch den Arzt.
- Beurteilung der Intensität der Hautveränderungen für 6 Symptome (Erythem, Ödem / Pappelbildung, Nässen / Krustenbildung, Hautabschürfung, Lichenifikation sowie Trockenheit nicht befallener Haut) durch den Arzt
- patientenberichtete Erhebung der Symptome Schlaflosigkeit und Juckreiz der letzten 3 Tage oder Nächte jeweils auf einer VAS von 0 (keine Symptome) bis 10 (schwerste Symptome)

Aus den drei Komponenten des SCORAD wird ein Gesamtscore errechnet. Der SCORAD kann Werte zwischen 0 und 103 annehmen.

Die Operationalisierung des SCORAD erfolgte anhand der Anzahl der Patienten, die vom Studienbeginn zu Woche 52 jeweils eine Verbesserung des SCORAD-Scores um 90 % (SCORAD 90) und 75 % (SCORAD 75) erreichten. Im Gesamtscore sind die Symptome Schlaflosigkeit und Juckreiz enthalten. Für den Endpunkt Schlaflosigkeit können die Auswertungen der SCORAD-VAS Skala verwendet werden. Für den Endpunkt Juckreiz liegen keine separaten Auswertungen vor.

SCORAD 75 und SCORAD 90

Ein SCORAD 75 – bzw. ein SCORAD 90 - Response wird als patientenrelevant gewertet. Es zeigen sich für beide Response-Schwellenwerte (SCORAD 75 und SCORAD 90) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab (SCORAD 75: RR 2,25; 95 %-KI [1,57; 3,22]; $p < 0,001$; SCORAD 90: RR 1,77; 95 %-KI [0,89; 3,54]; $p < 0,119$).

Unter der Therapie mit Dupilumab erreichten zu Woche 52 39,4 % der Patienten einen SCORAD 75-Response unter der Behandlung mit Placebo+TCS erzielten hingegen nur 17,5 % der Patienten einen SCORAD 75. Einen SCORAD 90 erreichten zu Woche 52 12,1 % der Patienten im relevanten Dupilumab Arm und 6,8 % der Patienten im Placebo+TCS Arm. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zeigen ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied für beide Operationalisierungen.

Schlafstörungen (SCORAD-VAS)

Schlafstörungen werden patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst, auf welcher der Patient seine Schlafstörungen zum Zeitpunkt der Messung einschätzt. Für die mittlere Veränderung für den patientenrelevanten Endpunkt Schlafstörungen, zeigt sich ein statistisch signifikanter, positiver Effekt zugunsten von Dupilumab+TCS im Vergleich zu Placebo+TCS (-4,1 vs. -2,9 MD -1,2 [95 %-KI -1,6; -0,7]; $p < 0,001$). Dabei handelt es sich um einen klinisch relevanten Effekt.

Patientenberichtete Symptomatik (POEM)

Der POEM ist ein Instrument zur Erfassung der Symptomatik bei Patienten mit atopischer Dermatitis. In dem Fragebogen wird die Häufigkeit des Auftretens 7 verschiedener Symptome (Juckreiz, Schlafstörungen, Blutungen der Haut, nässende Haut, rissige Haut, schuppige Haut, trockene/raue Haut) innerhalb der vorangegangenen Woche erfasst. Die Häufigkeit wird erfasst und der Gesamtscore gebildet (Werte zwischen 0 und 28). Ein hoher Wert entspricht hierbei einer schweren Symptomatik. Für die Nutzenbewertung wird die mittlere Veränderung des POEM zu Woche 52 im Vergleich zum Studienbeginn herangezogen. Für die mittlere Veränderung für die patientenberichtete Symptomatik zeigt sich ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter, positiver Effekt zugunsten von Dupilumab+ TCS im Vergleich zu Placebo+TCS (-13,8 vs. -6,7 MD -7,0 [95 %-KI -8,5; -5,6]; $p < 0,001$).

Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D)

Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Auf dieser schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) ein. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) zeigt sich für die mittlere Veränderung zu Woche 52 gegenüber Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab. (21,4 vs. 15,2; MD 6,2 [95 %-KI 2,46; 9,85]; $p < 0,001$). Die klinische Relevanz dieses Effektes lässt sich aber nicht abschließend beurteilen, da das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g : 0,37 [0,15; 0,59]).

Lebensqualität

Dermatology Life Quality Index (DLQI)-Response

Beim DLQI handelt es sich um einen validierten Fragebogen zur Ermittlung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit dermatologischen Erkrankungen. Erfasst werden 10 Items zu 6 Domänen: Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung; der Fragebogen wird vom Patienten ausgefüllt. Jedes Item hat 4 Antwortkategorien, die von 0 (gar nicht) bis 3 (sehr stark) gehen. Daraufhin wird ein Gesamtscore gebildet (Werte von 0 bis 30). Je niedriger der Score, desto besser ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Für den Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zeigt sich zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab (45,5 % der Patienten) im Vergleich zu Placebo+TCS (17,8 % der Patienten) (RR 2,55; 95 %-KI [1,82; 3,58] $p < 0,001$).

Nebenwirkungen

Da unerwünschte Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen nahezu bei jedem Patienten mindestens einmal auftraten, werden die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

In den Behandlungsgruppen ergeben sich zwischen Dupilumab+TCS und Placebo+TCS keine statistisch signifikanten Unterschiede für den Endpunkt SUE.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein statistisch signifikanter Unterschied vor, allerdings wird von einem nicht mehr als geringfügigen Effekt ausgegangen (RR 0,33; 95 %-KI [0,10; 1,07] $p < 0,049$).

Spezifische UEs

Augenerkrankungen (SOC) und Konjunktivitis (broad CMQ)

Für den Endpunkt Augenerkrankungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dupilumab (RR 2,05 95 %-KI [1,39; 3,04] $p < 0,001$). Im relevanten Dupilumab-Arm traten bei 30 % der Patienten Augenerkrankungen bis zu Woche 52 auf und lediglich bei 14,6 % der Patienten im Placebo+TCS Arm. Ergänzend wird die CMQ Konjunktivitis betrachtet, da diese die im Studienverlauf häufig beobachteten Konjunktividen umfasst. Es ergeben sich vergleichbare Effekte zuungunsten von Dupilumab (RR 2,21 95 %-KI [1,4; 3,47] $p < 0,001$).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

In den Behandlungsgruppen ergeben sich zwischen Dupilumab+TCS und Placebo+TCS keine statistisch signifikanten Unterschiede für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen.

Infektionen, die länger als 2 Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen

In den Behandlungsgruppen ergeben sich zwischen Dupilumab+TCS und Placebo+TCS keine statistisch signifikanten Unterschiede für den Endpunkt Infektionen, die länger als 2 Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Für den Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort liegt zwar ein statistisch signifikanter Unterschied vor, allerdings wird von einem nicht mehr als geringfügigen Effekt ausgegangen. (RR 1,57; 95 %-KI [1,05; 2,33] $p < 0,033$).

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Dupilumab zur Behandlung der mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, liegen aus der CHRONOS Studie Ergebnisse im Vergleich zu Placebo+TCS zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Zusammenfassend zeigen sich anhand der vorgelegten Daten unter der Endpunktkategorie Morbidität für die Symptome Juckreiz und Schlafstörungen, die patientenberichtete Symptomatik, den Gesundheitszustand, der Verbesserung des EASI Scores um 75 % bzw. 90 % sowie der Verbesserung des SCORAD Scores um 75 % ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab+TCS gegenüber Placebo+TCS.

Ebenso ergibt sich in der Endpunktkategorie der Lebensqualität beim Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab+ TCS gegenüber Placebo+TCS.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich Nachteile für die Behandlung mit Dupilumab hinsichtlich der Endpunkte Augenerkrankungen und Konjunktivits.

Somit zeigen sich positive Effekte für Morbidität und Lebensqualität sowie ein nachteiliger Effekt hinsichtlich Nebenwirkungen. Diese negativen Effekte stellen die beträchtlichen positiven Effekte von Dupilumab jedoch nicht in Frage.

Im relevanten Dupilumab-Arm werden die Patienten auch bei Läsionsfreiheit kontinuierlich weiterbehandelt. In beiden Armen konnte die topische Begleittherapie bei läsionsfreien sowie fast läsionsfreien Patienten abgesetzt werden. Im Vergleichsarm wurde bei 16 % der Patienten die topische Therapie abgesetzt, was das Gesamtergebnis nicht infrage stellt. Allerdings steht mit Dupilumab erstmalig eine systemische Therapieoption als Langzeitbehandlung für Patienten mit atopischer Dermatitis zur Verfügung. Die systemischen Therapien, welche für ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime gemäß bestimmter zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Verfügung stehen, sind im Gegensatz dazu für eine Langzeitbehandlung über 52 Wochen und länger nicht geeignet. Eine kontinuierliche Gabe der topischen Glukokortikoide wird weder klinisch (aufgrund von Nebenwirkungen) noch gemäß Zulassung empfohlen. Trotz beschriebener Einschränkungen in der CHRONOS Studie kann davon ausgegangen werden, dass die bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie in Form eines patientenindividuell optimierten Therapieregimes weitestgehend adäquat umgesetzt wurde.

In der Gesamtschau werden die positiven Effekte von Dupilumab auf alle untersuchten Morbiditäts-Endpunkte und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich eingestuft.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis von einer randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Phase-III-Studie. Aus der dreiarmligen Studie sind der Vergleichsarm (Placebo+TCS) sowie der Dupilumab - Arm mit zulassungskonformer Dosierung relevant. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft ebenso wie die Endpunkte Gesamtmortalität und alle berücksichtigten Nebenwirkungsendpunkte.

Durch einen relevanten, zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlichen Anteil fehlender Werte wurde das ITT-Prinzip bei den Auswertungen zu den Morbiditätseindpunkten verletzt und somit das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Da für die Symptom-Endpunkte patientenberichtete Symptomatik (POEM) und Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität jeweils valide Sensitivitätsanalysen vorliegen, wird die Ergebnissicherheit dieser Endpunkte trotz hohem Verzerrungspotenzial nicht herabgestuft.

Insgesamt wird daher für die Aussagesicherheit ein Hinweis abgeleitet.

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

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zu Grunde gelegt. Die Anzahl der Patienten in der gesamten GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung.

2.3 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: 3. April 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004390/WC500236507.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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2018).

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreise als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 (Abs. 1) SGB V erhoben.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen. Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeiten abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Bei der Kostendarstellung wurden nur verschreibungspflichtige Fertigarzneimittel einbezogen. Bei der topischen Behandlung mit Glukokortikoiden kommen häufig Rezepturen zum Einsatz, die hier nicht berücksichtigt wurden.

Behandlungsdauer:

Die topischen Therapieoptionen werden je nach Ausprägung und Lokalisation der Erkrankung patientenindividuell eingesetzt. Die Therapie wird insbesondere an das patientenindividuelle Auftreten der Schübe angepasst, so dass die Behandlungsdauer patientenindividuell ist.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26	1	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>topische Therapien⁴</i>				
Hydrocortisonbutyrat	2 x täglich für 8 Wochen	Patientenindividuell unterschiedlich		
Methylprednisolon	1x täglich für 6 Wochen	Patientenindividuell unterschiedlich		

⁴ Beispielhaft werden je ein Wirkstoff der Klasse II (Hydrocortisonbutyrat), der Klasse III (Methylprednisolon) sowie der Klasse-IV (Clobetasol) der topischen Glukokortikoide dargestellt.

Clobetasol	1 x täglich für 2 Wochen	Patientenindividuell unterschiedlich
Tacrolimus	2 x täglich	Patientenindividuell unterschiedlich
<i>Systemische Therapien</i>		
Prednison	1x täglich	Patientenindividuell unterschiedlich
Prednisolon	1 x täglich	Patientenindividuell unterschiedlich
Ciclosporin	2 x täglich	Patientenindividuell unterschiedlich
<i>Phototherapien</i>		
UV-A	Patientenindividuell unterschiedlich	
NB-UV-B ³	Patientenindividuell unterschiedlich	

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Bei Prednison und Prednisolon wurden die Wirkstärken von 5 mg, 10 mg und 20 mg dargestellt. Darüber hinaus gibt es noch Packungen mit einer Wirkstärke von 1 mg, 2 mg oder für Prednisolon auch 50 mg.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosierung	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab	300 mg	300 mg/ 2 Wochen	6 Fertigspritzen	26 Fertigspritzen mit 300 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>topische Therapien</i>				
Hydrocortisonbutyrat	0,1 %	patientenindividuell	100 g	patientenindividuell
Methylprednisolon	0,1 %	patientenindividuell	100 g	patientenindividuell
Clobetasol	0,05 %	patientenindividuell	50 g	patientenindividuell
Tacrolimus	0,03 – 0,1 %	patientenindividuell	60 g	patientenindividuell

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosierung	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Systemische Therapien</i>				
Prednison	5-20 mg	patientenindividuell	100 Tabletten	patientenindividuell
Prednisolon	5-20 mg	patientenindividuell	100 Tabletten	patientenindividuell
Ciclosporin	25 -100 mg	2,5 - 5 mg/kg KG	100 Kapseln	patientenindividuell

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Dupilumab	5.233,55 €	1,77 €	295,62 €	4.936,16 €
<i>Kombinationspartner und Vergleichstherapien</i>				
<i>Topische Therapien</i>				
Hydrocortisonbutyrat 0,1 % ⁵	26,68 €	1,77 €	1,24 €	23,67 €
Methylprednisolon 0,1 % ⁶	26,68 €	1,77 €	1,24 €	23,67 €
Clobetasol 0,05 % ⁶	18,94 €	1,77 €	0,63 €	16,54 €
Tacrolimus 0,03 %	83,44 €	1,77 €	4,01 €	77,66 €
Tacrolimus 0,1 %	92,69 €	1,77 €	4,52 €	86,40 €
<i>Systemische Therapien</i>				
Prednison 5 mg ⁶	16,41 €	1,77 €	0,43 €	14,21 €
Prednison 10 mg ⁷	20,90 €	1,77 €	0,78 €	18,35 €

⁵ Festbetrag (Stufe III)

⁶ Festbetrag (Stufe I)

Prednison 20 mg ⁷	28,95 €	1,77 €	1,42 €	25,76 €
Prednisolon 5 mg ⁷	15,10 €	1,77 €	0,33 €	13,00 €
Prednisolon 10 mg ⁷	17,48 €	1,77 €	0,51 €	15,20 €
Prednisolon 20 mg ⁷	21,29 €	1,77 €	0,82 €	18,70 €
Ciclosporin 25 mg ⁷	105,85 €	1,77 €	7,50 €	96,58 €
Ciclosporin 50 mg ⁷	202,04 €	1,77 €	15,11 €	185,16 €
Ciclosporin 100 mg ⁷	395,71 €	1,77 €	30,43 €	363,51 €

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2018

Kosten der Phototherapie:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation A				
UV-A/ NB-UV-B ³	Selektive Phototherapie (GOP 30430)	patienten- individuell	5,86 € ⁷	patienten- individuell

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der

⁷ Betrag nur einmal am Behandlungstag.

Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 7. Oktober 2016, eingegangen am 7. Oktober 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. November 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 9. Dezember 2016 statt.

Am 1. Dezember 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dupilumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Dezember 2017 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Dupilumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Februar 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 9. April 2018 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Mai 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Mai 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. November 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. April 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss	9. April 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung

Arzneimittel		
AG § 35a	17. April 2018 2. Mai 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Mai 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Mai 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Mai 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 17. Mai 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Mai 2018 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 8. Mai 2018 (BAnz AT 06.06.2018 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Dupilumab wie folgt ergänzt:

Dupilumab

Beschluss vom: 17. Mai 2018

In Kraft getreten am: 17. Mai 2018

BAnz AT 19.06.2018 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26.09.2017):

Dupilumab wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

- topische Glukokortikoide (TCS) der Klassen 2 bis 4
- Tacrolimus (topisch)
- UV-Therapie (UVA⁸/NB-UVB⁹)
- systemische Glukokortikoide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie)
- Ciclosporin

Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Ergebnisse der Studie CHRONOS (Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS):

Endpunkt	Interventionsgruppe Dupilumab + TCS		Kontrollgruppe Placebo + TCS		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität	110	0 (0)	315	0 (0)	–
Morbidität					
Juckreiz – Peak Pruritus NRS ^a	76	53 (69,7)	198	73 (36,9)	1,89 [1,50; 2,39] < 0,001 ^b Sensitivitätsanalyse ^c 1,64

⁸ UVA1 ist hiervon nicht umfasst, da ausgeschlossen

⁹ Schmalband-UVB (311 nm)

Endpunkt	Interventionsgruppe Dupilumab + TCS		Kontrollgruppe Placebo + TCS		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
					[1,27; 2,12]
EASI 75	99	72 (72,7)	265	127 (47,9)	1,52 [1,28; 1,81] < 0,001 ^b Sensitivitätsanalyse ^c 1,48 [1,24; 1,77]
EASI 90	99	56 (56,6)	265	74 (27,9)	2,03 [1,56; 2,63] < 0,001 ^b Sensitivitätsanalyse ^c 1,96 [1,50; 2,55]
SCORAD 75	99	39 (39,4)	263	46 (17,5)	2,25 [1,57; 3,22] < 0,001 ^b Sensitivitätsanalyse ^c 2,17 [1,51; 3,12]
SCORAD 90	99	12 (12,1)	263	18 (6,8)	1,77 [0,89; 3,54] 0,119 Sensitivitätsanalyse ^c 1,72 [0,85; 3,46]

Endpunkt	Interventionsgruppe Dupilumab + TCS			Kontrollgruppe Placebo + TCS			Intervention vs. Kontrolle
	N ^d	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Zu Woche 52 MW (SE) ^e	N ^d	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Zu Woche 52 MW (SE) ^e	MD [95 %-KI] p-Wert ^e
Morbidität							
Patienten- berichtete Symptomatik (POEM) ^f	106	20,3 (5,7)	-13,8 (0,66)	315	20,0 (6,0)	-6,7 (0,40)	-7,0 [-8,51; -5,57] < 0,001 Hedges' g ^g : -1,05 [-1,28; -0,81]
Schlaf- störungen – SCORAD- VAS	99	5,7 (3,18)	-4,1 (0,19)	263	4,8 (3,29)	-2,9 (0,12)	-1,2 [-1,6; -0,7] < 0,001 Hedges' g: -0,61 [-0,84; -0,38]

Endpunkt	Interventionsgruppe Dupilumab + TCS			Kontrollgruppe Placebo + TCS			Intervention vs. Kontrolle MD [95 %-KI] p-Wert ^e
	N ^d	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Zu Woche 52 MW (SE) ^e	N ^d	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Zu Woche 52 MW (SE) ^e	
Gesundheits- Zustand (EQ-5D-VAS) †	106	57,8 (22,5)	21,4 (1,65)	319	56,5 (23,7)	15,2 (0,97)	6,2 [2,46; 9,85] < 0,001 Hedges' g ^g : 0,37 [0,15; 0,59]

Endpunkt	Interventionsgruppe Dupilumab + TCS		Kontrollgruppe Placebo + TCS		Intervention vs. Kontrolle Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
DLQI (0 oder 1)	99	45 (45,5)	264	47 (17,8)	2,55 [1,82; 3,58] < 0,001 ^b Sensitivitätsanalyse ^c : 2,45 [1,74; 3,45]
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	110	101 (91,8)	315	278 (88,3)	-
SUEs	110	4 (3,6)	315	20 (6,3)	0,57 [0,20; 1,64] 0,302 ^b
Abbruch wegen UE	110	3 (2,7)	315	26 (8,3)	0,33 [0,10; 1,07] 0,049 ^{b, h}
Augen- erkrankungen	110	33 (30,0)	315	46 (14,6)	2,05 [1,39; 3,04] < 0,001 ⁱ
Konjunktivitis (broad CMQ) ^j (ergänzend dargestellt)	110	27 (24,5)	315	35 (11,1)	2,21 [1,40; 3,47] < 0,001 ⁱ
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	110	68 (61,8)	315	188 (59,7)	1,04 [0,87; 1,23] 0,740 ⁱ
Infektionen, die länger als 2 Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder	110	1 (0,9)	315	6 (1,9)	0,48 [0,06; 3,92] 0,594 ⁱ

Endpunkt	Interventionsgruppe Dupilumab + TCS		Kontrollgruppe Placebo + TCS		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen					
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	110	29 (26,4)	315	53 (16,8)	1,57 [1,05; 2,33] 0,033 ⁱ

a: Verbesserung um ≥ 4 Punkte

b: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés A. et al. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.)

c: Sensitivitätsanalyse des IQWiG: fehlende Werte in beiden Behandlungsarmen wurden gemäß dem Anteil von Patientinnen und Patienten mit Ereignis im Kontrollarm ersetzt und eine Varianzkorrektur gemäß dem Data Set Re-Sizing Approach (Ansatz W3 in Higgins JPT et al., Clin Trials 2008; 5(3): 225-239.) vorgenommen.

d: 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 Patientenzahlen basieren.

e: berechnet mit ANCOVA-Modell; Behandlung, Baselinewert, Region und Schweregrad der atopischen Dermatitis (IGA) als Faktoren

f: Ersetzung fehlender Werte mittels MI

g: Berechnung des IQWiG aus Mittelwertdifferenz und KI

h: Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden

i: Berechnung des IQWiG von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martín Andrés A. et al. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.)

j: Ergänzend wird eine vom pU im Rahmen der Studie festgelegten Operationalisierung zu Konjunktivitis mit 16 PTs dargestellt (Conjunctivitis broad CMQ). Die Untersuchung von Konjunktivitis-Ereignissen beruht auf dem erhöhten Auftreten von Konjunktividen sowie weiterer ausgewählter Augenerkrankungen unter einer Therapie mit Dupilumab.

ANCOVA: Kovarianzanalyse; CMQ: Customized MedDRA query; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; IGA: Investigator's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MI: multiple Imputation; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TCS: topische Glukokortikoide; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala, vs.: versus

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

ca. 52 000 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: 3. April 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004390/WC500236507.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 pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dupilumab	21 390,03 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Topische Therapien</i>	
Hydrocortisonbutyrat ¹⁰	patientenindividuell unterschiedlich
Methylprednisolon ¹¹	patientenindividuell unterschiedlich
Clobetasol ¹²	patientenindividuell unterschiedlich
Tacrolimus	patientenindividuell unterschiedlich
<i>Systemische Therapien</i>	
Prednison	patientenindividuell unterschiedlich
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich
Ciclosporin	patientenindividuell unterschiedlich
<i>Phototherapie</i>	
Phototherapie (NB ³ -UV-B, UVA)	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.05.2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. Mai 2018 in Kraft.

¹⁰ Hydrocortisonbutyrat wird beispielhaft für die topischen Glukokortikoide der Klasse II dargestellt.

¹¹ Methylprednisolon wird beispielhaft für die topischen Glukokortikoide der Klasse III dargestellt.

¹² Clobetasol wird beispielhaft für die topischen Glukokortikoide der Klasse IV dargestellt.

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

Berlin, den 17. Mai 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Dienstag, 19. Juni 2018
BAnz AT 19.06.2018 B3
Seite 1 von 4

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Dupilumab**

Vom 17. Mai 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Mai 2018 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 8. Mai 2018 (BAnz AT 06.06.2018 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Dupilumab wie folgt ergänzt:

Dupilumab

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. September 2017):

Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

- topische Glukokortikoide (TCS) der Klassen 2 bis 4
- Tacrolimus (topisch)
- UV-Therapie (UVA¹/NB-UVB²)
- systemische Glukokortikoide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie)
- Ciclosporin

Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Ergebnisse der Studie CHRONOS (Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS):

Endpunkt	Interventionsgruppe Dupilumab + TCS		Kontrollgruppe Placebo + TCS		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität	110	0 (0)	315	0 (0)	–
Morbidität					
Juckreiz – Peak Pruritus NRS ^a	76	53 (69,7)	198	73 (36,9)	1,89 [1,50; 2,39] < 0,001 ^b Sensitivitätsanalyse ^c 1,64 [1,27; 2,12]

¹ UVA1 ist hiervon nicht umfasst, da ausgeschlossen

² Schmalband-UVB (311 nm)



Endpunkt	Interventionsgruppe Dupilumab + TCS		Kontrollgruppe Placebo + TCS		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
EASI 75	99	72 (72,7)	265	127 (47,9)	1,52 [1,28; 1,81] < 0,001 ^b Sensitivitätsanalyse ^c 1,48 [1,24; 1,77]
EASI 90	99	56 (56,6)	265	74 (27,9)	2,03 [1,56; 2,63] < 0,001 ^b Sensitivitätsanalyse ^c 1,96 [1,50; 2,55]
SCORAD 75	99	39 (39,4)	263	46 (17,5)	2,25 [1,57; 3,22] < 0,001 ^b Sensitivitätsanalyse ^c 2,17 [1,51; 3,12]
SCORAD 90	99	12 (12,1)	263	18 (6,8)	1,77 [0,89; 3,54] 0,119 Sensitivitätsanalyse ^c 1,72 [0,85; 3,46]

Endpunkt	Interventionsgruppe Dupilumab + TCS			Kontrollgruppe Placebo + TCS			Intervention vs. Kontrolle
	N ^d	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE) ^e	N ^d	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE) ^e	MD [95 %-KI] p-Wert ^e
Morbidität							
Patientenberichtete Symptomatik (POEM) ^f	106	20,3 (5,7)	-13,8 (0,66)	315	20,0 (6,0)	-6,7 (0,40)	-7,0 [-8,51; -5,57] < 0,001 Hedges' g ^g : -1,05 [-1,28; -0,81]
Schlafstörungen – SCORAD-VAS	99	5,7 (3,18)	-4,1 (0,19)	263	4,8 (3,29)	-2,9 (0,12)	-1,2 [-1,6; -0,7] < 0,001 Hedges' g: -0,61 [-0,84; -0,38]
Gesundheits-Zustand (EQ-5D-VAS) ^f	106	57,8 (22,5)	21,4 (1,65)	319	56,5 (23,7)	15,2 (0,97)	6,2 [2,46; 9,85] < 0,001 Hedges' g ^g : 0,37 [0,15; 0,59]



Endpunkt	Interventionsgruppe Dupilumab + TCS		Kontrollgruppe Placebo + TCS		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
DLQI (0 oder 1)	99	45 (45,5)	264	47 (17,8)	2,55 [1,82; 3,58] < 0,001 ^b Sensitivitätsanalyse ^c 2,45 [1,74; 3,45]
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	110	101 (91,8)	315	278 (88,3)	–
SUEs	110	4 (3,6)	315	20 (6,3)	0,57 [0,20; 1,64] 0,302 ^b
Abbruch wegen UE	110	3 (2,7)	315	26 (8,3)	0,33 [0,10; 1,07] 0,049 ^{b, h}
Augenerkrankungen	110	33 (30,0)	315	46 (14,6)	2,05 [1,39; 3,04] < 0,001 ⁱ
Konjunktivitis (broad CMQ) ^j (ergänzend dargestellt)	110	27 (24,5)	315	35 (11,1)	2,21 [1,40; 3,47] < 0,001 ⁱ
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	110	68 (61,8)	315	188 (59,7)	1,04 [0,87; 1,23] 0,740 ⁱ
Infektionen, die länger als 2 Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen	110	1 (0,9)	315	6 (1,9)	0,48 [0,06; 3,92] 0,594 ⁱ
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	110	29 (26,4)	315	53 (16,8)	1,57 [1,05; 2,33] 0,033 ⁱ

a Verbesserung um ≥ 4 Punkte

b Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martin Andrés A.et al. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.)

c Sensitivitätsanalyse des IQWiG: fehlende Werte in beiden Behandlungsarmen wurden gemäß dem Anteil von Patientinnen und Patienten mit Ereignis im Kontrollarm ersetzt und eine Varianzkorrektur gemäß dem Data Set Re-Sizing Approach (Ansatz W3 in Higgins JPT et al., Clin Trials 2008; 5(3): 225-239.) vorgenommen.

d Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang (gegebenenfalls bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.

e berechnet mit ANCOVA-Modell; Behandlung, Baselinewert, Region und Schweregrad der atopischen Dermatitis (IGA) als Faktoren
f Ersetzung fehlender Werte mittels MI

g Berechnung des IQWiG aus Mittelwertdifferenz und KI

h Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden

i Berechnung des IQWiG von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martin Andrés A.et al. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.)

j Ergänzend wird eine vom pU im Rahmen der Studie festgelegten Operationalisierung zu Konjunktivitis mit 16 PTs dargestellt (Conjunctivitis broad CMQ). Die Untersuchung von Konjunktivitis-Ereignissen beruht auf dem erhöhten Auftreten von Konjunktividen sowie weiterer ausgewählter Augenerkrankungen unter einer Therapie mit Dupilumab.

ANCOVA: Kovarianzanalyse; CMQ: Customized MedDRA query; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; IGA: Investigator's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MI: multiple Imputation; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TCS: topische Glukokortikoide; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala, vs.: versus



2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
ca. 52 000 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: 3. April 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004390/WC500236507.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 pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dupilumab	21 390,03 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Topische Therapien</i>	
Hydrocortisonbutyrat ³	patientenindividuell unterschiedlich
Methylprednisolon ⁴	patientenindividuell unterschiedlich
Clobetasol ⁵	patientenindividuell unterschiedlich
Tacrolimus	patientenindividuell unterschiedlich
<i>Systemische Therapien</i>	
Prednison	patientenindividuell unterschiedlich
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich
Ciclosporin	patientenindividuell unterschiedlich
Phototherapie	
<i>Phototherapie (NB³-UV-B, UVA)</i>	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. Mai 2018 in Kraft.

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

Berlin, den 17. Mai 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

³ Hydrocortisonbutyrat wird beispielhaft für die topischen Glukokortikoide der Klasse II dargestellt.

⁴ Methylprednisolon wird beispielhaft für die topischen Glukokortikoide der Klasse III dargestellt.

⁵ Clobetasol wird beispielhaft für die topischen Glukokortikoide der Klasse IV dargestellt.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. Dezember 2017 ein Dossier zum Wirkstoff Dupilumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. März 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Dupilumab
- **Handelsname:** Dupixent®
- **Therapeutisches Gebiet:** atopische Dermatitis (Hauterkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2017
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.03.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.03.2018
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2017-12-01-D-328)

- [Modul 1 \(725,8 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2201/2017-12-01_Modul1_Dupilumab.pdf)
- [Modul 2 \(897,9 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2202/2017-12-01_Modul2_Dupilumab.pdf)
- [Modul 3 \(2,0 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2203/2017-12-01_Modul3A_Dupilumab.pdf)
- [Modul 4 \(4,1 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2204/2017-12-01_Modul4A_Dupilumab.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(2,3 MB, PDF\)](#)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Dupilumab (Dupixent®)

Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dupilumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, ist:

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

- topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 4
- Tacrolimus (topisch)
- UV-Therapie (UVA*/NB-UVB)
- systemische Glukokortikoide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie)
- Ciclosporin

Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

*UVA1 ist hiervon nicht umfasst, da ausgeschlossen

Stand der Information: September 2017

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs.3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.03.2018 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(776,0 kB, PDF\)](#)

http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2206/2017-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab-D-328.pdf

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2018
- Mündliche Anhörung: 09.04.2018
Bitte melden Sie sich bis zum 02.04.2018 [per E-Mail](#)

<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de> an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/> zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.03.2018** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich

(nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Dupilumab%20-%202017-12-01-D-328>) mit **Betreffzeile *Stellungnahme - Dupilumab - 2017-12-01-D-328***. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 09.04.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.04.2018 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Mai 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 09.04.2018 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Dupilumab**

Stand: 28.03.2018

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	21.03.2018
Swedish Orphan Biovitrum GmbH	09.03.2018
AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG	19.03.2018
Novartis Pharma GmbH	21.03.2018
Almirall Hermal GmbH	22.03.2019
Lilly Deutschland GmbH	22.03.2018
LEO Pharma GmbH	22.03.2018
Pfizer Pharma GmbH	22.03.2018
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	19.03.2018
Galderma Laboratorium GmbH	21.03.2018
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	22.03.2018
"Prof. Dr. Diamant Thaci Leiter der klinischen Prüfung für die Studiengruppe Institut und Exzellenzzentrum für Entzündungsmedizin"	20.03.2018
"Prof Dr Thomas Werfel Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) "	20.03.2018
Selbsthilfegemeinschaft Haut e.V.	20.03.2018
Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V. (daab)	22.03.2018
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	22.03.2018
"Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer"	22.03.2018
Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD) e.V.	22.03.2018
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)	22.03.2018

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Rosenfeld, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Jahn, Hr. Dr.	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja

Zietze, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Böhm (ams), Fr.	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Swedish Orphan Biovitrum GmbH						
Gerke, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Beckert, Fr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG						
Sellenthin, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Goetz, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Novartis Pharma GmbH						
Hacker, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Almirall Hermal GmbH						
Drechsel, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Sickold, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Lilly Deutschland GmbH						
Darowski, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Schlöbe, Fr.	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
Pfizer Pharma GmbH						
Kisser, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herrath, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Erdmann, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bahr, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Galderma Laboratorium GmbH						
Brückner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Löllgen-Waldheim, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
"Prof. Dr. Diamant Thaci Leiter der klinischen Prüfung für die Studiengruppe Institut und Exzellenzzentrum für Entzündungsmedizin"						
Thaci, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
"Prof Dr Thomas Werfel Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) "						
Werfel, Hr. Prof.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

Dr.						
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Hein, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Wilken, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD) e.V.						
von Kiedrowski, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)						
Augustin, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	21.03.2018
Stellungnahme zu	Dupilumab/Dupixent®
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die atopische Dermatitis ist eine chronische, nicht infektiöse Hauterkrankung, der eine dauerhafte Entzündung zugrunde liegt. Sie ist charakterisiert durch gerötete, nässende und stark juckende Läsionen. Der von vielen Patienten als unerträglich beschriebene Juckreiz ist ein Leitsymptom der atopischen Dermatitis und kann zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität führen. Bedingt durch den quälenden Juckreiz treten oft auch schwere Schlafstörungen auf.</p> <p>Für Patienten mit mittelschweren und schweren Formen, insbesondere für Patienten, die eine systemische Therapie benötigen, besteht ein ganz erheblicher, bisher ungedeckter therapeutischer Bedarf, da die bisherigen systemischen Therapieoptionen aufgrund gravierender Nebenwirkungen für eine Langzeitanwendung ungeeignet und darüber hinaus in vielen Fällen nicht ausreichend wirksam sind. Der vollständig humane Antikörper Dupilumab (Dupixent®) ist seit mehreren Dekaden die erste Innovation im Therapiegebiet atopische Dermatitis, die den therapeutischen Bedarf dieser schwer zu behandelnden Population adressiert.</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bestätigt in seiner Nutzenbewertung den Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT), einem patientenindividuell optimierten Therapieregime in Abhängigkeit von der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie. Das Institut stellt allerdings die Quantifizierbarkeit dieses Zusatznutzens in Frage, da für einen Teil der Patientenpopulation ein proaktiver Therapieansatz als nicht hinreichend umgesetzt angesehen wird. Nach Ansicht des IQWiG stellt dies eine Einschränkung in der</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Umsetzung der ZVT dar, welche eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Dupilumab auf Basis der vorliegenden Daten nicht zulässt.</p> <p>Sanofi sieht, wie im Abschnitt 1 erläutert, die ZVT in der CHRONOS-Studie als adäquat umgesetzt an. Daher ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens anhand der Daten aus der CHRONOS-Studie möglich.</p> <p>Zur Quantifizierung werden die Studienergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten herangezogen. Hierzu gehören die in der atopischen Dermatitis etablierten Endpunkte Eczema Area and Severity Index (EASI) und SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD). Das IQWiG erkennt diese Endpunkte grundsätzlich an, lehnt aber die im Dossier dargestellten Operationalisierungen EASI 75/90 und SCORAD 50/75/90 ab. Wie in Abschnitt 2 ausgeführt, sieht Sanofi diese Operationalisierungen als valide an und leitet davon einen beträchtlichen (EASI 75) bzw. erheblichen (EASI 90, SCORAD 50/75) Zusatznutzen ab.</p> <p>Das IQWiG schätzt in seiner Nutzenbewertung zu Dupilumab die Schweregradkategorie der Symptomenendpunkte Juckreiz und Schlafstörungen als nicht schwerwiegend ein. Sanofi ist, wie in den Abschnitten 3 und 4 erläutert, der Auffassung, dass diese Endpunkte als schwerwiegend zu kategorisieren sind. Der Zusatznutzen ist daher für den Endpunkt Juckreiz als erheblich und für den Endpunkt Schlafstörungen als beträchtlich zu quantifizieren.</p> <p>Das IQWiG zieht für seine Nutzenbewertung eigene Sensitivitätsanalysen heran. Wie im Abschnitt 5 erläutert, betrachtet Sanofi die im Dossier vorgelegten Analysen für die Quantifizierung des Zusatznutzens von Dupilumab als geeignet.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Quantifizierung des</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusatznutzens von Dupilumab anhand der im Dossier dargestellten Endpunkte möglich ist. Der Zusatznutzen zeigt sich über ein breites Spektrum an verschiedenen Endpunkten sowohl zur Morbidität als auch zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>Für die überwiegende Zahl der Endpunkte kann ein Zusatznutzen vom Ausmaß erheblich abgeleitet werden. In der Gesamtabwägung ergibt sich somit für Dupilumab ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der ZVT.</p> <p>Dupilumab ist somit eine überaus wichtige neue Therapieoption für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. Dupilumab ermöglicht erstmals eine zielgerichtete längerfristige systemische Therapie und zeichnet sich durch überlegene Wirksamkeit und ein gutes Sicherheitsprofil aus.</p>	
<p>Das IQWiG bemängelt einige Aspekte der Kostenberechnung zur ZVT (s. Abschnitt 6), ohne jedoch eine eigene Kostenberechnung darzustellen. Wie im Abschnitt 6 erläutert, sieht Sanofi in Ermangelung besserer Berechnungsmethoden die vorgelegte Kostenberechnung als bestmögliche Annäherung an die tatsächlichen Kosten an.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 19ff	<p>1. Fehlende Option eines proaktiven Therapieansatzes in der Studie CHRONOS</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>In seiner Nutzenbewertung zu Dupilumab führt das IQWiG an, dass nach seiner Einschätzung für Patienten im Vergleichsarm der CHRONOS-Studie „nicht alle Optionen eines patientenindividuell optimierten Therapieregimes in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie ausgeschöpft“ wurden:</p> <p>Die deutsche S2k-Leitlinie empfiehlt, für die Anwendung von topischen Glukokortikosteroiden (TCS) und Tacrolimus im Anschluss an eine Akuttherapie von Läsionen, entsprechende Hautpartien „proaktiv“ zu versorgen. Dies beinhaltet eine in der Regel mehrmonatige Nachbehandlung mit reduzierter Applikationshäufigkeit zur Schubprävention (Werfel et al., 2016). Bezüglich der Hintergrundtherapie sieht das Studienprotokoll der CHRONOS nach Abklingen von Läsionen („läsionsfreies oder beinahe läsionsfreies Hautbild“) zunächst einen Wechsel von mittelstark wirksamen TCS auf schwach wirksame TCS für eine</p>	<p>Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte CHRONOS Studie.</p> <p>Die vorgelegte Studie CHRONOS (n=740) ist eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-3-Studie in welcher Dupilumab in Kombination mit topischen Glukokortikoiden (TCS) gegenüber Placebo in Kombination mit TCS verglichen wird. In der Studie werden zwei verschiedene Dupilumab Dosierungen (300 mg Dupilumab 1-mal pro Woche (n= 319) oder 300 mg Dupilumab 1-mal alle zwei Wochen (n=106)) gegenüber Placebo+ TCS (n=315) verglichen.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens werden ausschließlich jene Patienten herangezogen, welche die in Deutschland zugelassene Dosierung von Dupilumab (1-mal alle 2 Wochen) während der Studie verabreicht bekommen haben.</p> <p>In diese Studie wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis eingeschlossen. Der Schweregrad der atopischen Dermatitis war in der Studie definiert über einen Investigator's Global Assessment (IGA) ≥ 3, Läsionen $\geq 10\%$ der Körperoberfläche, Eczema Area and Severity Index (EASI) ≥ 16 sowie einen Peak Pruritus NRS ≥ 3. Es wurden Patienten in die Studie eingeschlossen die in den letzten 6 Monaten</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Woche sowie nach Ablauf dieser Zeit ein Absetzen vor. Bei Wiederauftreten von Läsionen erfolgt erneut eine Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS.</p> <p>Da im Interventionsarm nach Abklingen von Läsionen zwar die Gabe von TCS, nicht aber die von Dupilumab eingestellt wurde, sieht das IQWiG für diesen Arm eine dem proaktiven Therapieansatz vergleichbare Therapiestrategie umgesetzt. Für den Vergleichsarm leitet das IQWiG für den Zeitraum von Behandlungswoche 20 bis 52 einen Anteil von 16% Patienten mit einem Investigator's Global Assessment (IGA) 0/1 ab, welche anhand der oben beschriebenen Vorgehensweise keine Therapie mit TCS hätten erhalten können. Infolgedessen sieht das IQWiG für einen nicht quantifizierbaren Anteil an dieser Patientenpopulation einen proaktiven Therapieansatz als nicht hinreichend umgesetzt. Nach Ansicht des IQWiG stellt dies eine Einschränkung in der Umsetzung der ZVT dar, welche eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Dupilumab auf Basis der vorliegenden Daten nicht zulässt.</p> <p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>Sanofi sieht die ZVT („patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit von der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie“) in der CHRONOS-Studie als hinreichend umgesetzt an:</p>	<p>vor Studieneinschluss auf topische und/oder systemische Therapien versagt haben.</p> <p>Zu Beginn der Studie erhielten alle Patienten nach einer Auswaschphase eine standardisierte Hintergrundtherapie mit mittelstark wirksamen TCS. Im Verlauf der Studie waren abhängig vom Krankheitsverlauf weitere Anpassungen der Begleitbehandlung vorgesehen. Stellen mit empfindlicher Haut wurden mit schwach wirksamen TCS oder topischen Calcineurininhibitoren (TCI) behandelt und konnten patientenindividuell angepasst werden. Die Therapie mit mittelstark wirksamen TCS wurde bei läsionsfreiem oder beinahe läsionsfreiem Hautbild auf schwach wirksame TCS reduziert und danach abgesetzt. Bei erneutem Auftreten der Läsionen wurde die Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS reinitiiert. Falls die Läsionen unter mittelstarkwirksamen TCS fortbestanden oder sich verschlechterten war eine Therapieeskalation möglich. Als Rescue–Therapie waren stark oder sehr stark wirksame TCS, systemische Glukokortikoide, systemische nicht steroidale Immunsuppressiva und Phototherapie möglich.</p> <p>Eine Rescue-Therapie, welche in den ersten zwei Wochen nach Studienbeginn eingesetzt wurden, führte zum Abbruch der Studie für die Patienten. Erfolgte die Rescue-Therapie mit systemischen Therapieoptionen oder Phototherapie nach Woche 2 der Studie so konnte die Behandlung nach einer Auswaschphase weitergeführt</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das Weiterführen einer TCS-Therapie nach Abklingen von Läsionen, und somit ein wie vom IQWiG skizzierter proaktiver Therapieansatz, stellt eine nicht-zulassungskonforme Anwendung von TCS dar. Valide Evidenz zur Wirksamkeit eines proaktiven Therapieansatzes stammt aus Studien zu den TCS Fluticason und Methylprednisolon (Werfel et al., 2016). Gemäß der entsprechenden Fachinformationen ist das Durchführen einer Erhaltungstherapie oder auch das Weiterführen der Therapie nach Abklingen der Symptome nicht vorgesehen (Jenapharm GmbH & Co. KG, 2014; GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, 2017). Entsprechende Schemata zur Durchführung von Erhaltungstherapien existieren in den Fachinformationen nicht. Stattdessen wird für Fluticason angeführt, dass die Behandlung mit TCS schrittweise abgesetzt werden sollte, sobald die Erkrankung unter Kontrolle ist (GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, 2017). Analog dazu wird für Methylprednisolon angegeben, dass die Anwendungsdauer im Allgemeinen 6 Wochen nicht überschreiten sollte (Jenapharm GmbH & Co. KG, 2014). Der Einsatz von TCS im Zuge eines proaktiven Therapieansatzes mag daher vielleicht perspektivisch eine Option für eine Schubprävention sein, kann aber nach Ansicht von Sanofi bis zum Vorliegen entsprechender Zulassungen nicht Bestandteil einer ZVT im Zuge der Nutzenbewertung sein.</p> <p>Tacrolimus ist zum Einsatz im Zuge einer Erhaltungstherapie</p>	<p>werden.</p> <p>Die als Begleittherapie eingesetzten topischen Glukokortikoide wurden demnach zulassungskonform bei allen Patienten abgesetzt, wenn sie läsionsfrei oder fast läsionsfrei waren (16 % der Patienten im Vergleichsarm). Die Patienten im relevanten Dupilumab Studienarm wurden, entsprechend der Zulassung, kontinuierlich über den gesamten Studienzeitraum mit Dupilumab behandelt. In der CHRONOS Studie standen systemische Therapieoptionen (u.a. Ciclosporin und systemische Glukokortikoide) als Rescue-Therapie für die Behandlung eines Schubes zur Verfügung. Während im Interventionsarm alle Patienten mit der systemischen Therapie Dupilumab behandelt wurden, erhielten im Vergleichsarm 26 % eine systemische Therapie im Rahmen einer Rescue-Therapie.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zugelassen (LEO Pharma A/S, 2016). Anders als für TCS sieht das Studienprotokoll hier keine Reduktion oder ein Absetzen der Behandlung mit topischen Calcineurininhibitoren (TCI) vor. Eine proaktive Therapie mit TCI ist somit nicht ausgeschlossen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Hintergrundtherapie mit TCS wurde zulassungskonform eingesetzt. Die CHRONOS-Studie ist als Datengrundlage zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Dupilumab somit geeignet.</p>	
S. 60	<p>2. Berücksichtigung der Endpunkte EASI 75/90 und SCORAD 50/75/90</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG zieht die Endpunkte EASI 75 und EASI 90 nicht zur Nutzenbewertung heran. Das Institut begründet dies damit, dass beim EASI die Symptome aus verschiedenen Körperregionen zusammengeführt werden. Dadurch sei keine Aussage darüber möglich, ob bei einer Reduktion des EASI die Symptome bei bestimmten Körperregionen, deren Betroffenheit als besonders beeinträchtigend empfunden wird, weiterhin vorhanden sind. Daher sei die Betrachtung des EASI 100 notwendig, durch den eine</p>	<p>Der EASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von Relevanz. Der EASI dient in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Ermittlung des Schweregrades der atopischen Dermatitis. Die Symptome Erythem, Ödem / Papelbildung, Abschürfungen sowie Lichenifikation der Haut werden jeweils für die Körperregionen Kopf und Hals, Rumpf, Arme und Beine vom Arzt mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 3 (sehr schwer) bewertet. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Basierend auf der Bewertung der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtscore gebildet. Der EASI-Score kann zwischen 0 (keine Anzeichen von atopischer</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vollständige Remission der Erkrankung abgebildet ist.</p> <p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>In der CHRONOS-Studie ergab sich für alle Körperregionen eine vergleichbare prozentuale Verbesserung des EASI-Scores (Dupilumab Q2W vs. Placebo):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kopf und Hals: 72,7% vs. 38,1% • Obere Extremitäten: 77,0% vs. 42,6% • Rumpf: 81,0% vs. 45,8% • Untere Extremitäten: 81,2% vs. 44,6% <p>Allgemein ist davon auszugehen, dass die Körperregionen, deren Betroffenheit durch Symptome für Patienten als besonders belastend empfunden wird, patientenindividuell unterschiedlich sind. Das IQWiG nennt hierzu beispielhaft den Kopf, aber gerade auch Körperregionen, welche nicht frei getragen und demnach starker Reibung durch Kleidung ausgesetzt sind, können in besonderem Maße durch Symptome wie Juckreiz betroffen sein. Die in der CHRONOS-Studie durch Behandlung mit Dupilumab erreichte Verbesserung der im EASI erfassten Symptome fand gleichmäßig über alle Körperregionen statt (Regeneron Pharmaceuticals Inc., 2018). Von einem - wie vom IQWiG angemerkten - möglicherweise ausbleibenden Behandlungserfolg in</p>	<p>Dermatitis) und 72 liegen.</p> <p>[...]</p> <p>Ein EASI 75 – bzw. ein EASI 90 - Response wird als patientenrelevant gewertet.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Körperregionen, deren Betroffenheit als besonders belastend empfunden wird, kann demnach nicht ausgegangen werden.</p> <p>Schram et al. ermittelten für den EASI einen minimalen klinisch relevanten Unterschied (Minimal Clinically Important Difference, MCID) von 6,6 Punkten (Schram et al., 2012). In der CHRONOS-Studie sollte gemäß Einschlusskriterium der EASI-Score zu Studienbeginn mindestens 16 sein. Der mediane Ausgangswert lag bei etwa 30 Punkten. Ein Erreichen des EASI 75 stellt bei einem Ausgangswert von 16 eine Verbesserung um 12 Punkte und damit für alle Patienten eine Verbesserung um mindestens das 1,8-fache der MCID dar, bei einem Ausgangswert von 30 Punkten eine Verbesserung um 22,5 Punkte und damit für die Hälfte der Patienten eine Verbesserung um mindestens das 3,4-fache der MCID.</p> <p>Ein Erreichen des EASI 90 stellt bei einem Ausgangswert von 16 eine Verbesserung um 14,4 Punkte und damit für alle Patienten eine Verbesserung um mindestens das 2,2-fache der MCID dar, bei einem Ausgangswert von 30 Punkten eine Verbesserung um 27 Punkte und damit für die Hälfte der Patienten eine Verbesserung um mindestens das 4,1-fache der MCID.</p> <p>Somit hatten alle Patienten, die den EASI 75 oder EASI 90 erreicht haben, eine Verbesserung, die deutlich über der validierten MCID</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>lag, in den allermeisten Fällen um ein Mehrfaches darüber. Diese Operationalisierungen stellen somit bei mittelschwer bis schwer betroffenen Patienten deutlich strengere Kriterien dar als die validierte MCID. Daher kann es an der klinischen Relevanz von EASI 75 und EASI 90 keinen Zweifel geben. Die Patientenrelevanz des Endpunkts an sich wird auch vom IQWiG nicht in Frage gestellt.</p> <p>Der EASI wurde vom in der Psoriasis gängigen Endpunkt Psoriasis Area and Severity Index (PASI) abgeleitet (Hanifin et al., 2001). In den bisherigen Nutzenbewertungen in der Indikation Psoriasis hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) sowohl den PASI 100 (als Maß für die Remission) als auch PASI 75 und PASI 90 (jeweils als Maß für die Response) herangezogen, zuletzt im Verfahren zu Brodalumab (G-BA, 2018).</p> <p>Patienten mit einem EASI über 21 gelten als schwer erkrankt (Leshem et al., 2015). Der mediane Ausgangswert lag in der Studie CHRONOS bei etwa 30 und damit deutlich im Bereich der schweren Erkrankung. Die Verbesserung eines so hohen Ausgangswertes des EASI ist daher gleichbedeutend der Verbesserung einer schwerwiegenden Symptomatik. Die Endpunktkategorie ist entsprechend als schwerwiegend anzusehen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>EASI 75 und EASI 90 sind bei der Quantifizierung des Zusatznutzens als Maß für die Response in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Der statistisch signifikante Vorteil für Dupilumab stellt eine nachhaltige und gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Es ergibt sich daher ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	
<p>S. 62</p>	<p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG zieht die Endpunkte SCORAD 50, SCORAD 75 und SCORAD 90 nicht zur Nutzenbewertung heran. Das Institut begründet dies damit, dass beim SCORAD alle Symptome in einem Gesamtscore zusammengeführt werden. Dadurch sei keine Aussage darüber möglich, ob bei einer Reduktion des SCORAD die Symptome bei bestimmten Körperregionen, deren Betroffenheit als besonders beeinträchtigend empfunden wird, weiterhin vorhanden sind. Daher sei die Betrachtung des SCORAD 100 notwendig, durch den eine vollständige Remission der Erkrankung abgebildet ist.</p> <p><u>Position von Sanofi:</u> Die Hautveränderungen, die in den SCORAD einfließen, entsprechen weitgehend denen des EASI. Die oben beschriebene Analyse, welche zeigt, dass eine Behandlung mit Dupilumab die im</p>	<p><i>Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD)</i> Der SCORAD stellt ein weiteres etabliertes Instrument zur Beurteilung des Schweregrads der atopischen Dermatitis dar. Er setzt sich aus drei Komponenten zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beurteilung des flächenhaften Ausmaßes der Hautveränderungen durch den Arzt. - Beurteilung der Intensität der Hautveränderungen für 6 Symptome (Erythem, Ödem / Pappelbildung, Nässen / Krustenbildung, Hautabschürfung, Lichenifikation sowie Trockenheit nicht befallener Haut) durch den Arzt - patientenberichtete Erhebung der Symptome Schlaflosigkeit und Juckreiz der letzten 3 Tage oder Nächte jeweils auf einer VAS von 0 (keine Symptome) bis 10 (schwerste Symptome) <p>Aus den drei Komponenten des SCORAD wird ein Gesamtscore errechnet. Der SCORAD kann Werte zwischen 0 und 103</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>EASI erfassten Symptome gleichmäßig über alle Körperregionen verbessert, ist daher auf die im SCORAD erfassten Hautveränderungen übertragbar.</p> <p>Beim Juckreiz ist davon auszugehen, dass dessen Lokalisation für das Ausmaß der Beeinträchtigung weniger relevant ist. Somit sind die patientenberichteten Komponenten des SCORAD von der Lokalisation weitgehend unabhängig (Juckreiz) bzw. keiner Lokalisation zuzuordnen (Schlafstörungen). Für die Hautveränderungen gilt wie beim EASI, dass die patientenindividuellen Körperregionen, deren Betroffenheit als besonders beeinträchtigend empfunden werden kann, in gleichem Maße von der Behandlung mit Dupilumab profitieren wie andere Regionen.</p> <p>Schram et al. ermittelten für den SCORAD eine MCID von 8,7 Punkten (Schram et al., 2012). In der CHRONOS-Studie lag der minimale Ausgangswert bei etwa 30, der mediane Ausgangswert bei etwa 66 Punkten. Ein Erreichen des SCORAD 50 stellt bei einem Ausgangswert von 30 eine Verbesserung um 15 Punkte und damit für alle Patienten eine Verbesserung um mindestens das 1,7-fache der MCID dar, bei einem Ausgangswert von 66 eine Verbesserung um 33 Punkte und damit für die Hälfte der Patienten eine Verbesserung um mindestens das 3,8-fache der MCID.</p> <p>Ein Erreichen des SCORAD 75 stellt bei einem Ausgangswert von 30 eine Verbesserung um 22,5 Punkte und damit für alle Patienten</p>	<p>annehmen.</p> <p>Die Operationalisierung des SCORAD erfolgte anhand der Anzahl der Patienten, die vom Studienbeginn zu Woche 52 jeweils eine Verbesserung des SCORAD-Scores um 90 % (SCORAD 90) und 75 % (SCORAD 75) erreichten. Im Gesamtscore sind die Symptome Schlaflosigkeit und Juckreiz enthalten. Für den Endpunkt Schlaflosigkeit können die Auswertungen der SCORAD-VAS Skala verwendet werden. Für den Endpunkt Juckreiz liegen keine separaten Auswertungen vor.</p> <p><i>SCORAD 75 und SCORAD 90</i></p> <p>Ein SCORAD 75 – bzw. ein SCORAD 90 - Response wird als patientenrelevant gewertet.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eine Verbesserung um mindestens das 2,6-fache der MCID dar, bei einem Ausgangswert von 66 eine Verbesserung um 49,5 Punkte und damit für die Hälfte der Patienten eine Verbesserung um mindestens das 5,7-fache der MCID.</p> <p>Ein Erreichen des SCORAD 90 stellt bei einem Ausgangswert von 30 eine Verbesserung um 27 Punkte und damit für alle Patienten eine Verbesserung um mindestens das 3,1-fache der MCID dar, bei einem Ausgangswert von 66 eine Verbesserung um 59,4 Punkte und damit für die Hälfte der Patienten eine Verbesserung um mindestens das 6,8-fache der MCID.</p> <p>Somit hatten alle Patienten, die den SCORAD 50, SCORAD 75 oder SCORAD 90 erreicht haben, eine Verbesserung, die deutlich über der validierten MCID lag, in den allermeisten Fällen um ein Mehrfaches darüber. Diese Operationalisierungen stellen somit bei mittelschwer bis schwer betroffenen Patienten deutlich strengere Kriterien dar als die validierte MCID. Daher kann es über die klinische Relevanz von SCORAD 50, SCORAD 75 und SCORAD 90 keinen Zweifel geben. Die Patientenrelevanz des Endpunkts an sich wird auch vom IQWiG nicht in Frage gestellt.</p> <p>Patienten mit einem SCORAD über 50 gelten als schwer erkrankt (Wollenberg et al., 2016). Der mediane Ausgangswert lag in der Studie CHRONOS bei etwa 66 und damit deutlich im Bereich der schweren Erkrankung. Die Verbesserung eines so hohen Ausgangswertes des SCORAD ist daher gleichbedeutend der</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verbesserung einer schwerwiegenden Symptomatik. Die Endpunktkategorie ist entsprechend als schwerwiegend anzusehen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>SCORAD 50, SCORAD 75 und SCORAD 90 sind zur Quantifizierung des Zusatznutzens als Maß für die Response in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Der statistisch signifikante Vorteil für Dupilumab stellt eine nachhaltige und gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Es ergibt sich daher ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	
<p>S. 41 Zeile 23- 30:</p>	<p>3. Schweregradkategorie des Endpunkts Juckreiz</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>In der CHRONOS-Studie wurde der Endpunkt „Juckreiz“ anhand der Skala Peak Pruritus Numerical Rating Scale (NRS) erhoben. Diese reicht von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Juckreiz). Auf dieser Skala hatten die Patienten der CHRONOS-</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Juckreiz (Peak Pruritus NRS)</i></p> <p>Der Juckreiz wurde mittels der Peak Pruritus NRS Skala erfasst, wobei ein Wert von 0 kein Juckreiz und ein Wert von 10 den schlimmsten vorstellbaren Juckreiz entsprach.</p> <p>Es wird die Verbesserung um ≥ 4 Punkte bis Woche 52 betrachtet.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studie einen medianen Ausgangswert von 7,7 im Dupilumab-Arm bzw. von 7,6 im Vergleichsarm.</p> <p>Abweichend von der Einschätzung von Sanofi schätzt das IQWiG in seiner Nutzenbewertung zu Dupilumab die Schweregradkategorie des Symptompunkts „Juckreiz“ als nicht schwerwiegend ein. Das IQWiG begründet dies darin, dass durch Sanofi keine Unterlagen vorgelegt wurden, die die Einstufung in die Schweregradkategorie anhand der Peak Pruritus NRS und auf Basis der medianen Ausgangswerte ermöglichen würden.</p> <p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>Allgemein akzeptierte und vollständig validierte Juckreiz-Skalen existieren derzeit nicht (Ständer et al., 2013). Daher wurde der Endpunkt Juckreiz anhand der eigens von Sanofi und Regeneron Pharmaceuticals zusammen mit klinischen Dermatologen entwickelten Peak Pruritus NRS erhoben. Die Gütekriterien der Peak Pruritus NRS wurden im Rahmen von Patienten-Interviews sowie mehrerer Studien (R668-AD-1021, R668-AD-1334 und R668-AD-1416) untersucht, wobei sich positive Ergebnisse für Inhaltsvalidität, Test-Retest-Reliabilität, Konstruktvalidität und Änderungssensitivität zeigten. Besonders hervorzuheben ist der Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient für die Test-Retest-Reliabilität, der durchgehend bei $\geq 0,95$ und damit deutlich über der für Patient Reported Outcome (PRO)-Messinstrumente empfohlenen Schwelle von 0,70 lag.</p>	<p>Für den Endpunkt Juckreiz zeigte sich für die relevante Teilpopulation der CHRONOS Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Dupilumab-Arm zeigte sich bei 69,7 % der Patienten eine Verbesserung des Juckreizes im Kontrollarm hingegen kam es bei 36,9 % der Patienten zu einer Verbesserung (Relatives Risiko (RR) 1,89; 95 %-Konfidenzintervall (KI) [1,50; 2,39]; $p < 0,0001$). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zeigen ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Dupilumab beim Erreichen einer Verbesserung des Juckreizes (RR: 1,64; 95 %-KI [1,27; 2,12]).</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Einstufung der Schweregradkategorie eines Symptompunkts ist auch in starkem Maße vom Ausmaß der symptombedingten Beeinträchtigung der Patienten abhängig. Zur Einschätzung des Ausmaßes der Beeinträchtigung kann auch ein entsprechender Ausgangswert des Symptompunkts zu Studienbeginn berücksichtigt werden. Diese Auffassung vertrat sinngemäß auch das IQWiG in der Anhörung zu Secukinumab (erneute Nutzenbewertung) (G-BA, 2017a). In der CHRONOS-Studie befindet sich der durch die Patienten berichtete Juckreiz anhand der Peak Pruritus NRS zu Baseline im Median im oberen Viertel der Skala. Letztere umschreibt mit dem maximalen Punktwert 10 den „schlimmsten vorstellbaren Juckreiz“. Die in die CHRONOS-Studie eingeschlossene Patientenpopulation war demnach zu Studienbeginn in erheblichem Maße von Juckreiz betroffen.</p> <p>Der Juckreiz ist das wesentliche und die Lebensqualität bestimmende Symptom der atopischen Dermatitis, welcher von vielen Patienten als „unerträglich“ beschrieben wird. Die immense Beeinträchtigung, welche Juckreiz auf Patienten ausüben kann, wurde durch eine Vielzahl von Studien demonstriert. Die möglichen Folgen reichen von blutig gekratzter Haut, Schlafstörungen und Beeinträchtigungen von Arbeits- oder Lernfähigkeit bis hin zum Auftreten von Selbstmordgedanken (Halvorsen et al., 2012; Langenbruch et al., 2014; Simpson et al., 2016; Yu et al., 2016). So</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>fanden sich unter Jugendlichen mit starkem Juckreiz prozentual 2,5 Mal so häufig Personen mit Selbstmordgedanken wie unter Personen ohne Juckreiz (Halvorsen et al., 2012). Dieser Zusammenhang war statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 3,0 [2,1; 4,2]) und etwa gleichermaßen stark ausgeprägt wie der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Schmerzen und Selbstmordgedanken in eben derselben Population (Halvorsen et al., 2012). Ebenso wurden substantielle Auswirkungen des Juckreizes auf die Lebensqualität der Patienten beobachtet. Nach Auffassung der Autoren einer Studie an etwa 200 Patienten mit chronischen Juckreiz oder chronischen Schmerzen sind die Auswirkungen auf die Lebensqualität durch Schmerzen und Juckreiz vergleichbar (Kini et al., 2011).</p> <p>In einer Erhebung unter 109 Patienten mit chronischem Juckreiz wurde zudem eine hohe Prävalenz an psychiatrischen Komorbiditäten festgestellt (Schneider et al., 2006). Hier wurde in über 70% der Patienten mit Juckreiz mindestens eine psychiatrische Diagnose gestellt, über 60% der Patienten wurde in der Folge eine psychotherapeutische oder psychiatrische Behandlung empfohlen.</p> <p>Das hohe Ausmaß der Beeinträchtigung durch den Juckreiz verdeutlicht außerdem eine deutsche Querschnittsstudie unter Erwachsenen mit atopischer Dermatitis, im Zuge derer ca. 90% der Patienten die Reduktion des Juckreizes als eines der fünf</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<p>wichtigsten Therapieziele bewerteten. Für ca. 36% war dies sogar das wichtigste aller Therapieziele (Schmitt et al., 2008).</p> <p>Weiterhin kann eine deutliche Korrelation zwischen der Ausprägung des Juckreizes und der Lebensqualität (gemessen anhand des DLQI) festgestellt werden: Im Vergleich zu anderen chronischen Hauterkrankungen (Vitiligo, Psoriasis, Rosacea) weisen Patienten mit atopischer Dermatitis einen deutlich geringeren DLQI-Wert auf, welcher sowohl mit Juckreiz, Hauttrockenheit als auch Schlafstörungen korreliert (Beikert et al., 2014). Eine solche Korrelation fand sich auch im Zuge einer <i>post hoc</i> Korrelationsanalyse (Pearson r) zu den Studien CHRONOS, SOLO-1 und SOLO-2 (Tabelle 1). Diese verdeutlicht, dass der Juckreiz einen maßgeblichen Faktor in der Verringerung der Lebensqualität bei Patienten mit atopischer Dermatitis darstellt.</p> <p>Die beschriebenen juckreizassoziierten Erkrankungen und die starken Auswirkungen auf die Lebensqualität zeigen auf, in welchem verheerendem Ausmaß dieser das Wohlbefinden von Patienten beeinträchtigen kann.</p> <p>Tabelle 1: Korrelation von Juckreiz (Peak Pruritus NRS) und Lebensqualität (DLQI) in drei Studien mit Dupilumab (SOLO 1 & 2, CHRONOS)</p> <table border="1" data-bbox="268 1348 1153 1396"> <thead> <tr> <th data-bbox="268 1348 492 1396">Studie</th> <th data-bbox="492 1348 716 1396">Korrelation</th> <th data-bbox="716 1348 940 1396">Korrelation</th> <th data-bbox="940 1348 1153 1396">Korrelation</th> </tr> </thead> </table>	Studie	Korrelation	Korrelation	Korrelation	
Studie	Korrelation	Korrelation	Korrelation			

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			
		zu Baseline [r]	mittlere Änderung zu Woche 16 [r]	mittlere Änderung zu Woche 52 [r]
	SOLO 1 & 2 (gepoolt)	r = 0.4855; P < 0.0001	r = 0.6242; P < 0.0001	-
	CHRONOS	r = 0.4231; P < 0.0001	r = 0.5396; P < 0.0001	r = 0.5647; P < 0.0001
	Quelle: (Yosipovitch et al., 2017)			
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Aus Sicht von Sanofi muss im Hinblick auf die zahlreichen schwerwiegenden Auswirkungen des Juckreizes auf das Leben der Patienten sowie einer deutlichen, direkten Korrelation zwischen Juckreiz und Lebensqualität der Symptomenendpunkt Juckreiz daher als schwerwiegend kategorisiert werden. Dafür spricht auch die starke Beeinträchtigung der Studienpatienten bei Einschluss, die im Median im oberen Viertel der Peak Pruritus NRS Skala lag. Die Schwere der Symptomatik ist bei der Quantifizierung des Zusatznutzens zu berücksichtigen und das Ausmaß des Zusatznutzens wie im Dossier beschrieben als erheblich zu bewerten.</p>			

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 41 Zeile 31- 35 und S. 42 Zeile 1-7:</p>	<p>4. Schweregradkategorie des Endpunkts Schlafstörungen</p> <p><u>Anmerkung:</u> In der CHRONOS-Studie wurde der Endpunkt „Schlafstörungen“ u.a. anhand einer visuellen Analogskala (VAS) des SCORAD erhoben. Diese reicht von 0 (keine Schlafstörungen) bis 10 (schlimmste vorstellbare Schlafstörungen). Auf dieser Skala hatten die Patienten der CHRONOS-Studie einen medianen Ausgangswert von 5,7 im Dupilumab-Arm bzw. von 4,8 im Vergleichsarm.</p> <p>Abweichend von der Einschätzung von Sanofi schätzt das IQWiG in seiner Nutzenbewertung zu Dupilumab die Schweregradkategorie des Symptomenendpunkts „Schlaflosigkeit“ als nicht schwerwiegend ein. Wie für den Symptomenendpunkt „Juckreiz“ begründet das IQWiG seine Entscheidung darin, dass von Seiten Sanofis keine Unterlagen vorgelegt wurden, die die Einstufung in die Schweregradkategorie anhand der VAS des SCORAD und auf Basis der medianen Ausgangswerte ermöglichen würden.</p> <p><u>Position von Sanofi:</u> Wie in den Ausführungen zum Symptomenendpunkt „Juckreiz“ beschrieben, sieht Sanofi den Ausgangswert zu Studienbeginn als wichtiges Kriterium zur Einschätzung der Schweregradkategorie</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p><i>Schlafstörungen (SCORAD-VAS)</i> Schlafstörungen werden patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst, auf welcher der Patient seine Schlafstörungen zum Zeitpunkt der Messung einschätzt. Für die mittlere Veränderung für den patientenrelevanten Endpunkt Schlafstörungen, zeigt sich ein statistisch signifikanter, positiver Effekt zugunsten von Dupilumab+TCS im Vergleich zu Placebo+TCS (-4,1 vs. -2,9 MD -1,2 [95 %-KI -1,6; -0,7]; p < 0,001). Dabei handelt es sich um einen klinisch relevanten Effekt.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von Symptomendpunkten.</p> <p>Die oft durch den Juckreiz bedingten Schlafstörungen sind eines der Leitsymptome der atopischen Dermatitis. Neben den für die Patienten unmittelbar spürbaren kurzfristigen Folgen, können andauernde Schlafstörungen eine Vielzahl von verschiedenen Folgekomplikationen nach sich ziehen. Dazu zählen u.a. kognitive Defizite, Bluthochdruck, ein erhöhtes Risiko für Typ-2 Diabetes Mellitus, Übergewicht und Adipositas, kardiovaskuläre Erkrankungen, dem Auftreten von Suizidgedanken sowie eine allgemein erhöhte Mortalitätsrate unter Männern (Spiegel et al., 2005; Vgontzas et al., 2009a; Vgontzas et al., 2009b; Vgontzas et al., 2010; Kobayashi et al., 2012; Zhang et al., 2012; Badran et al., 2015; Ferrie et al., 2015; Yu et al., 2016; Drapeau & Nadorff, 2017).</p> <p>Das hohe Ausmaß der Beeinträchtigung durch Schlafstörungen verdeutlicht außerdem eine deutsche Querschnittsstudie unter Erwachsenen mit atopischer Dermatitis, im Zuge derer ca. 60% der Patienten die Verbesserung der Schlafqualität als eines der fünf wichtigsten Therapieziele bewerteten (Schmitt et al., 2008). In diesen Zusammenhang ist zu erwähnen, dass die Studienpopulation Patienten aller Schweregrade eingeschlossen hatte. Da die Häufigkeit und das Ausmaß der Schlafstörungen in moderat oder schwer betroffenen Patienten, wie sie im Anwendungsgebiet von Dupilumab liegen, tendenziell stärker ausgeprägt sein sollte, ist davon auszugehen, dass die Therapie</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Schlafstörungen als Behandlungsziel in dieser Population eine noch größere Relevanz haben sollte.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Aus Sicht von Sanofi kann daher davon ausgegangen werden, dass von Schlafstörungen eine ganz erhebliche Beeinträchtigung des Wohlbefindens der Patienten ausgeht und auch die Ausgangswerte der VAS Schlafstörungen des SCORAD, wie sie zu Baseline in der Studienpopulation der CHRONOS vorlagen, einer ganz erheblichen Beeinträchtigung der Patienten entsprechen. Der Symptompunkt Schlafstörungen ist daher als schwerwiegend einzustufen. Die Schwere der Symptomatik ist bei der Quantifizierung des Zusatznutzens zu berücksichtigen und das Ausmaß des Zusatznutzens wie im Dossier beschrieben als beträchtlich zu bewerten.</p>	
<p>S. 36/S. 52ff</p>	<p>5. Analysearten/Sensitivitätsanalysen</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG zieht für seine Nutzenbewertung abweichend von den von Sanofi begründet als maßgeblich angesehenen all-observed-case Analysen eigene Sensitivitätsanalysen heran. Fehlende Werte werden in diesen Sensitivitätsanalysen ersetzt; im Fall stetiger Endpunkte die Sensitivitätsanalyse 1 mittels multipler Imputation</p>	<p>Bei den für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkten (Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), Patientenberichtete Symptomatik (POEM), Lebensqualität (DLQI), Schlafstörungen (SCORAD-VAS)) zeigte sich ein relevanter, zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlicher Anteil fehlender Werte von etwa 7 % im Dupilumab-Arm und 16 % im Kontrollarm. Beim Endpunkt Juckreiz (Peak Pruritus NRS) liegt ein Anteil fehlender Werte von insgesamt über 30 % vor. Der pharmazeutische Unternehmer zieht in seinem Dossier keine Auswertungsstrategien heran in welcher die beobachteten Werte nach einer Rescue-</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aus dem CHRONOS Studienbericht, während für dichotome Endpunkte eine eigene Ersetzungsstrategie gewählt wurde: fehlende Werte in beiden Behandlungsarmen gemäß dem Ereignisanteil in der Kontrollgruppe und Anpassung gemäß dem Data Set Re-Sizing Approach.</p> <p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>Sanofi sieht für die Ausmaßbestimmung des Zusatznutzens, wie im Dossier erläutert, die präspezifizierte Auswertungsstrategie (All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use (keine Verwendung von Imputationsmethoden)) als relevant an. Aufgrund der nahezu vollständigen Erfassung der Daten und vergleichbarer Beobachtungsdauern wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Bei der vom IQWiG verwendeten Imputationsmethode (konservativer Ansatz) kann eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden, jedoch wird sie von Sanofi als weitere Sensitivitätsanalyse betrachtet. Als zusätzliche Sensitivitätsanalyse werden in Tabelle 2 Ereigniszeitanalysen (time-to-event (TTE)-Analysen) für zentrale Wirksamkeitseindpunkte dargestellt. TTE-Analysen sind zum einen geeignet, den zeitlichen Aspekt des Therapieansprechens zu untersuchen; desweiteren sind sie geeignet die Robustheit von Effektschätzern gegenüber möglichen Verzerrungen zum Ende des Beobachtungszeitraums zu demonstrieren, die z. B. durch im Studienverlauf abnehmende Rücklaufquoten von Fragebögen zu PRO möglich sind.</p>	<p>Behandlung herangezogen werden und fehlende Werte ersetzt werden. Für stetige Endpunkte wird daher für die Nutzenbewertung von Dupilumab die in der CHRONOS Studie prädefinierte Sensitivitätsanalyse herangezogen, dabei werden fehlende Werte mittels multipler Imputation ersetzt. Für Endpunkte (dichotome Zielgrößen) mit fehlenden Analysen führte das IQWiG eigene Berechnungen durch. Dabei wurden fehlende Werte in beiden Behandlungsarmen gemäß dem Ereignisanteil in der Kontrollgruppe ersetzt.</p> <p>[...]</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis von einer randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Phase-III-Studie. Aus der dreiarmigen Studie sind der Vergleichsarm (Placebo+TCS) sowie der Dupilumab - Arm mit zulassungskonformer Dosierung relevant. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft ebenso wie die Endpunkte Gesamtmortalität und alle berücksichtigten Nebenwirkungsendpunkte.</p> <p>Durch einen relevanten, zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlichen Anteil fehlender Werte wurde das ITT-Prinzip bei den Auswertungen zu den Morbiditätseindpunkten verletzt und somit das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Effekte der von Sanofi für die Nutzenbewertung als relevante Analyse gewählten Auswertungsstrategie auch von der vom IQWiG durchgeführten Analyse und den von Sanofi durchgeführten Sensitivitätsanalysen weitestgehend - auch in ihrer Größe - bestätigt werden; die Ereigniszeitanalysen zeigen im Ausmaß größere Effekte als die Analysen der Ereignisanteile. Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Dupilumab anhand der von Sanofi als maßgeblich betrachteten Analysen erscheint daher zulässig.</p>	<p>Da für die Symptom-Endpunkte patientenberichtete Symptomatik (POEM) und Gesundheits-zustand (EQ-5D-VAS) sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität jeweils valide Sensitivitätsanalysen vorliegen, wird die Ergebnissicherheit dieser Endpunkte trotz hohem Verzerrungspotenzial nicht herabgestuft.</p> <p>Insgesamt wird daher für die Aussagesicherheit ein Hinweis abgeleitet.</p>
S. 76, letzter Absatz	<p>6. Kosten</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Trotz fehlender Zulassung im Indikationsgebiet wird die Therapie mit Methoxsalen und UVA (PUVA) in Leitlinien und der Gesundheitsinformation des IQWiG als mögliche Variante der Lichttherapie bei atopischer Dermatitis beschrieben (Werfel et al., 2016; IQWiG, 2017). Darin begründet sich die Berücksichtigung</p>	<p>Diese Einwände haben keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2018).</p> <p>Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 77-78	<p>dieser Kosten im Dossier.</p> <p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG kritisiert, dass für TCS, Tacrolimus und Prednisolon eine Dauerbehandlung angenommen wurde. Für die TCS sei die Anwendung gemäß Fachinformation zeitlich begrenzt. Des Weiteren sei für Tacrolimus eine intermittierende Erhaltungstherapie vorgesehen. OCS seien laut G-BA nur für die kurzfristige Schubtherapie einzusetzen.</p> <p><u>Position von Sanofi:</u> Gemäß der Fachinformation für Triamcinolon sollte die Behandlungsdauer zwar üblicherweise 4 Wochen nicht überschreiten. Es ist jedoch auch eine länger dauernde Anwendung vorgesehen, die dann unter regelmäßiger ärztlicher Kontrolle stattzufinden hat (GALENpharma GmbH, 2015). Für die intermittierende Erhaltungstherapie mit Tacrolimus sieht die Fachinformation vor, dass bei ersten Anzeichen eines Wiederauftretens der Krankheitssymptome die Behandlung wiederaufgenommen werden sollte (LEO Pharma A/S, 2016). In Fällen, in denen nach Umstellung auf Erhaltungstherapie die Symptome sehr schnell wieder auftreten, ergibt sich dadurch nahezu eine Dauertherapie.</p>	<p>Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berechnet. Die Arzneimittel-kosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreise als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 (Abs. 1) SGB V erhoben.</p> <p>Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.</p> <p>Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen. Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeiten abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.</p> <p>Bei der Kostendarstellung wurden nur verschreibungspflichtige Fertigarzneimittel einbezogen. Bei der topischen Behandlung mit Glukokortikoiden kommen häufig Rezepturen zum Einsatz, die hier nicht berücksichtigt wurden.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 78-79	<p>Generell besteht das Problem, dass die Fachinformationen zwar teilweise die Anwendungsdauer beschränken, aber keine Angaben darüber machen, nach welchem Zeitraum die Behandlung wiederholt werden darf oder wie oft pro Jahr behandelt werden kann. Daher ist eine exakte Festlegung der Behandlungsdauer nicht möglich. Auch das IQWiG stellt keine eigene Ableitung der Behandlungsdauern dar. Die Annahme einer Dauertherapie stellt daher vielmehr eine Obergrenze als eine generelle Überschätzung dar.</p> <p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG zweifelt die Repräsentativität der für die Verbrauchsberechnung der Topika mittels Finger-Tip Units (FTU) herangezogenen Publikation (Long & Finlay, 1991) an.</p> <p><u>Position von Sanofi:</u> Die Berechnung durch Sanofi ergibt für die gesamte Körperoberfläche einen Verbrauch von 18,4 g. Das IQWiG selbst gibt in seinen Gesundheitsinformationen eine auf FTU basierende Mengeneempfehlung, die zu einem sehr ähnlichen Ergebnis kommt (IQWiG, 2018). Für Erwachsene ergibt sich daraus für die gesamte Körperoberfläche ein Verbrauch von 44,5 FTU, entsprechen 22,25 g Salbe.</p>	<p>Die topischen Therapieoptionen werden je nach Ausprägung und Lokalisation der Erkrankung patientenindividuell eingesetzt. Die Therapie wird insbesondere an das patientenindividuelle Auftreten der Schübe angepasst, so dass die Behandlungsdauer patientenindividuell ist.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 79	<p>Gemäß der europäischen Leitlinie zur atopischen Dermatitis (Wollenberg et al., 2018) wird für die Behandlung von 2% der Körperoberfläche eine FTU von 0,5 g benötigt. Daraus ergibt sich für die gesamte Körperoberfläche ein Verbrauch von 50 FTU, entsprechend 25 g Salbe.</p> <p>Die von Sanofi vorgenommene Verbrauchsberechnung deckt sich weitgehend mit den genannten Quellen und stellt, da sie etwas darunter liegt, ein eher konservatives Vorgehen dar.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG sieht die Kosten für eine Therapie mit Mometason, Prednisolon und Ciclosporin als überschätzt an, weil der Herstellerrabatt nicht berücksichtigt wurde.</p> <p>Diese Kritik steht im Widerspruch zur Verfahrensordnung des G-BA Kapitel 5, §9 (7):¹Der pharmazeutische Unternehmer hat die Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung gemessen am Apothekenabgabepreis und die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu übermitteln. ²Die Angabe der Kosten erfolgt sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien. ³Maßgeblich sind die direkten Kosten der gesetzlichen Krankenversicherung über einen bestimmten Zeitraum. ⁴Bestehen bei Anwendung der Arzneimittel</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind die damit verbundenen Kostenunterschiede für die Feststellung der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen.“ (G-BA, 2017b).</p> <p>Der vom IQWiG angenommene Herstellerrabatt, hier im Speziellen der Herstellerrabatt nach §130a (3b) SGB V, gilt nach aktuellem Preis- und Produktstand (Lauer-Fischer GmbH, 2018) bei Mometason (Darreichungsform: Salbe) ausschließlich für das Arzneimittel des Originalanbieters, das preislich oberhalb des Festbetrages taxiert, und für eine Handelsform von Galenpharma für eine kleinere als die als zweckmäßig gewählte Packungsgröße.</p> <p>Für Prednisolon und Ciclosporin fällt der Herstellerrabatt nach §130a (3b) SGB V nicht für alle in der Lauer-Taxe gelisteten Produkte an. Die in den Berechnungen von Sanofi gewählten Produkte wurde anhand der Verordnungsstärke (Günther & Fricke, 2016; Schwabe, 2016) und damit nach Relevanz für die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) ausgewählt und der Festbetrag gemäß Lauer-Taxe tatsächlich ohne Abzug des theoretischen Herstellerabschlages angegeben.</p> <p>Da die der GKV tatsächlich entstehenden Kosten zu</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>berücksichtigen sind, darf demnach der Herstellerrabatt nach § 130a (3b) SGB V regelhaft nicht für alle Produkte mit den genannten festbetragsgeregelten Substanzen angerechnet werden. Vielmehr ist zur Abbildung der Versorgungsrealität zu berücksichtigen, welche Marktanteile die nach Nettokosten zu differenzierenden Arzneimittel aufweisen und ob nach Lauer-Taxe Daten als Grundlage für die Abrechnung tatsächlich ein Herstellerrabatt an die Krankenkassen erstattet wird.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Auch wenn durch die Annahme einer Dauerbehandlung die Kosten für die ZVT mit einer Behandlung von 365 Tagen als Obergrenze angegeben werden, sollte die Kostenberechnung durch Sanofi in Ermangelung besserer Berechnungsmethoden als bestmögliche Annäherung an die tatsächlichen Kosten anerkannt werden. Die Verbrauchsberechnung der Topika anhand von FTU, die den eigenen Empfehlungen des IQWiG weitgehend entspricht, sollte als adäquat anerkannt werden.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Badran, M., Yassin, B. A., Fox, N., Laher, I. & Ayas, N. 2015. Epidemiology of Sleep Disturbances and Cardiovascular Consequences. *Can J Cardiol*, 31(7), 873-9. Epub 2015/06/04.
2. Beikert, F. C., Langenbruch, A. K., Radtke, M. A., Kornek, T., Purwins, S. & Augustin, M. 2014. Willingness to pay and quality of life in patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res*, 306(3), 279-86.
3. Drapeau, C. W. & Nadorff, M. R. 2017. Suicidality in sleep disorders: prevalence, impact, and management strategies. *Nat Sci Sleep*, 9, 213-26. Epub 2017/10/28.
4. Ferrie, J. E., Kivimaki, M., Akbaraly, T. N., Tabak, A., Abell, J., Davey Smith, G., et al 2015. Change in Sleep Duration and Type 2 Diabetes: The Whitehall II Study. *Diabetes Care*, 38(8), 1467-72. Epub 2015/06/13.
5. G-BA. 2017a. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Wirkstoff Secukinumab – Stenografisches Wortprotokoll – Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-280/2017-07-11_Wortprotokoll_Secukinumab_D-276.pdf
6. G-BA. 2017b. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008; zuletzt geändert am 17. November 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1535/VerfO_2017-11-17_iK-2018-03-13.pdf
7. G-BA. 2018. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Brodalumab. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4854/2018-03-01_AM-RL-XII_Brodalumab_D-309_TrG.pdf
8. GALENpharma GmbH 2015. Fachinformation TriamGalen, Stand März 2015.
9. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG 2017. Fachinformation Flutivate Creme, Stand: Juli 2017.
10. Günther, J. & Fricke, U. 2016. Dermatika. In: Schwabe, U., Pfaffrath, D. (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Springer.
11. Halvorsen, J. A., Dalgard, F., Thoresen, M., Bjertness, E. & Lien, L. 2012. Itch and pain in adolescents are associated with suicidal ideation: a population-based cross-sectional study. *Acta Derm Venereol*, 92(5), 543-6. Epub 2011/11/10.
12. Hanifin, J. M., Thurston, M., Omoto, M., Cherill, R., Tofte, S. J. & Graeber, M. 2001. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol*, 10(1), 11-8.
13. IQWiG. 2017. Gesundheitsinformation.de - Neurodermitis, Lichttherapie und Medikamente zum Einnehmen Verfügbar unter: <https://www.gesundheitsinformation.de/lichttherapie-und-medikamente-zum-einnehmen.2257.de.html?part=behandlung-ge>
14. IQWiG. 2018. Gesundheitsinformation.de - Neurodermitis, Kortison und andere Medikamente zum Auftragen. Verfügbar unter: <https://www.gesundheitsinformation.de/kortison-und-andere-medikamente-zum-auftragen.2257.de.html?part=behandlung-bj>

15. Jenapharm GmbH & Co. KG 2014. Fachinformation Advantan® 0,1 % Salbe, Stand: Februar 2014.
16. Kini, S. P., DeLong, L. K., Veledar, E., McKenzie-Brown, A. M., Schaufele, M. & Chen, S. C. 2011. The impact of pruritus on quality of life: the skin equivalent of pain. *Arch Dermatol*, 147(10), 1153-6. Epub 2011/06/18.
17. Kobayashi, D., Takahashi, O., Deshpande, G. A., Shimbo, T. & Fukui, T. 2012. Association between weight gain, obesity, and sleep duration: a large-scale 3-year cohort study. *Sleep Breath*, 16(3), 829-33. Epub 2011/09/06.
18. Langenbruch, A., Radtke, M., Franzke, N., Ring, J., Foelster-Holst, R. & Augustin, M. 2014. Quality of health care of atopic eczema in Germany: results of the national health care study AtopicHealth. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 28(6), 719-26.
19. Lauer-Fischer GmbH 2018. Lauer-Taxe, Stand 15.03.2018 (Auszug).
20. LEO Pharma A/S 2016. Fachinformation Protopic® 0,1% Salbe, Stand: Juni 2016.
21. Leshem, Y. A., Hajar, T., Hanifin, J. M. & Simpson, E. L. 2015. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study. *Br J Dermatol*, 172(5), 1353-7.
22. Long, C. C. & Finlay, A. Y. 1991. The finger-tip unit--a new practical measure. *Clin Exp Dermatol*, 16(6), 444-7.
23. Regeneron Pharmaceuticals Inc. 2018. Zusatzanalysen zur Studie CHRONOS (R668-AD-1224).
24. Schmitt, J., Csotonyi, F., Bauer, A. & Meurer, M. 2008. Determinants of treatment goals and satisfaction of patients with atopic eczema. *J Dtsch Dermatol Ges*, 6(6), 458-65.
25. Schneider, G., Driesch, G., Heuft, G., Evers, S., Luger, T. A. & Stander, S. 2006. Psychosomatic cofactors and psychiatric comorbidity in patients with chronic itch. *Clin Exp Dermatol*, 31(6), 762-7. Epub 2006/10/17.
26. Schram, M. E., Spuls, P. I., Leeflang, M. M., Lindeboom, R., Bos, J. D. & Schmitt, J. 2012. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy*, 67(1), 99-106.
27. Schwabe, U. 2016. Corticosteroide. In: Schwabe, U., Pfaffrath, D. (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Springer.
28. Simpson, E. L., Bieber, T., Eckert, L., Wu, R., Ardeleanu, M., Graham, N. M., et al 2016. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol*, 74(3), 491-8.
29. Spiegel, K., Knutson, K., Leproult, R., Tasali, E. & Van Cauter, E. 2005. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. *J Appl Physiol* (1985), 99(5), 2008-19. Epub 2005/10/18.
30. Ständer, S., Augustin, M., Reich, A., Blome, C., Ebata, T., Phan, N. Q., et al 2013. Pruritus assessment in clinical trials: consensus recommendations from the International Forum for the Study of Itch (IFSI) Special Interest Group Scoring Itch in Clinical Trials. *Acta Derm Venereol*, 93(5), 509-14.
31. Vgontzas, A. N., Liao, D., Bixler, E. O., Chrousos, G. P. & Vela-Bueno, A. 2009a. Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension. *Sleep*, 32(4), 491-7. Epub 2009/05/06.
32. Vgontzas, A. N., Liao, D., Pejovic, S., Calhoun, S., Karataraki, M. & Bixler, E. O. 2009b. Insomnia with objective short sleep duration is associated with type 2

- diabetes: A population-based study. *Diabetes Care*, 32(11), 1980-5. Epub 2009/07/31.
33. Vgontzas, A. N., Liao, D., Pejovic, S., Calhoun, S., Karataraki, M., Basta, M., et al 2010. Insomnia with short sleep duration and mortality: the Penn State cohort. *Sleep*, 33(9), 1159-64. Epub 2010/09/23.
 34. Werfel, T., Aberer, W., Ahrens, F., Augustin, M., Biedermann, T., Diepgen, T., et al 2016. Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 14(1), e1-75.
 35. Wollenberg, A., Oranje, A., Deleuran, M., Simon, D., Szalai, Z., Kunz, B., et al 2016. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 30(5), 729-47.
 36. Wollenberg, A., Barbarot, S., Bieber, T., Christen-Zaech, S., Deleuran, M., Fink-Wagner, A., et al. 2018. Consensus based European Guidelines for Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis) in Adults and Children, Part I.
 37. Yosipovitch, G., Eckert, L., Chen, Z., Ardeleanu, M., Shumel, B., Plaum, S., et al 2017. Poster: Correlations of Itch With Quality of Life and Signs of Atopic Dermatitis Across Dupilumab Trials; Presented at the 75th Annual Scientific Meeting of the American College of Asthma, Allergy, and Immunology (ACAAI) 2017; Boston, MA, USA; October 26–30, 2017.
 38. Yu, S. H., Attarian, H., Zee, P. & Silverberg, J. I. 2016. Burden of Sleep and Fatigue in US Adults With Atopic Dermatitis. *Dermatitis*, 27(2), 50-8. Epub 2016/03/18.
 39. Zhang, J., Lam, S. P., Li, S. X., Li, A. M. & Wing, Y. K. 2012. The longitudinal course and impact of non-restorative sleep: a five-year community-based follow-up study. *Sleep Med*, 13(6), 570-6. Epub 2012/03/27.

Anhang

Tabelle 2: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (R668-AD-1224 [CHRONOS], [Full-Analysis-Set], [Datenschnitt: 16. Dezember 2016]) (Regeneron Pharmaceuticals Inc., 2018)

Endpunkt Studie	Dupilumab 300 mg Q2W+BKGRD±Rescue		Placebo BKGRD±Rescue		Behandlungseffekt
	n/N	Median ¹ [Tage] [95%-KI]	n/N	Median ¹ [Tage] [95%-KI]	HR ² [95%-KI]
EASI75					
CHRONOS 52 Wochen	95/106	43 (31-44)	209/315	141 (113-169)	2,566 [2,005; 3,284]
EASI90					
CHRONOS 52 Wochen	81/106	111 (85-141)	148/315	365 (281-385)	2,569 [1,955; 3,375]
Peak NRS Score Reduction >=4					
CHRONOS 52 Wochen	81/102	50 (36-71)	176/299	127 (106-197)	1,945 [1,493; 2,533]
SCORAD 50					
CHRONOS 52 Wochen	98/106	30 (29-31)	223/315	113 (84-141)	2,634 [2,065; 3,359]
SCORAD 75-					
CHRONOS 52 Wochen	72/106	140 (113-197)	111/315	385 (NC-NC)	2,740 [2,033; 3,691]
SCORAD 90					
CHRONOS 52 Wochen	37/106	NC (369-NC)	42/315	NC (NC-NC)	2,852 [1,833; 4,438]
DLQI 0 oder 1					
CHRONOS 52 Wochen	71/106	85 (57-141)	114/315	NC (NC-NC)	2,633 [1,954; 3,546]
POEM Score Reduction >=4					
CHRONOS 52 Wochen	105/106	9 (8 - 13)	287/312	14 (10 - 15)	1,562 [1,244; 1,961]
<p>1: Berechnet mit der Kaplan-Meier Methode. 2: HR berechnet mit einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell, mit Behandlung und Baseline IGA als Kovariable BKGRD: Hintergrund (Background); HR: Hazard Ratio; IGA: Investigator's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NC: nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>					

5.2 Stellungnahme: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Datum	05. März 2018
Stellungnahme zu	Dupilumab/Dupixent®
Stellungnahme von	Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.59, Z.15ff. S.60, Z.22ff.	Patientenrelevanz und klinische Relevanz des Endpunktes EASI	
	<p>IQWiG Nutzenbewertung:</p> <p>„Morbidity“</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Eczema Area and Severity Index (EASI): nicht eingeschlossen“</i> <p>„Die Endpunkte EASI 90 und EASI 75 werden für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab nicht herangezogen. Die Ergebnisse beider Endpunkte zu Woche 52 sind in Anhang A des vorliegenden Berichts ergänzend dargestellt.“</p> <p>Stellungnahme Sobi:</p> <p>In Abweichung zur Bewertung des IQWiG erachtet Sobi die Endpunkte EASI75 und EASI90 im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet sowohl als patientenrelevant als auch als klinisch relevant und folgt damit der Darstellung zur</p>	<p>Der EASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von Relevanz. Der EASI dient in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Ermittlung des Schweregrades der atopischen Dermatitis. Die Symptome Erythem, Ödem / Papelbildung, Abschürfungen sowie Lichenifikation der Haut werden jeweils für die Körperregionen Kopf und Hals, Rumpf, Arme und Beine vom Arzt mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 3 (sehr schwer) bewertet. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Basierend auf der Bewertung der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtscore gebildet. Der EASI-Score kann zwischen 0 (keine Anzeichen von atopischer Dermatitis) und 72 liegen.</p> <p>[...]</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patientenrelevanz und klinischen Relevanz des pharmazeutischen Unternehmers, welcher sich hierbei u. a. auf die tragenden Gründe zum Beschluss über das Arzneimittel Secukinumab (Vorgansnummer 2015-06-01_D167) bezieht, in welchem der G-BA den <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> (PASI), von welchem sich der EASI ableitet, als patientenrelevant einstuft [1].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Endpunkte EASI75 und EASI90 sollten in der Nutzenbewertung des Arzneimittels Dupilumab daher nicht nur ergänzend dargestellt, sondern auch zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.</p>	Ein EASI 75 – bzw. ein EASI 90 - Response wird als patientenrelevant gewertet.

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Secukinumab [online]. 27.11.2017 [Zugriff: 05.03.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr.601. Dupilimumab (atopische Dermatitis) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V (A17-63) [online]. 27.02.2018 [Zugriff: 05.03.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2206/2017-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab-D-328.pdf

5.3 Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Datum	19. März 2018
Stellungnahme zu	Dupilumab/ Dupixent® Vorgangsnummer 2017-12-01-D-328
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. März 2018 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Dupilumab (Dupixent®) veröffentlicht (https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/333/#tab/nutzenbewertung).</p> <p>Dupilumab ist zugelassen für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime unter Berücksichtigung des Schweregrads und der vorherigen Therapien fest.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Ableitung des Zusatznutzens aufgrund von Einschränkungen bei der Umsetzung der ZVT</p> <p><u>Originalwortlaut:</u></p> <p>Dossierbewertung A17-63, S.20:</p> <p>„Der Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 1) ist zu entnehmen, dass im Studienverlauf ab Woche 20 bis Woche 52 etwa 16 % der Patientinnen und Patienten der Vergleichsgruppe läsionsfrei oder fast läsionsfrei (IGA 0 oder 1) waren und die Therapie somit gemäß den Vorgaben der</p>	<p>Bei den für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkten (Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), Patientenberichtete Symptomatik (POEM), Lebensqualität (DLQI), Schlafstörungen (SCORAD-VAS)) zeigte sich ein relevanter, zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlicher Anteil fehlender Werte von etwa 7 % im Dupilumab-Arm und 16 % im Kontrollarm. Beim Endpunkt Juckreiz (Peak Pruritus NRS) liegt ein Anteil fehlender Werte von insgesamt über 30 % vor. Der pharmazeutische Unternehmer zieht in seinem Dossier keine Auswertungsstrategien heran in welcher die beobachteten Werte nach einer Rescue-Behandlung herangezogen werden und fehlende Werte ersetzt werden. Für stetige Endpunkte wird daher für die Nutzenbewertung von Dupilumab die in der CHRONOS Studie</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studie unterbrochen wurde. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem IGA 0 (vollständig läsionsfrei) geht dabei aus den Studienunterlagen nicht hervor. Aus den Studienunterlagen geht zudem hervor, dass der Anteil an Tagen, an denen die Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms keine Hintergrundtherapie erhielten, bei durchschnittlich etwa <u>41 Tagen</u> innerhalb des 52-Wochen-Zeitraums lag. Es stellt sich somit die Frage, ob und wie viele der etwa <u>16 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die über einen nicht unwesentlichen Zeitraum keine Therapie erhielten, patientenindividuell für eine proaktive Therapie infrage kamen</u>. Diese Einschränkung wird bei der <u>Ableitung des Zusatznutzens</u> von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie berücksichtigt.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Diese potentielle Einschränkung betrifft maximal 16% der Patienten, was unter der 20%-Grenze für geforderte separate Analysen der Patientenpopulation liegt (1). Bei Anwendung der 80%-Regel des IQWiG haben solche Einschränkungen normalerweise keinen Einfluss auf die Ableitung des Zusatznutzens und sollten daher auch hier keinen Einfluss haben.</p> <p>Es ist zudem unklar, bei wie vielen dieser Patienten eine Verbesserung durch eine proaktive Therapie überhaupt möglich gewesen wäre. Es ist fraglich, wie viele Patienten beispielsweise bei Responderanalysen eine Response - trotz teilweise fehlender proaktiven Therapie - erreicht haben und daher keine weitere Verbesserung möglich gewesen wäre.</p> <p>Eine proaktive Therapie wird in den Leitlinien empfohlen und es gibt Evidenz, dass diese Vorteile hat (2-4). Es gibt jedoch keine Langzeitdaten zur proaktiven Therapie, die den langfristigen Effekt beurteilen lassen (4). Weiterhin gibt der Zulassungsstatus von</p>	<p>prädefinierte Sensitivitätsanalyse herangezogen, dabei werden fehlende Werte mittels multipler Imputation ersetzt. Für Endpunkte (dichotome Zielgrößen) mit fehlenden Analysen führte das IQWiG eigene Berechnungen durch. Dabei wurden fehlende Werte in beiden Behandlungsarmen gemäß dem Ereignisanteil in der Kontrollgruppe ersetzt.</p> <p>[...]</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis von einer randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Phase-III-Studie. Aus der dreiarmligen Studie sind der Vergleichsarm (Placebo+TCS) sowie der Dupilumab - Arm mit zulassungskonformer Dosierung relevant. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft ebenso wie die Endpunkte Gesamtmortalität und alle berücksichtigten Nebenwirkungsendpunkte.</p> <p>Durch einen relevanten, zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlichen Anteil fehlender Werte wurde das ITT-Prinzip bei den Auswertungen zu den Morbiditätspunkten verletzt und somit das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.</p> <p>Da für die Symptom-Endpunkte patientenberichtete Symptomatik (POEM) und Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität jeweils valide Sensitivitätsanalysen vorliegen, wird die Ergebnissicherheit dieser Endpunkte trotz hohem Verzerrungspotenzial nicht herabgestuft.</p> <p>Insgesamt wird daher für die Aussagesicherheit ein Hinweis abgeleitet.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>topischen Therapien die proaktive Therapie nicht wider und ist somit nicht in der Fachinformation der topischen Therapien enthalten (3). Da diese potentielle Einschränkung weniger als 20% der Patienten betrifft und es zudem unklar ist, inwiefern der Vergleichsarm durch eine proaktive Therapie besser abgeschnitten hätte, ist eine Herabstufung des Zusatznutzens auf nicht quantifizierbar aufgrund der deutlichen positiven Effekte von Dupilumab nicht gerechtfertigt. Um der potentiellen Verzerrung Rechnung zu tragen, wäre eine Anpassung der Aussagesicherheit sachgerechter gewesen, und nicht, wie hier geschehen, des Ausmaßes des Zusatznutzens.</p>	
<p>Umsetzung der ZVT</p> <p><u>Originalwortlaut:</u> Dossierbewertung A17-63, S.5f: „Zudem wurde zu <u>Studienbeginn nicht patientenindividuell entschieden</u>, welche Therapie für die Patientinnen und Patienten im Einzelfall optimal gewesen wäre. Vielmehr erhielten alle Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms – trotz vorigem unzureichendem Ansprechen auf topische (und / oder systemische Therapien) – zu Studienbeginn zunächst eine einheitlich vorgegebene Therapie mit mittelstarken topischen Therapien. <u>Diese potenziell unzureichende Behandlung kann die Ergebnisse zu Studienbeginn beeinflussen</u>. Deshalb wird die Ableitung des Zusatznutzens auf Endpunkte gestützt, die zu Studienende erhoben bzw. ausgewertet wurden.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Gesamtbewertung</u> [...] Zusammenfassend zeigen sich anhand der vorgelegten Daten unter der Endpunktkategorie Morbidität für die Symptome Juckreiz und Schlafstörungen, die patientenberichtete Symptomatik, den Gesundheitszustand, der Verbesserung des EASI Scores um 75 % bzw. 90 % sowie der Verbesserung des SCORAD Scores um 75 % ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab+TCS gegenüber Placebo+TCS. Ebenso ergibt sich in der Endpunktkategorie der Lebensqualität beim Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab+ TCS gegenüber Placebo+TCS. In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich Nachteile für die Behandlung mit Dupilumab hinsichtlich der Endpunkte</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wie das IQWiG bereits erwähnt, ist anzunehmen, dass am Ende der Studie eine patienten-individuell optimierte Therapie erreicht ist. Da die Endpunkte zu Woche 52 erhoben werden, wird Dupilumab mit der korrekten Umsetzung der ZVT verglichen – unabhängig von der Situation zu Studienbeginn. Außerdem ist anzunehmen, dass die mittelstarken topischen Kortikosteroide, die zu Baseline einheitlich für alle Patienten gegeben wurden, keinen Einfluss auf die Ergebnisse der Woche 52 hatten, da die Therapie sofort angepasst werden konnte, d.h. eine patienten-individuell optimierte Therapie hat über den größten Teil der Studie stattgefunden. Somit ist nicht anzunehmen, dass die Umsetzung der patienten-individuell optimierten Therapie, wie in dieser Studie geschehen, einen Effekt auf die Studienergebnisse hat.</p>	<p>Augenerkrankungen und Konjunktivits.</p> <p>Somit zeigen sich positive Effekte für Morbidität und Lebensqualität sowie ein nachteiliger Effekt hinsichtlich Nebenwirkungen. Diese negativen Effekte stellen die beträchtlichen positiven Effekte von Dupilumab jedoch nicht in Frage.</p> <p>Im relevanten Dupilumab-Arm werden die Patienten auch bei Läsionsfreiheit kontinuierlich weiterbehandelt. In beiden Armen konnte die topische Begleittherapie bei läsionsfreien sowie fast läsionsfreien Patienten abgesetzt werden. Im Vergleichsarm wurde bei 16 % der Patienten die topische Therapie abgesetzt, was das Gesamtergebnis nicht infrage stellt. Allerdings steht mit Dupilumab erstmalig eine systemische Therapieoption als Langzeitbehandlung für Patienten mit atopischer Dermatitis zur Verfügung. Die systemischen Therapien, welche für ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime gemäß bestimmter zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Verfügung stehen, sind im Gegensatz dazu für eine Langzeitbehandlung über 52 Wochen und länger nicht geeignet. Eine kontinuierliche Gabe der topischen Glukokortikoide wird weder klinisch (aufgrund von Nebenwirkungen) noch gemäß Zulassung empfohlen. Trotz beschriebener Einschränkungen in der CHRONOS Studie kann davon ausgegangen werden, dass die bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie in Form eines patientenindividuell optimierten Therapieregimes weitestgehend adäquat umgesetzt wurde.</p> <p>[...]</p>
<p>Eignung für eine systemische Therapie</p> <p><u>Originalwortlaut:</u></p>	<p>[...]</p> <p>Gemäß systemischer Übersichtsarbeiten und dem Therapiehinweis von</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossierbewertung A17-63, S.50:</p> <p>„Bezüglich der Eignung der Patientinnen und Patienten für eine systemische Therapie beruft sich der pU auf das Stufenschema der deutschen S2k-Leitlinie zur atopischen Dermatitis [9]. <u>Aus Sicht des pU kommt eine systemische Therapie für Patientinnen und Patienten infrage, deren Erkrankung mit topischen Therapien (TCS, TCI) oder UV-Therapie nicht ausreichend kontrollierbar ist bzw. für die der Einsatz von topischen Therapien in der für einen ausreichenden klinischen Effekt notwendigen Wirkstoffstärke nicht oder nicht mehr ratsam ist.</u> Der Einschätzung des pU wird <u>nur teilweise gefolgt.</u> Der pU lässt außer Acht, dass auch Patientinnen und Patienten, die in der Vergangenheit systemische Therapien zur Behandlung der atopischen Dermatitis erhalten haben, grundsätzlich für eine systemische Therapie geeignet sind. Da es sich bei der atopischen Dermatitis um eine fluktuierende Erkrankung handelt, <u>besteht die Möglichkeit, dass bei einem Krankheitsschub aufgrund dessen Schwere oder Verschlechterung der Symptomatik eine systemische Therapie erforderlich wurde, auch wenn zu einem anderen Zeitpunkt die Gabe topischer Therapien ausreichend war.</u>“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Dem Vorgehen des pU wird gefolgt. Die Definition für die Eignung einer systemischen Therapie findet sich auch so in der deutschen Leitlinie: Ein Patient mit Atopischer Dermatitis kommt laut Stufenschema der deutschen S2-leitlinie für eine systemische Therapie in Frage, wenn er persistierende schwer ausgeprägte Ekzeme aufweist und die Erkrankung mit topischen Therapien (TCS, TCI) oder UV-Therapie nicht</p>	<p>Tacrolimus bestehen Nachteile hinsichtlich der Wirksamkeit von Pimecrolimus gegenüber Tacrolimus. Demnach wird der Einsatz von Tacrolimus aus der Wirkstoffklasse der topischen Calcineurininhibitoren vorzugweise empfohlen.</p> <p>Der Einsatz von Antihistaminika wird für die Behandlung der atopischen Dermatitis nicht empfohlen.</p> <p>Die systemischen Glukokortikoide sollen insbesondere aufgrund des Nebenwirkungsprofils nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie eingesetzt werden. Auch kann für Ciclosporin aufgrund des Nebenwirkungsprofils keine Empfehlung für eine längere Gabe abgeleitet werden.</p> <p>Gemäß Zulassung sind jene Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, die für eine systemische Therapie in Frage kommen; dies schließt den Einsatz von phototherapeutischen Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht aus, auch wenn diese nicht den systemischen Therapien zugeordnet werden. Unter Abwägung des Nutzen-Schaden Verhältnisses in Verbindung mit patientenindividuellen Faktoren sowie Krankheitsverläufen stellen nach ärztlicher Maßgabe phototherapeutische Verfahren in Form der NB-UV-B-Bestrahlung sowie der UVA-Therapie mögliche und geeignete Therapieoptionen dar.</p> <p>Da das Anwendungsgebiet von Dupilumab die Behandlung der moderaten bis schweren atopischen Dermatitis umfasst, können je nach Ausprägung der Erkrankung und Vorbehandlung der Patienten sowohl topische Therapien als auch systemische Therapien zur Anwendung kommen. Bei der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vorausgesetzt, dass in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime zum Einsatz kommt. Bei einer</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ausreichend behandelbar ist bzw. wenn der Einsatz von topischen Therapien in der für einen ausreichenden klinischen Effekt notwendigen Wirkstoffstärke nicht oder nicht mehr ratsam ist (2). Die Tatsache, dass er zu einem anderen Zeitpunkt mit topischen Therapien ausreichend therapiert worden ist, ist für den Zeitpunkt der Eignung für eine systemische Therapie irrelevant.</p>	<p>Unverträglichkeit kommen andere, alternative Wirkstoffe zur Anwendung. Insbesondere da es sich bei der atopischen Dermatitis um eine Erkrankung mit fluktuierender Symptomatik – auch saisonal bedingt – handelt, muss die Behandlung individuell angepasst werden. Eine bestimmte Therapie, die für alle Patienten zweckmäßig ist, kann nicht bestimmt werden.</p> <p>Eine Therapieanpassung während der Schübe ist abzugrenzen von einer Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen. Eine Therapieanpassung während eines Schubes (z.B. kurzfristige Gabe von systemischen Glukokortikoiden) kann notwendig sein. Dies wäre als ein Bestandteil des patientenindividuell optimierten Therapieregimes im Rahmen des angestrebten Anwendungsgebietes anzusehen. Neben der Behandlung der Schübe sollte ebenso eine Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen möglich sein.</p> <p>Zusammenfassend wird für die Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis als zweckmäßige Vergleichstherapie für Dupilumab ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime unter Berücksichtigung aller weiteren zugelassenen Therapieoptionen (topische Glukokortikoide Klasse 2-4, Tacrolimus, systemische Glukokortikoide - nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie - und Ciclosporin) sowie erstattungsfähigen nicht-medikamentösen Behandlungen (UVA-Therapie und NB-UVB) bestimmt.</p>
<p>Patientenrelevanz von SCORAD 75 und SCORAD 90</p> <p><u>Originalwortlaut:</u></p> <p>Dossierbewertung A17-63, S.61f:</p> <p>„Response (SCORAD 90, SCORAD 75, SCORAD 50): <u>nicht</u></p>	<p><i>Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD)</i></p> <p>Der SCORAD stellt ein weiteres etabliertes Instrument zur Beurteilung des Schweregrads der atopischen Dermatitis dar. Er setzt sich aus drei Komponenten zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beurteilung des flächenhaften Ausmaßes der Hautveränderungen durch den Arzt.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>eingeschlossen</u>. (...) Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Die Hautveränderungen sowie die Symptome Juckreiz und Schlaflosigkeit, die über den SCORAD bewertet werden, sind zwar patientenrelevant; allerdings werden bei dem SCORAD, ähnlich wie auch beim EASI (siehe oben), alle Symptome in einem Gesamtscore zusammengeführt. Aufgrund der Anlage des Instruments <u>erlauben Auswertungen des Gesamtscores somit keine Rückschlüsse darauf, wie belastend die einzelnen Symptome</u> (Hautveränderungen, Juckreiz, Schlaflosigkeit) separat für die Patientinnen und Patienten sind. Für die Hautveränderungen gibt der SCORAD-Gesamtscore – zusätzlich zu der Tatsache, dass darin Juckreiz und Schlaflosigkeit miterfasst sind – <u>keine genaue Auskunft über die Lokalisation der betroffenen Körperstellen</u>. Diese ist für die Einschätzung des patientenrelevanten Behandlungserfolges einer Therapie der atopischen Dermatitis bedeutsam, da auch bei einer Reduktion des SCORAD-Gesamtscores möglicherweise eine Symptomausprägung an bestimmten Körperregionen wie zum Beispiel am Kopf bestehen bleibt, deren Betroffenheit von den Patientinnen und Patienten als besonders beeinträchtigend empfunden wird.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der SCORAD stellt ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt im Rahmen von klinischen Studien dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere von großer Relevanz (2, 4).</p> <p>Je höher die SCORAD-Reduktion, desto größer ist der Nutzen für den Patienten in Bezug auf eine verbesserte Symptomatik und damit einhergehend auch einer Verbesserung der Lebensqualität. So konnte eine Beobachtungsstudie mit 4220 Atopische Dermatitis-Patienten</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Beurteilung der Intensität der Hautveränderungen für 6 Symptome (Erythem, Ödem / Pappelbildung, Nässen / Krustenbildung, Hautabschürfung, Lichenifikation sowie Trockenheit nicht befallener Haut) durch den Arzt - patientenberichtete Erhebung der Symptome Schlaflosigkeit und Juckreiz der letzten 3 Tage oder Nächte jeweils auf einer VAS von 0 (keine Symptome) bis 10 (schwerste Symptome) <p>Aus den drei Komponenten des SCORAD wird ein Gesamtscore errechnet. Der SCORAD kann Werte zwischen 0 und 103 annehmen.</p> <p>Die Operationalisierung des SCORAD erfolgte anhand der Anzahl der Patienten, die vom Studienbeginn zu Woche 52 jeweils eine Verbesserung des SCORAD-Scores um 90 % (SCORAD 90) und 75 % (SCORAD 75) erreichten. Im Gesamtscore sind die Symptome Schlaflosigkeit und Juckreiz enthalten. Für den Endpunkt Schlaflosigkeit können die Auswertungen der SCORAD-VAS Skala verwendet werden. Für den Endpunkt Juckreiz liegen keine separaten Auswertungen vor.</p> <p><i>SCORAD 75 und SCORAD 90</i></p> <p>Ein SCORAD 75 – bzw. ein SCORAD 90 - Response wird als patientenrelevant gewertet.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(Alter \geq 1 Monate) zeigen, dass der SCORAD mit dem DLQI korreliert (5). Da der SCORAD sechs Hautsymptome und zwei subjektive Symptome der Atopischen Dermatitis erfasst, ist eine Verbesserung dieser Symptome mit einem Nutzen für den Patienten verbunden.</p> <p>Eine Verbesserung um 75% bzw. 90% des SCORADs ist somit (trotz der Unsicherheit über die Lokalisation der Läsionen) für den Patienten mit einer deutlichen Verbesserung der Erkrankung und somit Lebensqualität verbunden und als patientenrelevant einzuschätzen.</p>	
<p>Patientenrelevanz von EASI 75 und EASI 90</p> <p><u>Originalwortlaut:</u></p> <p>Dossierbewertung A17-63, S.60: „Der Einschätzung des pU wird <i>nicht gefolgt</i>. Die Veränderungen der Symptome Erythem, Ödem / Papelbildung, Abschürfung sowie Lichenifikation der Haut, die über den EASI geschätzt werden, sind zwar patientenrelevant. Wie oben dargestellt, werden beim EASI diese Symptome jedoch aus verschiedenen betroffenen Körperregionen zusammengeführt. <u>Aufgrund derartiger Integration der Werte gibt der finale EASI-Wert allein keine genaue Auskunft über die Lokalisation der betroffenen Körperstellen</u>. Diese ist für die Einschätzung des patientenrelevanten Behandlungserfolges einer Therapie der atopischen Dermatitis bedeutsam, da auch bei einer Reduktion des EASI-Wertes möglicherweise Symptom-ausprägung an bestimmten Körperregionen wie zum Beispiel am Kopf bestehen bleibt, deren Betroffenheit von den Patientinnen und Patienten als besonders beeinträchtigend empfunden wird. Aufgrund der Anlage</p>	<p>Der EASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheits schwere in der Versorgung von Relevanz. Der EASI dient in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Ermittlung des Schweregrades der atopischen Dermatitis. Die Symptome Erythem, Ödem / Papelbildung, Abschürfungen sowie Lichenifikation der Haut werden jeweils für die Körperregionen Kopf und Hals, Rumpf, Arme und Beine vom Arzt mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 3 (sehr schwer) bewertet. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Basierend auf der Bewertung der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtscore gebildet. Der EASI-Score kann zwischen 0 (keine Anzeichen von atopischer Dermatitis) und 72 liegen.</p> <p>[...]</p> <p>Ein EASI 75 – bzw. ein EASI 90 - Response wird als patientenrelevant gewertet.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>des Instruments erlauben Auswertungen zu EASI 90 und EASI 75 deshalb <u>keine Rückschlüsse darauf, wie belastend die verbleibenden Symptome für die Patientinnen und Patienten sind.</u> Eine Einschätzung der <u>klinischen Relevanz</u> der Änderungen im EASI ist aufgrund der Gestaltung des Instruments <u>schwierig</u>. Um diese Unsicherheiten aufzuheben, ist die Betrachtung des EASI 100 notwendig, durch den eine vollständige Remission der Erkrankung abgebildet ist.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der EASI-Score stellt ein etabliertes und akzeptiertes Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt im Rahmen von klinischen Studien dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere von großer Relevanz. Eine Verbesserung des EASI 75 bzw. EASI 90 wird als patientenrelevant gewertet.</p> <p>Die HOME-Initiative (Harmonising Outcome Measure for Eczema) hat den EASI-Score als das bevorzugte Instrument zur Erfassung der klinischen Symptome der Atopischen Dermatitis in klinischen Studien bestimmt (6). Der EASI nimmt somit eine ähnliche Schlüsselrolle bei der Atopischen Dermatitis ein wie der PASI bei der Psoriasis. Schmitt et al. empfehlen ebenfalls SCORAD und EASI als validierte Scores in klinischen Studien.</p> <p>Je höher die EASI-Reduktion, desto größer ist auch der Nutzen für den Patienten. Insgesamt stellen der EASI 75 und EASI 90 wichtige klinische patientenrelevante Endpunkte dar, die bei der Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen sind.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017. 2017.
2. Werfel T, et al. Leitlinie Neurodermitis Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2016.
3. Wollenberg A, Bieber, T. Proactive therapy of atopic dermatitis – an emerging concept. Allergy. 2009;64:276-8.
4. Schmitt et al. Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. British Journal of Dermatology. 2011;164:415-28.
5. Coutanceau C, Stalder, J.F. Analysis of Correlations between Patient- Oriented SCORAD (PO-SCORAD) and Other Assessment Scores of Atopic Dermatitis Severity and Quality of Life. Dermatology. 2014;229:248-55.
6. Schmitt et al. The Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement to assess clinical signs of atopic eczema in trials. J Allergy Clin Immunol. 2014;134:800-7.

5.4 Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH

Datum	21. März 2018
Stellungnahme zu	Dupilumab / Dupixent®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Am 01.12.2017 hat für Dupilumab auf Grundlage des von der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH eingereichten Dossiers das Bewertungsverfahren nach § 35a SGB V begonnen.

Am 01.03.2018 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 601) zur Dossierbewertung von Dupilumab (Indikation atopische Dermatitis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit zugelassenen Arzneimitteln im Markt und mit Produkten in der Entwicklung im entsprechenden Anwendungsgebiet nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß Kap. 5 § 19 Verfo G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung:

- **Berechnung der Jahrestherapiekosten für Mometason, Prednisolon und Ciclosporin**

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Jahrestherapiekosten von Mometason, Prednisolon und Ciclosporin.</p> <p>Nach Angaben des IQWiG wird der Herstellerrabatt bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten für die Festbetragsarzneimittel Mometason, Prednisolon und Ciclosporin nicht berücksichtigt.</p> <p>Für die Arzneimittel Mometason, Prednisolon und Ciclosporin besteht jeweils ein Festbetrag (1). Somit entfällt der Herstellerrabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel in Höhe von 6 %.</p> <p>Fazit:</p> <p>Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH entfällt der Herstellerrabatt bei Festbetragsarzneimitteln und sollte daher nicht bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten für Mometason, Prednisolon und Ciclosporin berücksichtigt werden.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Generell wird mit der Darstellung der Festbeträge eine exemplarische Rechnung durchgeführt, da es regelhaft bei Wirkstoffen, die einer Festbetragsgruppe unterliegen, zu preislichen Abweichungen vom Festbetrag kommt.</p> <p>Für die Wirkstoffe Ciclosporin und Prednisolon besteht jeweils ein Festbetrag. Mit den regelhaft gesetzlichen Rabatten erhalten die Krankenkassen gemäß § 130a Absatz 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel einen Abschlag von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer.</p> <p>Im Rahmen der Kostendarstellung zieht der G-BA regelhaft den genannten Abschlag bei Zugrundelegung des Festbetrags ab.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Fischer Lauer. WEBAPO® InfoSystem LAUER-taxe Kompetenz Online 2018 [letzter Zugriff am 15.03.2018]. Abrufbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/lf/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>.

5.5 Stellungnahme: Almirall Hermal GmbH

Datum	22.03.2018
Stellungnahme zu	Dupilumab/Dupixent®
Stellungnahme von	Almirall Hermal GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Almirall Hermal GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Arzneimittel in der Indikation atopische Dermatitis und nimmt zum Verfahren Dupilumab/Dupixent® Stellung.</p> <p>Dupilumab ist zugelassen zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen [1].</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie in diesem Indikationsgebiet wurde vom G-BA folgendermaßen festgelegt:</p> <p>„Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien:</p> <ul style="list-style-type: none">• topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 4• Tacrolimus (topisch)• UV-Therapie (UVA*/NB-UVB)• systemische Glukokortikoide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie)• Ciclosporin <p>Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p> <p>*UVA1 ist hiervon nicht umfasst, da ausgeschlossen“</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.4-6	<p>1. Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V</p> <p>Der G-BA klassifiziert bei den topischen Vergleichstherapien die Glukokortikoide im Dokument „Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ wie folgt:</p> <p>„Glukokortikoide Klasse 3: z.B. Prednicarbat D07AC18 ... z.B. Methylprednisolonaceponat D07AC14 z.B. Amcinonid D07AC11“</p> <p>„Glukokortikoide Klasse 4: z.B. Clobetasolpropionat D07AD01 z.B. Betamethason D07XC01 ...““</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Klassifizierung in die unterschiedlichen Wirksamkeitsklassen ist nicht für alle Wirkstoffe korrekt. Bei Prednicarbat und Methylprednisolonaceponat handelt es sich, nach Niedner, um Glukokortikoide der Klasse 2, bei Betamethason um ein Glukokortikoid der Klasse 3 [2].</p>	Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Einklassifizierung dieser Wirkstoffe in der Evidenzrecherche ist nach Nieder vorzunehmen.</p>	
<p>S. 61</p>	<p>2. Berücksichtigung von SCORAD 50, SCORAD 75 und SCORAD 90 als patientenrelevante Endpunkte</p> <p>Das IQWiG erkennt die Endpunkte SCORAD 50, SCORAD 75 und SCORAD 90 (Response) nicht als patientenrelevant an. Es begründet dies damit, dass die Hautveränderungen sowie die Symptome Juckreiz und Schlaflosigkeit, die über den SCORAD bewertet werden, sind zwar patientenrelevant; allerdings werden bei dem SCORAD alle Symptome in einem Gesamtscore zusammengeführt. Aufgrund der Anlage des Instruments erlauben Auswertungen des Gesamtscores somit keine Rückschlüsse darauf, wie belastend die einzelnen Symptome (Hautveränderungen, Juckreiz, Schlaflosigkeit) separat für die Patientinnen und Patienten sind. Für die Hautveränderungen gibt der SCORAD-Gesamtscore – zusätzlich zu der Tatsache, dass darin Juckreiz und Schlaflosigkeit miterfasst sind – keine genaue Auskunft über die Lokalisation der betroffenen Körperstellen. Diese ist für die Einschätzung des patientenrelevanten</p>	<p><i>Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD)</i></p> <p>Der SCORAD stellt ein weiteres etabliertes Instrument zur Beurteilung des Schweregrads der atopischen Dermatitis dar. Er setzt sich aus drei Komponenten zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beurteilung des flächenhaften Ausmaßes der Hautveränderungen durch den Arzt. - Beurteilung der Intensität der Hautveränderungen für 6 Symptome (Erythem, Ödem / Pappelbildung, Nässen / Krustenbildung, Hautabschürfung, Lichenifikation sowie Trockenheit nicht befallener Haut) durch den Arzt - patientenberichtete Erhebung der Symptome Schlaflosigkeit und Juckreiz der letzten 3 Tage oder Nächte jeweils auf einer VAS von 0 (keine Symptome) bis 10 (schwerste Symptome) <p>Aus den drei Komponenten des SCORAD wird ein Gesamtscore errechnet. Der SCORAD kann Werte zwischen 0 und 103 annehmen.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlungserfolges einer Therapie der atopischen Dermatitis bedeutsam, da auch bei einer Reduktion des SCORAD-Gesamtscores möglicherweise eine Symptomausprägung an bestimmten Körperregionen wie zum Beispiel am Kopf bestehen bleibt, deren Betroffenheit von den Patientinnen und Patienten als besonders beeinträchtigend empfunden wird.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG widerspricht hier dem Vorgehen des G-BA. In der Zusammenfassenden Dokumentation zum Beratungsverfahren zur Balneophototherapie schreibt der G-BA (Stand: 21. Mai 2008) [3] : „Auf Grund der noch nicht ausreichenden Datenlage zur Nutzenbewertung wird die Beschlussfassung zur Methode der synchronen Balneophototherapie bei der Indikation atopisches Ekzem gemäß § 21 Abs. 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für die Dauer von drei Jahren ausgesetzt. Die Aussetzung des Beschlusses wird an die Maßgabe gebunden, dass durch Studien, insbesondere im Rahmen von Modellvorhaben i. S. d. §§ 63 bis 65 SGB V, innerhalb der vom G-BA festgelegten Frist und unter Einhaltung der nachfolgend festgelegten Anforderungen aussagekräftige wissenschaftliche Unterlagen beschafft werden. Ziel dieser Studien ist die Gewinnung wissenschaftlicher Daten zu patientenrelevanten Endpunkten (z. B. SCORAD-Verbesserung)“ [3]. Hier wird die SCORAD-Verbesserung im allgemeinen als patientenrelevanter Endpunkt aufgeführt. Die SCORAD-</p>	<p>Die Operationalisierung des SCORAD erfolgte anhand der Anzahl der Patienten, die vom Studienbeginn zu Woche 52 jeweils eine Verbesserung des SCORAD-Scores um 90 % (SCORAD 90) und 75 % (SCORAD 75) erreichten. Im Gesamtscore sind die Symptome Schlaflosigkeit und Juckreiz enthalten. Für den Endpunkt Schlaflosigkeit können die Auswertungen der SCORAD-VAS Skala verwendet werden. Für den Endpunkt Juckreiz liegen keine separaten Auswertungen vor.</p> <p><i>SCORAD 75 und SCORAD 90</i></p> <p>Ein SCORAD 75 – bzw. ein SCORAD 90 - Response wird als patientenrelevant gewertet.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verbesserung entspricht damit sowohl absoluter Verbesserung als auch dem SCORAD-Ansprechen um 50%, 75 % oder 90%. Daher sind SCORAD 50, SCORAD 75 und SCORAD 90 als patientenrelevant anzusehen, auch wenn die Remission (SCORADS 100) nicht erreicht worden ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Neben der Remission (SCORAD 100) sind auch SCORAD 50, SCORAD 75 und SCORAD 90 als patientenrelevante Endpunkte zu bewerten.</p>	

Literaturverzeichnis

1. sanofi-aventis groupe (2018): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 2018 [Zugriff: 20.03.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Niedner, R. (1996): Glukokortikosteroide in der Dermatologie: Kontrollierter Einsatz erforderlich. Dtsch Arztebl International 93(44): A-2868.
3. Zusammenfassende Dokumentation zum Beratungsverfahren zur Balneophototherapie des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses“. Stand: 21. Mai 2008 [Zugriff: 20.03.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-694/2008-03-13-RMvV-Balneophototherapie_Abschluss.pdf.

5.6 Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH

Datum	22.03.2018
Stellungnahme zu	Dupilumab (Dupixent®) Vorgangsnummer 2017 12 01-D 328
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.03.2018 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Dupilumab (Dupixent®) in der Indikation der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt (1).</p> <p>Lilly nimmt als Zulassungsinhaber von Baricitinib (Olumiant®)(2), welches sich aktuell in der klinischen Erforschung zur Behandlung der atopischen Dermatitis im Rahmen einer Indikationserweiterung befindet, nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Dupilumab (Dupixent®)(2).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.41 f.	<p>Klassifizierung der Symptome „Juckreiz“ und „Schlaflosigkeit“ als nicht-schwerwiegend</p> <p>Das IQWiG ordnet abweichend von der Einschätzung des pUs die Symptomendpunkte Juckreiz und Schlaflosigkeit der Endpunktkategorie „nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen“ zu. Dieser Auffassung kann nicht gefolgt werden, da zahlreiche Studien sowie die deutsche S2 Leitlinie zur Neurodermitis insbesondere einen starken, unerträglichen Juckreiz als schwerwiegendes Symptom nennen (3)(4)(5).</p> <p>Bezogen auf die Schlaflosigkeit konnte Silverberg zeigen, dass Ekzeme eine signifikante Auswirkung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität haben. So sind Schlafstörungen einer der treibenden Faktoren für einen schlechten Gesundheitszustand (5).</p> <p>Sowohl die Schlafstörungen als auch der Juckreiz führen somit maßgeblich zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität, weshalb diese als schwerwiegende Symptome betrachtet werden sollten (5).</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine konkreten Auswirkungen auf die Nutzenbewertung nach §35 a SGB V.</p> <p>In der Gesamtschau werden die positiven Effekte von Dupilumab auf alle untersuchten Morbiditäts-Endpunkte und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich eingestuft.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.68 f.	<p>Juckreiz als zusätzlicher Effektmodifikator</p> <p>Im Rahmen der Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses wurden Subgruppen nach Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere und Region betrachtet. Der G-BA gibt an, dass im Falle der Identifikation von weiteren Effektmodifikatoren diese begründet einbezogen werden können (7).</p> <p>Effektmodifikatoren, die a priori im Studienprotokoll festgelegt wurden müssen im Dossier dargestellt werden. In der Studie (CHRONOS) wurden von vornherein keine Effektmodifikatoren festgelegt. Das IQWiG gibt in seinem Bericht an, dass zusätzlich das Merkmal Juckreiz zu Studienbeginn als relevanter Effektmodifikator betrachtet werden soll, erläutert die Auswahl und Relevanz jedoch nicht näher (7).</p> <p>Nach Auffassung von Lilly wäre eine Begründung von Seiten des IQWiG nötig, weshalb das Merkmal Juckreiz als einen relevante Effektmodifikator identifiziert wurde, insbesondere vor dem Hintergrund, dass das Symptom zuvor vom IQWiG selbst als „nicht schwerwiegend“ eingestuft wurde.</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.59 f.	<p>Patientenrelevanz der Endpunkte EASI 75/90</p> <p>Zur Bewertung des Schweregrades der atopischen Dermatitis wird der <i>Eczema Area and Severity Index (EASI)</i> genutzt. Dieser leitet sich von dem bereits etablierten Instrument <i>Psoriasis Area and Severity Index (PASI)</i> zur Bestimmung des Schweregrades der Schuppenflechte (Psoriasis) ab. Der pU legte Auswertungen zum Anteil der Patienten/Patientinnen mit einer 90%igen (EASI 90) und einer 75%igen (EASI 75) Reduktion des EASI-Ausgangswertes (Response) vor. Hierbei handelt es sich um eine Reduktion der äußerlichen Anzeichen der atopischen Dermatitis (1).</p> <p>Das IQWiG schließt die Endpunkte EASI 75 und EASI 90 nicht in die Bewertung des Zusatznutzen mit ein, sondern hält ausschließlich die Betrachtung des EASI 100, welcher eine vollständige Remission der Erkrankung abbildet, als relevant zur Bewertung des Arzneimittels. Diesem Vorgehen kann nicht gefolgt werden, da sowohl eine 75%ige als auch eine 90%ige Verbesserung des EASI der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis einen erheblichen Behandlungserfolg für die Patienten mit sich bringt und zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität führen kann (1). Zudem zeigen sich bei Patienten mit chronischer</p>	<p>Der EASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von Relevanz. Der EASI dient in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Ermittlung des Schweregrades der atopischen Dermatitis. Die Symptome Erythem, Ödem / Papelbildung, Abschürfungen sowie Lichenifikation der Haut werden jeweils für die Körperregionen Kopf und Hals, Rumpf, Arme und Beine vom Arzt mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 3 (sehr schwer) bewertet. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Basierend auf der Bewertung der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtscore gebildet. Der EASI-Score kann zwischen 0 (keine Anzeichen von atopischer Dermatitis) und 72 liegen.</p> <p>[...]</p> <p>Ein EASI 75 – bzw. ein EASI 90 - Response wird als patientenrelevant gewertet.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>atopischer Dermatitis auch im schubfreien Intervall Anzeichen der chronischen Erkrankung im Sinne der Lichenifikation (Vergröberung des Hautreliefs) als Resultat der wiederkehrenden akuten Entzündungen und durch das kontinuierliche Kratzen an der Haut. Für diese Patienten ist es also per se schwierig, einen EASI 100 zu erreichen, da die Anzeichen der chronischen Erkrankung an der Haut im Sinne der Lichenifikation präsent sind und über diesen Score mit erfasst wird (3).</p> <p>Im Beschluss der Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschuss zu Ixekizumab in der Indikation der Plaque-Psoriasis, wurde der bereits etablierte PASI 75/90 in der Bewertung als patientenrelevant eingestuft und berücksichtigt, sodass unklar ist, warum dies bei dem vom PASI abgeleiteten Endpunkt EASI anders sein soll (6). Darüber hinaus hat die EMA nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers eine Verbesserung des EASI um 75% als ausreichend eingestuft, um einen Behandlungserfolg darzustellen (1).</p> <p>Deshalb wäre es wünschenswert, wenn das IQWiG die Endpunkte als patientenrelevant anerkennt und in seine Bewertung mit einbezieht.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dupilumab (atopische Dermatitis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 601 (A17-63). 2018.
2. Eli Lilly Nederland BV. Fachinformation. Baricitinib. Olumiant® 2 mg/4 mg Filmtabletten. Zulassungsnummer(n): 2 mg EU/1/16/1170/001-008; 4 mg EU/1/16/1170/009-016. (Stand: Januar 2018). 2018.
3. Deutsche Dermatologische Gesellschaft. Leitlinie Neurodermitis (atopisches Ekzem; atopische Dermatitis) S2k.AWMF Registernummer: 013-027. 2015.
4. Chrostowska-Plak D, Reich A, Szepietowski JC. Relationship between itch and psychological status of patients with atopic dermatitis. JEADV. 2013;27(2):e239-42.
5. Silverberg JI, Garg NI, Paller AS, Fishbein AB, Zee PC. Sleep Disturbance in Adults with Eczema Are Associated with Impaired Overall Health: A US Population-Based Study. Journal of Investigative Dermatology 2015;135(1):56-66.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtliche(AM-RL):Anlgae XII - Ixekizumab (Plaque-Psoriasis). Tragende Gründe zum Beschluss. 2017.
7. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V zu Dupilumab (atopische Dermatitis), Modul 4A. 2017.

5.7 Stellungnahme: LEO Pharma GmbH

Datum	<< 22. März 2018 >>
Stellungnahme zu	<< Dupilumab/Dupixent® >>
Stellungnahme von	<< LEO Pharma GmbH >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>LEO Pharma geht nicht konform mit der Einschätzung des IQWiG bzgl. der zur Bewertung herangezogenen Studie (Chronos).</p> <p>LEO Pharma hält die Studie Chronos nicht für ausreichend geeignet zur Herleitung eines Zusatznutzens.</p> <p>Im Rahmen der Studie ist die vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht sachgerecht umgesetzt worden.</p> <p>Die Behandlung der Patienten mit Corticosteroiden erfolgte nicht patientenindividuell optimiert sondern nach einer relativ starren Vorgabe, d.h. alle Patienten erhielten (in allen Armen gleich) standardisiert mittelstark wirksame topische Corticosteroide einmal täglich. Dieses Vorgehen kann nicht als patientenindividuell betrachtet werden. Darüber hinaus gab es Vorab-Einschränkungen der Corticosteroid-Verwendung auf dünner Haut. Ebenso strikt vorgegeben war der Corticosteroid-Wechsel bei Verbesserung des Hautbefundes (Läsionen unter Kontrolle) und das Absetzen der Medikation bzw. die Wiederaufnahme der Behandlung bei Verschlechterung der Läsionen.</p> <p>Weitere im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannte Therapieoptionen wurden gar nicht im</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Begründung:</p> <p>Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte CHRONOS Studie.</p> <p>Im Dossier zieht der pharmazeutische Unternehmer außerdem die Studie CAFE für den Nachweis des Zusatznutzens heran. Die CAFE Studie stellt eine randomisierte, doppelblinde Phase-3-Studie dar, in welcher Dupilumab mit Placebo verglichen wird. Eine standardisierte Hintergrundtherapie steht für alle Patienten zur Verfügung. Die Behandlungsdauer von 16 Wochen ist jedoch nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab als Langzeitbehandlung bei der chronisch verlaufenden sowie saisonal fluktuierenden atopischen Dermatitis zu machen.</p> <p>Die vorgelegte Studie CHRONOS (n=740) ist eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-3-Studie in welcher Dupilumab in Kombination mit topischen Glukokortikoiden (TCS) gegenüber Placebo in Kombination mit TCS verglichen wird. In der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapiealgorithmus berücksichtigt, sondern waren lediglich im Rahmen der Rescue-Therapie erlaubt. Dies gilt insbesondere für systemische Arzneimittel und die Phototherapie.</p> <p>Die Verwendung des topischen Calcineurininhibitors Tacrolimus wird darüber hinaus nicht ganz klar. Der Einsatz dieses Medikaments war zwar erlaubt (und es wurde nicht zur Rescue-Therapie gezählt), aber offenbar wurde es sehr zurückhaltend eingesetzt. Grundsätzlich wäre zu erwarten gewesen, dass es aufgrund seiner Zulassung regelhaft nach unzureichender Therapie mit Corticosteroiden als Therapieoption in Betracht gezogen wird. Es fehlt die Begründung, warum es nicht dazu gekommen ist.</p> <p>Darüber hinaus besitzt Tacrolimus als einzige der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien die Zulassung zu einer proaktiven Therapieform.</p> <p>Zusammenfassend stellen wir fest, dass aufgrund der fehlenden patientenindividuellen „Flexibilität“ bei Auswahl und Einsatz der im Kontrollarm verwendeten Arzneimittel, die vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht sachgerecht umgesetzt ist und somit die Chronos-Studie nicht für die frühe Nutzenbewertung herangezogen werden kann.</p>	<p>Studie werden zwei verschiedene Dupilumab Dosierungen (300 mg Dupilumab 1-mal pro Woche (n= 319) oder 300 mg Dupilumab 1-mal alle zwei Wochen (n=106)) gegenüber Placebo+ TCS (n=315) verglichen.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens werden ausschließlich jene Patienten herangezogen, welche die in Deutschland zugelassene Dosierung von Dupilumab (1-mal alle 2 Wochen) während der Studie verabreicht bekommen haben.</p> <p>In diese Studie wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis eingeschlossen. Der Schweregrad der atopischen Dermatitis war in der Studie definiert über einen Investigator's Global Assessment (IGA) ≥ 3, Läsionen $\geq 10\%$ der Körperoberfläche, Eczema Area and Severity Index (EASI) ≥ 16 sowie einen Peak Pruritus NRS ≥ 3. Es wurden Patienten in die Studie eingeschlossen die in den letzten 6 Monaten vor Studieneinschluss auf topische und/oder systemische Therapien versagt haben.</p> <p>Zu Beginn der Studie erhielten alle Patienten nach einer Auswaschphase eine standardisierte Hintergrundtherapie mit mittelstark wirksamen TCS. Im Verlauf der Studie waren abhängig vom Krankheitsverlauf weitere Anpassungen der Begleitbehandlung vorgesehen. Stellen mit empfindlicher Haut wurden mit schwach wirksamen TCS oder topischen Calcineurininhibitoren (TCI) behandelt und konnten patientenindividuell angepasst werden. Die Therapie mit mittelstark wirksamen TCS wurde bei läsionsfreiem oder beinahe läsionsfreiem Hautbild auf schwach wirksame TCS reduziert und danach abgesetzt. Bei erneutem Auftreten der Läsionen wurde die Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS reinitiiert. Falls die Läsionen unter mittelstarkwirksamen TCS fortbestanden oder sich verschlechterten war eine Therapieeskalation möglich. Als Rescue-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapie waren stark oder sehr stark wirksame TCS, systemische Glukokortikoide, systemische nicht steroidale Immunsuppressiva und Phototherapie möglich.</p> <p>Eine Rescue-Therapie, welche in den ersten zwei Wochen nach Studienbeginn eingesetzt wurden, führte zum Abbruch der Studie für die Patienten. Erfolgte die Rescue-Therapie mit systemischen Therapieoptionen oder Phototherapie nach Woche 2 der Studie so konnte die Behandlung nach einer Auswaschphase weitergeführt werden.</p> <p>Die als Begleittherapie eingesetzten topischen Glukokortikoide wurden demnach zulassungskonform bei allen Patienten abgesetzt, wenn sie läsionsfrei oder fast läsionsfrei waren (16 % der Patienten im Vergleichsarm). Die Patienten im relevanten Dupilumab Studienarm wurden, entsprechend der Zulassung, kontinuierlich über den gesamten Studienzeitraum mit Dupilumab behandelt. In der CHRONOS Studie standen systemische Therapieoptionen (u.a. Ciclosporin und systemische Glukokortikoide) als Rescue-Therapie für die Behandlung eines Schubes zur Verfügung. Während im Interventionsarm alle Patienten mit der systemischen Therapie Dupilumab behandelt wurden, erhielten im Vergleichsarm 26 % eine systemische Therapie im Rahmen einer Rescue-Therapie.</p> <p>[...]</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Dupilumab zur Behandlung der mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, liegen aus der CHRONOS Studie Ergebnisse im Vergleich zu Placebo+TCS zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu</p>

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nebenwirkungen vor.</p> <p>[...]</p> <p>Im relevanten Dupilumab-Arm werden die Patienten auch bei Läsionsfreiheit kontinuierlich weiterbehandelt. In beiden Armen konnte die topische Begleittherapie bei läsionsfreien sowie fast läsionsfreien Patienten abgesetzt werden. Im Vergleichsarm wurde bei 16 % der Patienten die topische Therapie abgesetzt, was das Gesamtergebnis nicht infrage stellt. Allerdings steht mit Dupilumab erstmalig eine systemische Therapieoption als Langzeitbehandlung für Patienten mit atopischer Dermatitis zur Verfügung. Die systemischen Therapien, welche für ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime gemäß bestimmter zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Verfügung stehen, sind im Gegensatz dazu für eine Langzeitbehandlung über 52 Wochen und länger nicht geeignet. Eine kontinuierliche Gabe der topischen Glukokortikoide wird weder klinisch (aufgrund von Nebenwirkungen) noch gemäß Zulassung empfohlen. Trotz beschriebener Einschränkungen in der CHRONOS Studie kann davon ausgegangen werden, dass die bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie in Form eines patientenindividuell optimierten Therapieregimes weitestgehend adäquat umgesetzt wurde.</p> <p>[...]</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.8 Stellungnahme: Pfizer Pharma GmbH

Datum	21. März 2018
Stellungnahme zu	Dupilumab (Dupixent®)
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Umsetzung der zVT im Vergleichsarm:</p> <p>IQWiG Bewertung Seite 19: „In der Studie CHRONOS erhielten die Patientinnen und Patienten im Dupilumab-Arm eine kontinuierliche Gabe von Dupilumab (1-mal alle 2 Wochen) auch bei läsionsfreiem oder fast läsionsfreiem Hautbild. Dies wird als eine dem proaktiven Therapieansatz vergleichbare Therapiestrategie in diesem Studienarm eingeschätzt.“</p> <p>In beiden Studienarmen wurde als Background-Therapie ein reaktiver Therapieansatz gewählt. Dupilumab stellt im Vergleich zu den bereits vorhandenen Therapien eine solche Innovation dar, dass es nicht in die Kategorien reaktiv oder proaktiv einzuordnen ist.</p> <p>IQWiG Bewertung Seite 9: „Aufgrund der Einschränkungen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist unklar, inwieweit das beobachtete Ausmaß der Effekte bei den</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Begründung:</p> <p>Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte CHRONOS Studie.</p> <p>Im Dossier zieht der pharmazeutische Unternehmer außerdem die Studie CAFE für den Nachweis des Zusatznutzens heran. Die CAFE Studie stellt eine randomisierte, doppelblinde Phase-3-Studie dar, in welcher Dupilumab mit Placebo verglichen wird. Eine standardisierte Hintergrundtherapie steht für alle Patienten zur Verfügung. Die Behandlungsdauer von 16 Wochen ist jedoch nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab als Langzeitbehandlung bei der chronisch verlaufenden sowie saisonal fluktuierenden atopischen Dermatitis zu machen.</p> <p>Die vorgelegte Studie CHRONOS (n=740) ist eine randomisierte,</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einzelnen Endpunkten bei einer vollständigen Umsetzung einer patientenindividuell optimierten Therapie in der Vergleichsgruppe erreicht worden wäre.“</p> <p>Durch den gewählten reaktiven Ansatz wurde gewährleistet, dass Unsicherheiten bezüglich des Ausmaßes der Effekte bei den Sicherheitsendpunkten minimiert worden sind. Bei Wahl eines proaktiven Ansatzes kann davon ausgegangen werden, dass es eine stärkere Verzerrung zuungunsten des Vergleichsarmes gegeben hätte.</p>	<p>doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-3-Studie in welcher Dupilumab in Kombination mit topischen Glukokortikoiden (TCS) gegenüber Placebo in Kombination mit TCS verglichen wird. In der Studie werden zwei verschiedene Dupilumab Dosierungen (300 mg Dupilumab 1-mal pro Woche (n= 319) oder 300 mg Dupilumab 1-mal alle zwei Wochen (n=106)) gegenüber Placebo+ TCS (n=315) verglichen.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens werden ausschließlich jene Patienten herangezogen, welche die in Deutschland zugelassene Dosierung von Dupilumab (1-mal alle 2 Wochen) während der Studie verabreicht bekommen haben.</p> <p>In diese Studie wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis eingeschlossen. Der Schweregrad der atopischen Dermatitis war in der Studie definiert über einen Investigator's Global Assessment (IGA) ≥ 3, Läsionen $\geq 10\%$ der Körperoberfläche, Eczema Area and Severity Index (EASI) ≥ 16 sowie einen Peak Pruritus NRS ≥ 3. Es wurden Patienten in die Studie eingeschlossen die in den letzten 6 Monaten vor Studieneinschluss auf topische und/oder systemische Therapien versagt haben.</p> <p>Zu Beginn der Studie erhielten alle Patienten nach einer Auswaschphase eine standardisierte Hintergrundtherapie mit mittelstark wirksamen TCS. Im Verlauf der Studie waren abhängig vom Krankheitsverlauf weitere Anpassungen der Begleitbehandlung</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vorgesehen. Stellen mit empfindlicher Haut wurden mit schwach wirksamen TCS oder topischen Calcineurininhibitoren (TCI) behandelt und konnten patientenindividuell angepasst werden. Die Therapie mit mittelstark wirksamen TCS wurde bei läsionsfreiem oder beinahe läsionsfreiem Hautbild auf schwach wirksame TCS reduziert und danach abgesetzt. Bei erneutem Auftreten der Läsionen wurde die Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS reinitiiert. Falls die Läsionen unter mittelstarkwirksamen TCS fortbestanden oder sich verschlechterten war eine Therapieeskalation möglich. Als Rescue-Therapie waren stark oder sehr stark wirksame TCS, systemische Glukokortikoide, systemische nicht steroidale Immunsuppressiva und Phototherapie möglich.</p> <p>Eine Rescue-Therapie, welche in den ersten zwei Wochen nach Studienbeginn eingesetzt wurden, führte zum Abbruch der Studie für die Patienten. Erfolgte die Rescue-Therapie mit systemischen Therapieoptionen oder Phototherapie nach Woche 2 der Studie so konnte die Behandlung nach einer Auswaschphase weitergeführt werden.</p> <p>Die als Begleittherapie eingesetzten topischen Glukokortikoide wurden demnach zulassungskonform bei allen Patienten abgesetzt, wenn sie läsionsfrei oder fast läsionsfrei waren (16 % der Patienten im Vergleichsarm). Die Patienten im relevanten Dupilumab Studienarm wurden, entsprechend der Zulassung, kontinuierlich</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>über den gesamten Studienzeitraum mit Dupilumab behandelt. In der CHRONOS Studie standen systemische Therapieoptionen (u.a. Ciclosporin und systemische Glukokortikoide) als Rescue-Therapie für die Behandlung eines Schubes zur Verfügung. Während im Interventionsarm alle Patienten mit der systemischen Therapie Dupilumab behandelt wurden, erhielten im Vergleichsarm 26 % eine systemische Therapie im Rahmen einer Rescue-Therapie.</p> <p>[...]</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Dupilumab zur Behandlung der mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, liegen aus der CHRONOS Studie Ergebnisse im Vergleich zu Placebo+TCS zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>[...]</p> <p>Im relevanten Dupilumab-Arm werden die Patienten auch bei Läsionsfreiheit kontinuierlich weiterbehandelt. In beiden Armen konnte die topische Begleittherapie bei läsionsfreien sowie fast läsionsfreien Patienten abgesetzt werden. Im Vergleichsarm wurde bei 16 % der Patienten die topische Therapie abgesetzt, was das Gesamtergebnis nicht infrage stellt. Allerdings steht mit Dupilumab erstmalig eine systemische Therapieoption als Langzeitbehandlung</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		für Patienten mit atopischer Dermatitis zur Verfügung. Die systemischen Therapien, welche für ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime gemäß bestimmter zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Verfügung stehen, sind im Gegensatz dazu für eine Langzeitbehandlung über 52 Wochen und länger nicht geeignet. Eine kontinuierliche Gabe der topischen Glukokortikoide wird weder klinisch (aufgrund von Nebenwirkungen) noch gemäß Zulassung empfohlen. Trotz beschriebener Einschränkungen in der CHRONOS Studie kann davon ausgegangen werden, dass die bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie in Form eines patientenindividuell optimierten Therapieregimes weitestgehend adäquat umgesetzt wurde. [...]
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.9 Stellungnahme: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	20.03.2018
Stellungnahme zu	Dupilumab (Dupixent®) (2017-12-01-D-328)
Stellungnahme von	Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Der pharmazeutische Unternehmer Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH nimmt Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Dupilumab als pharmazeutischer Hersteller der Wirkstoffe bzw. Arzneimittel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Azathioprin (Azamedac®) [1], • Methotrexat (metex®, MTX medac, Methotrexat medac, Trexject®) in den Darreichungsformen Tabletten, Injektionslösung, Fertigspritze und Fertigen [2] [3] [4] [5] [6]. <p>Die vorgenannten Wirkstoffe werden in dem zur Bewertung eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Sanofi-Aventis Deutschland GmbH bzw. sanofi-aventis groupe [7] [8] [9] [10], in den entsprechenden G-BA Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [11] und im entsprechenden IQWiG-Bericht [12] angeführt.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>2) Die Wirkstoffe Azathioprin und Methotrexat werden weltweit zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis eingesetzt [13] [14] [15], sind in den europäischen und deutschen Behandlungsleitlinien angeführt [16] [17] sowie Bestandteil der systemischen Vortherapie der durch den pharmazeutischen Hersteller vorgelegten Studien CAFE und CHRONOS [10] [12].</p>	<p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3) Daher ist nach Einschätzung von Medac und nach den aktuellen nationalen und europäischen Behandlungsleitlinien der</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fachgesellschaften [14] [15] [16] [17] unabdingbar, dass die durch den Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie („Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit von der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie“) eine angemessene Darstellung und Bewertung der Wirkstoffe Azathioprin und Methotrexat beinhaltet.</p> <p>Das in der nationalen Leitlinie dargestellte Stufenschema der Behandlung der Neurodermitis [16] empfiehlt in Stufe 4 eine systemische immunmodulierende Therapie und führt beispielhaft Ciclosporin an („z.B. Ciclosporin A“).</p> <pre> graph TD S1["Stufe 1: Trockene Haut Topische Basistherapie Vermeidung oder Reduktion von Triggerfaktoren"] S2["Stufe 2: Leichte Ekzeme Erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufe + Niedriger potente topische Glukokortikosteroide und/oder topische Calcineurininhibitoren** * ***"] S3["Stufe 3: Moderate Ekzeme Erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufen + höher potente topische Glukokortikosteroide und/oder topische Calcineurininhibitoren** * ***"] S4["Stufe 4: Persistierende, schwer ausgeprägte Ekzeme Erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufen+ Systemische immunmodulierende Therapie (z.B. Ciclosporin A)*"] S1 --> S2 S2 --> S3 S3 --> S4 </pre>	<p>zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V).</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen.</p> <p>Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beispielhaft heißt jedoch mitnichten ausschließlich – und von daher ist die therapeutische Darstellung des pharmazeutischen Unternehmers Sanofi-Aventis eine unhaltbare und zu korrigierende Engführung:</p> <p>„Für Patienten mit schweren Ekzemen, für welche sich durch Behandlungen, die im Therapieschema unter den Stufen eins bis drei genannt sind, keine zufriedenstellende Symptominderung einstellt, können systemische Therapien wie Ciclosporin oder kurzzeitig angewendete systemische Glukokortikosteroide in Frage kommen.“ [9]</p> <p>Diese Darstellung von Sanofi-Aventis gibt weder die Therapieempfehlungen der deutschen und europäischen Behandlungsleitlinien angemessen wieder [16] [17] noch die therapeutische Versorgungsrealität: „Cyclosporine and methotrexate are the two preferred first-line immunosuppressive treatments in atopic dermatitis.“ [18]</p>	
<p>4) Folglich sind für uns auch in keiner Art und Weise die Herleitung und Berechnung der „Patienten mit rezeptpflichtiger Arzneimittel-Versorgung“ nachzuvollziehen [9]. Wieviele Patienten mit atopischer Dermatitis nunmehr mit Azathioprin oder Methotrexat versorgt worden sind oder werden, können wir nach mehrfacher Lektüre der Ableitungen aus der Tabelle 3-8 (Einteilung der Arzneimittel zur Therapie der atopischen Dermatitis in Arzneimittel-Kategorien) und anderen Angaben im Dossier nicht erkennen [9].</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Generell wird mit der Darstellung der Festbeträge eine exemplarische Rechnung durchgeführt, da es regelhaft bei Wirkstoffen, die einer Festbetragsgruppe unterliegen, zu preislichen Abweichungen vom Festbetrag kommt.</p> <p>Für den Wirkstoff Methotrexat besteht ein Festbetrag. Mit den regelhaft</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Woher auch immer der pharmazeutische Unternehmer dann bei der Darstellung und Berechnung der „Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung“ weiß, dass Azathioprin und Methotrexat zu den „Häufig eingesetzte Off-Label-Therapien“ gehören und Methotrexat bei der Behandlung der atopischen Dermatitis „einmal wöchentlich, oral“ Anwendung findet.</p> <p>Gern wüsste Medac, schon um seiner Sorgfaltspflicht als pharmazeutischer Hersteller nachzukommen, wenn und wie oft die eigenen Medikamente off label eingesetzt werden und warum nach Ansicht von Sanofi-Aventis Methotrexat ausschließlich als Tablette, nicht aber in den Darreichungsformen Injektionslösung, Injektionslösung in einer Fertigspritze oder Injektionslösung in einem Fertigpen zur Therapie verschrieben wird.</p> <p>Als Folge zweifelt Medac daher auch die Jahrestherapiekosten von Methotrexat an, die keine parenterale Darreichungsformen von Methotrexat beinhalten. Bereits die 54,86 - 178,22 € Jahrestherapiekosten für eine orale Methotrexatbehandlung erscheinen zu optimistisch niedrig.</p> <p>Ferner erlauben wir uns den vorsorglichen Hinweis, dass Methotrexatberechnungen anhand der ATC-Klassifikation mit einer gewissen Sorgfalt einhergehen sollten: Methotrexat ist mit drei Codes in der ATC-Klassifikation zu finden.</p>	<p>gesetzlichen Rabatten erhalten die Krankenkassen gemäß § 130a Absatz 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel einen Abschlag von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer.</p> <p>Im Rahmen der Kostendarstellung zieht der G-BA regelhaft den genannten Abschlag bei Zugrundelegung des Festbetrags ab.</p>
<p>Das IQWiG bewertet den Wirkstoff Dupilumab in der Behandlung der atopischen Dermatitis mit einem „Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen“. Dieses freundliche Urteil kann</p>	<p>Auch die weiteren Einwände des Stellungnehmers werden zur Kenntnis</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Medac anhand des Bewertungsprozesses und der Durchsicht der Materialien nicht nachvollziehen.</p> <p>Eine sachgerechte Darstellung eines patientenindividuell optimierten Therapieregime in Abhängigkeit von der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie können wir weder als IST-Beschreibung hinsichtlich der aktuellen Versorgungsrealität inklusive des off label Einsatzes noch angesichts einer SOLL-Beschreibung hinsichtlich des Stellenwertes des neu zugelassenen Wirkstoffes entdecken.</p> <p>Der pharmazeutische Hersteller bietet im bisherigen Nutzenbewertungsverfahren in seinen Darstellung, Berechnungen und Bewertungen keine Beschreibung des Umgangs mit der Versorgungsrealität der off label Therapien an.</p> <p>Der pharmazeutische Hersteller hat keine klinischen Daten seines Wirkstoffes im Verhältnis zu systemischer immunmodulierender Therapie vorgelegt.</p>	<p>genommen.</p> <p>Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>
<p>Medac hätte sich sowohl von Sanofi-Aventis als auch vom G-BA und IQWiG eine Auseinandersetzung mit folgender therapeutischen Einschätzung erhofft: "When topical treatment and phototherapy fail, systemic immunosuppressive therapies are required. The most widely used agents are ciclosporin, azathioprine, methotrexate, and mycophenolate mofetil. With the exception of ciclosporin, which is licensed for short-term treatment of severe refractory atopic dermatitis in many European countries, these agents are used off-label." [19] Leider können wir hierzu wenig bis nichts finden, so dass die bisher in diesem Verfahren</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vorgelegten Unterlagen keine sachgerechte Hilfe für Patienten wie die sie behandelnden Ärzte bietet.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

- [1] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Azamedac® 50 mg Filmtabletten, Wedel Juni 2016
- [2] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® PEN, Wedel November 2016
- [3] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Februar 2017
- [4] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® Injektionslösung 7,5 mg/ml, Wedel September 2017
- [5] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® Tabletten, Wedel November 2014
- [6] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Trexject® 10 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Mai 2017
- [7] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Dupilumab (Dupixent®). Modul 1, o.O. 2017
- [8] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Dupilumab (Dupixent®). Modul 2, o.O. 2017
- [9] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Dupilumab (Dupixent®). Modul 3A, o.O. 2017
- [10] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Dupilumab (Dupixent®). Modul 4A, o.O. 2017
- [11] Gemeinsamer Bundesausschuss, Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. D-328 Dupilumab, o.O. 2017
- [12] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Dupilumab – (atopische Dermatitis) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung, Köln 2018 (= IQWiG-Berichte Nr. 601)
- [13] Deleuran M & Vestergaard C, Therapie der schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen, JDDG 2012;10:399-406
- [14] Reich K et al., Therapie mit Methotrexat in der Dermatologie. J Dtsch Dermatol Ges. 2012;10:363-370
- [15] Warren RB et al., British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of methotrexate for skin disease 2016. Br J Dermatol. 2016;175:23-44
- [16] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T et al.), Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis] Entwicklungsstufe: S2k, Version 2014, o.O. 2016
- [17] Ring J et al., Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II, JEADV 2012;26:1176-1193
- [18] Law Ping Man S et al., Drug survival and postdrug survival of first-line immunosuppressive treatments for atopic dermatitis: comparison between methotrexate and cyclosporine. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Feb 14. [Epub ahead of print]
- [19] Weidinger S & Novak N., Atopic dermatitis. Lancet 2016;387:1109-1122

5.10 Stellungnahme: Galderma Laboratorium GmbH

Datum	22. März 2018
Stellungnahme zu	Dupilumab (Dupixent®)
Stellungnahme von	Galderma Laboratorium GmbH Georg-Glock-Straße 8 40474 Düsseldorf

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-	-

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 59, 60	<p>Patientenrelevanz des Ansprechens (EASI und SCORAD) <u>Anmerkung Galderma:</u></p> <p>In seinem Gutachten zur frühen Nutzenbewertung von Dupilumab schließt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) die Ergebnisse der CHRONOS-Studie zum Ansprechen anhand der Erhebungsinstrumente EASI (Eczema and Severity Index) und SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) nicht in die Nutzenbewertung ein.</p> <p>Der Ausschluss erfolgt nicht grundsätzlich. EASI 100 und SCORAD 100, d.h. eine Verbesserung des Gesundheitszustandes zu 100 Prozent, wird akzeptiert, indem die Patientenrelevanz im Falle einer kompletten Remission keinen Zweifel lässt. Die Endpunkte EASI 90 und EASI 75 und korrespondierend die Endpunkte SCORAD 90, SCORAD 75 und SCORAD 50 hingegen ließen keine Rückschlüsse auf die Belastung der Patienten und Patientinnen durch die verbleibenden Symptome zu.</p> <p>Das IQWiG wendet ein, dass innerhalb der Erhebungsinstrumente EASI und SCORAD die Veränderungen der einzelnen Symptome patientenrelevant seien, jedoch würden die jeweiligen Symptome nach Lokalisation und Schweregrad eingeschätzt und aus den</p>	<p>Der EASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von Relevanz. Der EASI dient in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Ermittlung des Schweregrades der atopischen Dermatitis. Die Symptome Erythem, Ödem / Papelbildung, Abschürfungen sowie Lichenifikation der Haut werden jeweils für die Körperregionen Kopf und Hals, Rumpf, Arme und Beine vom Arzt mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 3 (sehr schwer) bewertet. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Basierend auf der Bewertung der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtscore gebildet. Der EASI-Score kann zwischen 0 (keine Anzeichen von atopischer Dermatitis) und 72 liegen.</p> <p>[...]</p> <p>Ein EASI 75 – bzw. ein EASI 90 - Response wird als patientenrelevant gewertet.</p> <p><i>Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD)</i></p> <p>Der SCORAD stellt ein weiteres etabliertes Instrument zur Beurteilung des Schweregrads der atopischen Dermatitis dar. Er setzt sich aus drei Komponenten zusammen:</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erhobenen Einzelwerten ein Gesamtwert gebildet, ohne dass klar ersichtlich sei, welche verbleibenden Symptome nach einer 75 prozentigen oder 90 prozentigen Verbesserung noch verblieben sind. Es könne möglicherweise eine Symptomausprägung an bestimmten Körperregionen wie zum Beispiel am Kopf bestehen bleiben, deren Betroffenheit von den Patientinnen und Patienten als besonders beeinträchtigend empfunden werde. Diese Unsicherheiten mache die Einschätzung der klinischen Relevanz der Änderungen schwierig.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Auch Teilremissionen gemessen an EASI und SCORAD sind als patientenrelevant in die frühe Nutzenbewertung eines Arzneimittels zur Behandlung der atopischen Dermatitis einzubeziehen. Nicht nur die vollständige Remission der Erkrankung führt zu einer spürbaren Verbesserung des Gesundheitszustandes eines Patienten, auch eine teilweise – und jeweils mindestens 50 prozentigen – Verbesserung ist für den Patienten ein spürbarer Therapieerfolg, unabhängig von der individuellen Ausprägung der Symptome der atopischen Dermatitis.</p> <p>Gemäß § 2 Absatz 3 der AMNutzenV beruht der medizinische Zusatznutzen eines Arzneimittels auf patientenrelevanten therapeutischen Effekten. Als patientenrelevant soll verstanden</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Beurteilung des flächenhaften Ausmaßes der Hautveränderungen durch den Arzt. - Beurteilung der Intensität der Hautveränderungen für 6 Symptome (Erythem, Ödem / Pappelbildung, Nässen / Krustenbildung, Hautabschürfung, Lichenifikation sowie Trockenheit nicht befallener Haut) durch den Arzt - patientenberichtete Erhebung der Symptome Schlaflosigkeit und Juckreiz der letzten 3 Tage oder Nächte jeweils auf einer VAS von 0 (keine Symptome) bis 10 (schwerste Symptome) <p>Aus den drei Komponenten des SCORAD wird ein Gesamtscore errechnet. Der SCORAD kann Werte zwischen 0 und 103 annehmen.</p> <p>Die Operationalisierung des SCORAD erfolgte anhand der Anzahl der Patienten, die vom Studienbeginn zu Woche 52 jeweils eine Verbesserung des SCORAD-Scores um 90 % (SCORAD 90) und 75 % (SCORAD 75) erreichten. Im Gesamtscore sind die Symptome Schlaflosigkeit und Juckreiz enthalten. Für den Endpunkt Schlaflosigkeit können die Auswertungen der SCORAD-VAS Skala verwendet werden. Für den Endpunkt Juckreiz liegen keine separaten Auswertungen vor.</p> <p><i>SCORAD 75 und SCORAD 90</i></p> <p>Ein SCORAD 75 – bzw. ein SCORAD 90 - Response wird als patientenrelevant gewertet.</p>

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>werden, wie ein Patient fühlt, ob er seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt (IQWiG 2017).</p> <p>Der EASI ist zusammen mit dem SCORAD der Standard zur objektiven Erhebung des Schweregrades der atopischen Dermatitis (AMMF-Leitlinie 2015; Schmitt 2013).</p> <p>Anhand des EASI werden die Symptome Erythem, Ödem und Papelbildung, Exkoration sowie Lichenifikation der Haut jeweils getrennt für die Körperregionen Kopf und Hals/Nacken, Rumpf, Arme und Beine erfasst und mit einem Schweregrad von 0 (keine Symptome) bis 3 (schwere Symptome) eingeschätzt. Zusätzlich wird der Anteil der betroffenen Körperoberfläche prozentual zur Gesamtkörperoberfläche geschätzt und gewichtet. Aus diesen Werten wird ein Gesamtwert zwischen 0 und 72 errechnet (Hafinin 2001).</p> <p>Die Erhebung anhand des SCORAD ergibt ebenfalls einen Gesamtwert aus den Bereichen der Symptomatik (wie EASI und ergänzend Ödeme, nässende Haut und Krustenbildung sowie Trockenheit der nicht betroffenen Haut), das Ausmaß der betroffenen Hautareale und der Schwere der Betroffenheit. Insbesondere ergänzt der SCORAD die Einschätzung der Erkrankung durch den patientenberichteten Grad des Juckreizes und der Schlaflosigkeit. Der Gesamtwert liegt sodann zwischen 0</p>	

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und 103 (Consensus Report ETFAD 1993).</p> <p>Einheitlich lässt sich sagen, je höher der Gesamtwert liegt, desto schwerer ist das Krankheitsbild der atopischen Dermatitis. Die Studienteilnehmer der CHRONOS-Studie zu Dupilumab hatten einen Mittelwert des EASI von 33,6 in beiden Studienarmen und des SCORAD von 69,3 im Verum- und 66,0 im Vergleichsarm. Ab wann die atopische Dermatitis in schwerer Form vorliegt ist unterschiedlich eingestuft (siehe Diskussion IQWiG 2018), jedoch ist bei den o.g. Werten in jedem Fall von einer mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis auszugehen.</p> <p>Die Erhebungsinstrumente dienen nicht nur der Einschätzung des Schweregrades der atopischen Dermatitis in der Diagnostik, sondern auch der Beurteilung des Erkrankungs- und/ oder Therapieverlaufs (AWMF-Leitlinie 2015). Jede Senkung des EASI- bzw. SCORAD-Wertes ist als Therapieerfolg zu sehen und dies umso mehr je größer die prozentuale Verbesserung des Wertes ist. Die Verbesserungen der Werte geht insbesondere direkt einher mit dem medizinischen (Zusatz-) Nutzen für den Patienten.</p> <p>Der EASI leitet sich vom im Anwendungsgebiet Psoriasis etablierten Instrument Psoriasis Area Severity Index (PASI) ab (IQWiG 2018), der als patientenrelevant eingestuft ist (G-BA 2017).</p> <p>Der SCORAD ist inhaltlich dem EASI sehr ähnlich, ebenfalls</p>	

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>werden die Aspekte der Symptomatik, Intensität und Lokalisation erfasst, ergänzt um die Parameter Hautnässen und Krustenbildung der Läsionen, Trockenheit der nicht betroffenen Haut sowie die patientenberichteten Werte zur Schlaflosigkeit und Stärke des Juckreizes (SCORAD Visual Analog Scale) (Chopra 2017). Die patientenberichteten Symptome sind unstreitig patientenrelevant.</p> <p>Entgegen der Einschätzung des IQWiG ist auch der jeweilige Gesamtwert der Erhebungsinstrumente patientenrelevant, auch wenn es die komplette Remission unterschreitet (EASI 100, SCORAD 100). Die Zusammenfassung einzelner Symptomatik in einen Gesamtwert lässt zwar zunächst keinen Rückschluss auf den individuellen Fortschritt des Patienten zu. Jedoch ist die Erkrankung der atopischen Dermatitis in ihrer klinischen Ausprägung sehr heterogen. Die Symptome sind patientenindividuell ausgeprägt. Während bspw. der eine Patient großflächige Ekzeme mit intensivem Juckreiz erlebt, leidet ein anderer Patient unter starker Schuppung der Haut im Gesicht.</p> <p>Die Heterogenität besteht darüber hinaus auch in der Patientenrelevanz selbst, d.h. in der subjektiven Wahrnehmung der atopischen Dermatitis und dem patientenindividuellen Grad der Einschränkung und dem jeweiligen Wunsch der Verbesserung. So ist dem einen Patienten wichtig, eine läsionsfreie Gesichtshaut vorweisen zu können, ein anderer möchte ausschließlich den</p>	

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Juckreiz lindern und seine volle Beweglichkeit ohne störende Ekzeme wiedererlangen. Aufgrund dieser Heterogenität der Erkrankung kann insbesondere der Gesamtwert am ehesten den Leidensdruck von Patienten mit atopischer Dermatitis erfassen und darstellen. Die Betrachtung der atopischen Dermatitis auf der Ebene einzelner Symptome würde der Komplexität der Erkrankung nicht gerecht.</p> <p>In Nutzenbewertungsverfahren in der Therapie der Plaque Psoriasis hat der G-BA bei den frühen Beratungsgesprächen im G-BA ausdrücklich darauf hingewiesen, dass nicht spezifiziert nach bestimmten Körperstellen dargestellt werden soll, weil davon ausgegangen worden ist, dass der PASI als vergleichendes Instrument ohne diese Spezifikation für sich genommen eine Aussagekraft hat (G-BA 2015).</p> <p>Die vollständige Remission oder gar Heilung der atopischen Dermatitis ist sicherlich das Hauptziel jeder Therapie, jedoch mit den heutigen begrenzten therapeutischen Möglichkeiten nicht erreichbar. Kann jedoch eine Verbesserung des Gesundheitszustandes zu 75% oder zu 90% eintreten, also z.B. die Hautverhärtung und der Juckreiz des einen Patienten zu 75% reduziert werden, oder das Hautbild im Gesicht zu 90% verbessert werden, ist dies für den betroffenen Patienten ein klarer Therapievorteil und eine sehr patientenrelevante Veränderung.</p>	

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abgesehen davon, dass eine zu 100% reduzierte atopische Dermatitis ist und auch „normale“ Hauterscheinungen nicht auslöscht, d.h. immer mal eine Unreinheit oder eine Rötung erscheint, ist das für den Patienten spürbare die deutliche Minderung des Juckreizes und die sichtbar reduzierte Schuppung im Gesicht.</p> <p>Die patientenindividuelle Symptomatik kann sehr unterschiedlich sein, jedoch kann einheitlich davon ausgegangen werden, dass welches Symptom auch immer um 75% oder 90% verbessert werden kann, hat eine wesentliche Patientenrelevanz.</p> <p>Im Anwendungsgebiet der Plaque Psoriasis sind heute Biologika verfügbar, welche Abheilungsraten von PASI 90 und sogar PASI 100 möglich machen. Obgleich diese Ergebnisse eindrucksvoll sind, wird in Fachkreisen ein weiterer Anstieg der Patienten-Lebensqualität bei einem PASI > 90 nicht vermutet, ein Anstieg in der Ansprechrate von PASI 75 auf PASI 90 resultiert nicht in einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität der Patienten (Abrouk 2017).</p> <p>Die Verbesserung des Hautzustandes bei der atopischen Dermatitis gemessen anhand EASI oder SCORAD unabhängig von der Ausprägung, Körperregion oder Intensität der Erkrankung um mindestens 50% ist für jeden Patienten bereits eine maßgebliche Veränderung. Die Verbesserung der Erkrankung um 75% und auch</p>	

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>90% bedeuten für den Patienten eine erhebliche Verbesserung der klinischen Symptomatik und Lebensqualität. Kimball et al. zeigen in einer Post-hoc Analyse der Phase-IIb-Studie zu Dupilumab, dass bereits Patienten, die einen EASI 75 erreichten, eine deutliche Verbesserung ihrer Lebensqualität erfahren (mittels DLQI, Dermatology Life Quality Index) (Kimball 2017).</p> <p>Nur EASI 100 oder SCORAD 100 als patientenrelevant zu erachten geht demnach an der Versorgungsrealität und dem Bedarf der Patienten mit mittelschwerer und schwerer atopischer Dermatitis vorbei.</p>	

Literaturverzeichnis

Abrouk 2017

M. Abrouk, M. Nakamura, T.H. Zhu, B. Farahnik, J. Koo, T. Bhutani, The impact of PASI 75 and PASI 90 on quality of life in moderate to severe psoriasis patients; Journal of Dermatological Treatment, 20107; Volume 28., No. 6, 488-491.

AMMF-Leitlinie 2015

Werfel et al. 2015, Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]; AWMF, zuletzt überarbeitet in 2015, gültig bis 31.12.2018; abrufbar unter: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/013-027.html>, zuletzt abgerufen am 21.03.2018.

Chopra 2017

R. Chopra, P.P. Vakharia, R. Sacotte, N. Patel, S. Immaneni, T. White, R Kantor, D.Y. Hsu, J.I. Silverberg; Relationship between EASI and SCORAD severity assessments for atopic dermatitis; J Allergy Clin Immunol. Vol. 140, No. 6, 1708-1710.

Consensus Report ETFAD 1993

European Task Force on Atopic Dermatitis, Consensus Report: Severity Scoring of Atopic Dermatitis: The SCORAD Index. Dermatology 1993;186:23-31.

G-BA 2015

Wortprotokoll der mündlichen Anhörung beim G-BA zu Secukinumab in 2015, abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/174/>; zuletzt abgerufen am 21.03.2018.

G-BA 2017

Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA vom 17. August 2017 zur Nutzenbewertung von Secukinumab; <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/280/>; zuletzt abgerufen am 21.03.2018.

Hafinin 2001

J.M. Hanifin, M. Thurston, M. Omoto, R. Cherill, S.J. Tofte, M. Graeber. The Eczema Area and Severity Index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis; EASI Evaluator Group. Exp Dermatol 2001; 10(1): 11-18.

IQWiG 2017

Allgemeine Methoden; Version 5.0 vom 10.07.2017; abrufbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>; zuletzt abgerufen am 21.03.2018

IQWiG 2018

Dossierbewertung Dupilumab (atopische Dermatitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V vom 27.02.2018; abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/333/> ; zuletzt abgerufen am 21.03.2018.

Kimball 2017

A. Kimball, Y. Poulin, St. Tying, T. Kimura, V.Mastey, M. Andria, L. Eckert, M. Ardeleanu, J. Chao; Interpretation of EASI 75 from a patient perspective - a post hoc analysis from a phase 2b trial of Dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis; J Am Acad Dermatol. June 2017; AB416.

Schmitt 2013

Assessment of clinical signs of atopic dermatitis: A systematic review and recommendation; J Allergy Clin Immunol 2013;132:1337-47.

5.11 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.03.2018
Stellungnahme zu	Dupilumab (Dupixent®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.03.2018 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den neuen Wirkstoff Dupilumab (Dupixent®) der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Dupilumab wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime unter Berücksichtigung von topischen Glukokortikoide der Klassen 2 bis 4, Tacrolimus (topisch), UV-Therapie (UVA/NB-UVB), systemischen Glukokortikoide sowie Ciclosporin fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Nutzenbewertung insgesamt einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Feststellung von Einschränkungen in der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht sachgerecht / Abwägungseinschätzung des IQWiG kritisch zu hinterfragen</p> <p>Das IQWiG sieht insgesamt einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Dupilumab. In der</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V).</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gesamtabwägung attestiert das IQWiG auf Basis einer randomisiert-kontrollierten Studie mehrere positive Effekte mit beträchtlichem bis erheblichem Ausmaß im Bereich der Morbidität (Juckreiz, patientenberichtete Symptomatik und Schlafstörungen) sowie bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Einen negativen Effekt mit beträchtlichem Ausmaß sieht das IQWiG bei Nebenwirkungen (Augenerkrankungen).</p> <p>Das nicht quantifizierbare Ausmaß des Zusatznutzens begründet das IQWiG jedoch lediglich mit angeblichen Einschränkungen in der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen geringen Anteil von Patienten (16%). Diese potenziellen Einschränkungen ergeben sich laut IQWiG daraus, dass die als Begleittherapie eingesetzten topischen Therapien in der Studie abgesetzt wurden, wenn Patienten läsionsfrei oder fast läsionsfrei waren (dies waren im Studienverlauf etwa 16%) bzw. die Begleittherapie wieder begonnen, wenn erneut Läsionen auftraten. Somit stand laut IQWiG für diesen Teil der Patienten in der Vergleichsgruppe die Option eines proaktiven Therapieansatzes nicht zur Verfügung.</p> <p>Die vom IQWiG postulierte Einschränkung in der Umsetzung der zVT durch die fehlende Option eines proaktiven Therapieansatzes bei topischen Glukokortikoiden ist nicht sachgerecht. Eine zulassungskonforme Anwendung der topischen Glukokortikoide (z.B: Fluticason, Clobetasolpropionat) sieht vor, dass die Behandlung schrittweise abgesetzt werden soll, sobald die Erkrankung unter Kontrolle ist. Eine proaktive</p>	<p>Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p> <p>---</p> <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Begründung:</p> <p>Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte CHRONOS Studie.</p> <p>Im Dossier zieht der pharmazeutische Unternehmer außerdem die Studie CAFE für den Nachweis des Zusatznutzens heran. Die CAFE Studie stellt eine randomisierte, doppelblinde Phase-3-Studie dar, in welcher Dupilumab mit Placebo verglichen wird. Eine standardisierte Hintergrundtherapie steht für alle Patienten zur Verfügung. Die Behandlungsdauer von 16 Wochen ist jedoch nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab als Langzeitbehandlung bei der chronisch verlaufenden sowie saisonal fluktuierenden atopischen Dermatitis zu machen.</p> <p>Die vorgelegte Studie CHRONOS (n=740) ist eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-3-Studie in welcher</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlung (also eine Weiterbehandlung nach Abklingen der Hautveränderungen) ist gemäß der Zulassung nicht vorgesehen. Die vom IQWiG postulierte Einschränkung in der Umsetzung der zVT durch die fehlende Option eines proaktiven Therapieansatzes liegt somit nicht vor.</p> <p>Vor dem Hintergrund der nicht sachgerechten Kritik hinsichtlich der Umsetzung der zVT in der Studie sowie der zahlreichen großen positiven Effekte von Dupilumab ist die abschließende Abwägungseinschätzung des IQWiG, das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar einzustufen, kritisch zu hinterfragen.</p>	<p>Dupilumab in Kombination mit topischen Glukokortikoiden (TCS) gegenüber Placebo in Kombination mit TCS verglichen wird. In der Studie werden zwei verschiedene Dupilumab Dosierungen (300 mg Dupilumab 1-mal pro Woche (n= 319) oder 300 mg Dupilumab 1-mal alle zwei Wochen (n=106)) gegenüber Placebo+ TCS (n=315) verglichen.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens werden ausschließlich jene Patienten herangezogen, welche die in Deutschland zugelassene Dosierung von Dupilumab (1-mal alle 2 Wochen) während der Studie verabreicht bekommen haben.</p> <p>In diese Studie wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis eingeschlossen. Der Schweregrad der atopischen Dermatitis war in der Studie definiert über einen Investigator's Global Assessment (IGA) ≥ 3, Läsionen $\geq 10\%$ der Körperoberfläche, Eczema Area and Severity Index (EASI) ≥ 16 sowie einen Peak Pruritus NRS ≥ 3. Es wurden Patienten in die Studie eingeschlossen die in den letzten 6 Monaten vor Studieneinschluss auf topische und/oder systemische Therapien versagt haben.</p> <p>Zu Beginn der Studie erhielten alle Patienten nach einer Auswaschphase eine standardisierte Hintergrundtherapie mit mittelstark wirksamen TCS. Im Verlauf der Studie waren abhängig vom Krankheitsverlauf weitere Anpassungen der Begleitbehandlung vorgesehen. Stellen mit empfindlicher Haut wurden mit schwach wirksamen TCS oder topischen Calcineurininhibitoren (TCI) behandelt und konnten patientenindividuell angepasst werden. Die Therapie mit mittelstark wirksamen TCS wurde bei läsionsfreiem oder beinahe läsionsfreiem Hautbild auf schwach wirksame TCS reduziert und danach abgesetzt. Bei erneutem Auftreten der Läsionen wurde die Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS reinitiiert. Falls die Läsionen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unter mittelstarkwirksamen TCS fortbestanden oder sich verschlechterten war eine Therapieeskalation möglich. Als Rescue-Therapie waren stark oder sehr stark wirksame TCS, systemische Glukokortikoide, systemische nicht steroidale Immunsuppressiva und Phototherapie möglich.</p> <p>Eine Rescue-Therapie, welche in den ersten zwei Wochen nach Studienbeginn eingesetzt wurden, führte zum Abbruch der Studie für die Patienten. Erfolgte die Rescue-Therapie mit systemischen Therapieoptionen oder Phototherapie nach Woche 2 der Studie so konnte die Behandlung nach einer Auswaschphase weitergeführt werden.</p> <p>Die als Begleittherapie eingesetzten topischen Glukokortikoide wurden demnach zulassungskonform bei allen Patienten abgesetzt, wenn sie läsionsfrei oder fast läsionsfrei waren (16 % der Patienten im Vergleichsarm). Die Patienten im relevanten Dupilumab Studienarm wurden, entsprechend der Zulassung, kontinuierlich über den gesamten Studienzeitraum mit Dupilumab behandelt. In der CHRONOS Studie standen systemische Therapieoptionen (u.a. Ciclosporin und systemische Glukokortikoide) als Rescue-Therapie für die Behandlung eines Schubes zur Verfügung. Während im Interventionsarm alle Patienten mit der systemischen Therapie Dupilumab behandelt wurden, erhielten im Vergleichsarm 26 % eine systemische Therapie im Rahmen einer Rescue-Therapie.</p> <p>[...]</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Dupilumab zur Behandlung der mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen,</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>liegen aus der CHRONOS Studie Ergebnisse im Vergleich zu Placebo+TCS zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>[...]</p> <p>Im relevanten Dupilumab-Arm werden die Patienten auch bei Läsionsfreiheit kontinuierlich weiterbehandelt. In beiden Armen konnte die topische Begleittherapie bei läsionsfreien sowie fast läsionsfreien Patienten abgesetzt werden. Im Vergleichsarm wurde bei 16 % der Patienten die topische Therapie abgesetzt, was das Gesamtergebnis nicht infrage stellt. Allerdings steht mit Dupilumab erstmalig eine systemische Therapieoption als Langzeitbehandlung für Patienten mit atopischer Dermatitis zur Verfügung. Die systemischen Therapien, welche für ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime gemäß bestimmter zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Verfügung stehen, sind im Gegensatz dazu für eine Langzeitbehandlung über 52 Wochen und länger nicht geeignet. Eine kontinuierliche Gabe der topischen Glukokortikoide wird weder klinisch (aufgrund von Nebenwirkungen) noch gemäß Zulassung empfohlen. Trotz beschriebener Einschränkungen in der CHRONOS Studie kann davon ausgegangen werden, dass die bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie in Form eines patientenindividuell optimierten Therapieregimes weitestgehend adäquat umgesetzt wurde.</p> <p>[...]</p>
<p>Ausschluss der Ergebnisse zu den Endpunkten EASI und SCORAD nicht sachgerecht</p> <p>Das IQWiG schließt die Ergebnisse zum „Eczema Area and Severity Index“ (EASI) anhand der gemessenen Response (EASI</p>	<p>Der EASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von Relevanz. Der EASI dient in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Ermittlung des Schweregrades der atopischen Dermatitis. Die Symptome Erythem,</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>90 und EASI 75) aus seiner Nutzenbewertung aus. Auch die Ergebnisse zum „SCORing Atopic Dermatitis“ (SCORAD) anhand der gemessenen Response (SCORAD 90, SCORAD 75, SCORAD 50) schließt das IQWiG aus.</p> <p>Das IQWiG stellt dabei fest, dass das Instrument EASI sich vom im Anwendungsgebiet Psoriasis etablierten Instrument Psoriasis Area Severity Index (PASI) ableitet. Ein EASI 90 bzw. EASI 75 bedeutet jeweils eine 90% bzw. 75% Reduktion des EASI-Ausgangswertes, also der Symptomatik bei einer mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis. Den Ausschluss begründet das IQWiG analog zu seinem früheren Vorgehen bei PASI 75 und 90 in Verfahren zu Plaque-Psoriasis mit der Annahme, dass der finale EASI-Wert keine genaue Angabe zur Lokalisation und damit auch keine Rückschlüsse zur Belastung durch verbleibende Symptome erlaube. Damit sei die Einschätzung der klinischen Relevanz schwierig.</p> <p>Zum SCORAD stellt das IQWiG fest, dass es ein etabliertes Instrument zur Beurteilung des Schweregrads der atopischen Dermatitis sei. Ein SCORAD 90, SCORAD 75 bzw. SCORAD 50 bedeutet jeweils eine 90%, 75% oder 50% Reduktion des SCORAD-Ausgangswertes, also der Symptomatik bei einer mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis. Wie schon bei EASI erlaube jedoch auch dieses Instrument keine genaue Angabe zur Lokalisation und damit auch keine Rückschlüsse zur Belastung durch verbleibende Symptome. Da die Einschätzung der klinischen Relevanz dadurch schwierig sei, wird auch dieses</p>	<p>Ödem / Papelbildung, Abschürfungen sowie Lichenifikation der Haut werden jeweils für die Körperregionen Kopf und Hals, Rumpf, Arme und Beine vom Arzt mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 3 (sehr schwer) bewertet. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Basierend auf der Bewertung der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtscore gebildet. Der EASI-Score kann zwischen 0 (keine Anzeichen von atopischer Dermatitis) und 72 liegen.</p> <p>[...]</p> <p>Ein EASI 75 – bzw. ein EASI 90 - Response wird als patientenrelevant gewertet.</p> <p><i>Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD)</i></p> <p>Der SCORAD stellt ein weiteres etabliertes Instrument zur Beurteilung des Schweregrads der atopischen Dermatitis dar. Er setzt sich aus drei Komponenten zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beurteilung des flächenhaften Ausmaßes der Hautveränderungen durch den Arzt. - Beurteilung der Intensität der Hautveränderungen für 6 Symptome (Erythem, Ödem / Pappelbildung, Nässen / Krustenbildung, Hautabschürfung, Lichenifikation sowie Trockenheit nicht befallener Haut) durch den Arzt - patientenberichtete Erhebung der Symptome Schlaflosigkeit und Juckreiz der letzten 3 Tage oder Nächte jeweils auf einer VAS von 0 (keine Symptome) bis 10 (schwerste Symptome) <p>Aus den drei Komponenten des SCORAD wird ein Gesamtscore</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Instrument gänzlich ausgeschlossen.</p> <p>Der Ausschluss der Endpunkte EASI 90 und EASI 75 ist nicht sachgerecht. Eine Verbesserung des EASI um 90 % bzw. 75 % für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis ist augenscheinlich per se patientenrelevant und nicht erst unter der Voraussetzung der Beeinträchtigung betroffener Körperregionen. Analog zur Vorgehensweise beim PASI in der Indikation Plaque-Psoriasis ignoriert das IQWiG damit auch die Erkenntnisse aus anderen Verfahren sowie die Wertung seines Auftraggebers (G-BA), wonach Verbesserung des PASI 90 bzw. PASI 75 als per se patientenrelevant gewertet wurden.</p> <p>Auch der Ausschluss der Endpunkte SCORAD 90, SCORAD 75 bzw. SCORAD 50 ist nicht sachgerecht. Eine Verbesserung der Symptomatik um 90 % bzw. 75 % ist für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis augenscheinlich per se patientenrelevant und nicht erst unter der Voraussetzung der Beeinträchtigung betroffener Körperregionen.</p> <p>Insgesamt sollten die Ergebnisse zu den Endpunkten EASI und SCORAD in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	<p>errechnet. Der SCORAD kann Werte zwischen 0 und 103 annehmen.</p> <p>Die Operationalisierung des SCORAD erfolgte anhand der Anzahl der Patienten, die vom Studienbeginn zu Woche 52 jeweils eine Verbesserung des SCORAD-Scores um 90 % (SCORAD 90) und 75 % (SCORAD 75) erreichten. Im Gesamtscore sind die Symptome Schlaflosigkeit und Juckreiz enthalten. Für den Endpunkt Schlaflosigkeit können die Auswertungen der SCORAD-VAS Skala verwendet werden. Für den Endpunkt Juckreiz liegen keine separaten Auswertungen vor.</p> <p><i>SCORAD 75 und SCORAD 90</i></p> <p>Ein SCORAD 75 – bzw. ein SCORAD 90 - Response wird als patientenrelevant gewertet.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.12 Stellungnahme: Prof. Dr. Diamant Thaci

Datum	19.03.2018
Stellungnahme zu	DUPILUMAB IQWiG Bericht A17-63
Stellungnahme von	Prof. Dr. Diamant Thaci Leiter der klinischen Prüfung für die Studiengruppe Institut und Exzellenzzentrum für Entzündungsmedizin Universität zu Lübeck

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Diamant Thaci

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---

<p>Atopische Dermatitis (auch als Neurodermitis, atopisches Ekzem bekannt) ist eine der häufigsten chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen. Sowohl Kinder als auch Erwachsene können betroffen sein.</p> <p>Die klinischen Symptome (Rötung, Induration, Lichenifikation, Xerosis) sind insbesondere bei Patienten mit mittelschwere-schwere atopische dermatitis mit starkem Juckreiz begleitet. Leidensdruck der Patienten ist enorm und Beeinträchtigung der Lebensqualität ist z.T. extrem. Viele Patienten leiden gleichzeitig an Asthma, Heuschnupfen oder haben multiple Allergien¹.</p> <p>Zur Beurteilung des klinischen Schweregrades werden insbesondere im Rahmen von klinischen Studien verschiedene Scores wie IGA, EASI und der SCORAD¹ eingesetzt.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V).</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen.</p> <p>Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>
---	---

1. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016 Mar 12;387(10023):1109-1122
2. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Patel N, Immaneni S, White T, Kantor R, Hsu DY, Silverberg JI. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2017 Nov;177(5):1316-1321.
3. de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork M, Radin A, Zhang Q, Akinlade B, Gadkari A, Eckert L, Hultsch T, Chen Z, Pirozzi G, Graham NMH, Shumel B. Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to ciclosporin A, or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase 3 clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol*. 2017 Nov 28. doi: 10.1111/bjd.16156. [Epub ahead of print]

Die Therapieoptionen waren in den letzten Jahren sehr eingeschränkt und insbesondere bei Patienten mit mittelschwerer-schwerer atopischer Dermatitis bestand ein sehr hoher Bedarf an effektiven, sicheren und zur Langzeitbehandlung geeigneten Therapien. Das vorgelegte Nutzendossier zu Dupilumab betrachtet klinische Studien bei denen viele Prüfzentren in Deutschland beteiligt waren und maßgeblich die Entwicklung der Substanz vorangetrieben haben. Vor diesem Hintergrund nimmt Prof. Dr. Thaçi für die Studienzentren zur Dupilumab-Dossierbewertung des IQWiG vom 01.03.2018 Stellung.

4. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, Ming JE, Ren H, Kao R, Simpson E, Ardeleanu M, Weinstein SP, Pirozzi G, Guttman-Yassky E, Suárez-Fariñas M, Hager MD, Stahl N, Yancopoulos GD, Radin AR. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2014 Jul 10;371(2):130-9
5. Thaçi D, Simpson EL, Beck LA, Bieber T, Blauvelt A, Papp K, Soong W, Worm M, Szepletowski JC, Sofen H, Kawashima M, Wu R, Weinstein SP, Graham NM, Pirozzi G, Teper A, Sutherland ER, Mastey V, Stahl N, Yancopoulos GD, Ardeleanu M. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet*. 2016 Jan 2;387(10013):40-52
6. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, Silverberg JI, Deleuran M, Kataoka Y, Lacour JP, Kingo K, Worm M, Poulin Y, Wollenberg A, Soo Y, Graham NM, Pirozzi G, Akinlade B, Staudinger H, Mastey V, Eckert L, Gadkari A, Stahl N, Yancopoulos GD, Ardeleanu M; SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016 Dec 15;375(24):2335-2348
7. Thaçi D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA, Moss C, Boccaletti V, Cainelli T, van der Valk P, Buckova H, Sebastian M, Schuttelaar ML, Ruzicka T; European Tacrolimus Ointment Study Group. Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study. *Br J Dermatol*. 2008 Dec;159(6):1348-56.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Diamant Thaci

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

3/4

Zitat: „Der G-BA beschreibt, dass eine Therapieanpassung während der Schübe abzugrenzen ist von einer Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen und vorausgesetzt wird, diese jedoch nicht als patientenindividuell optimiertes Therapieregime im Rahmen des angestrebten Anwendungsgebietes anzusehen ist. Neben der Behandlung der Schübe sollte ebenso eine Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen im Rahmen der Studie möglich sein.“

Stellungnahme:

Die atopische Dermatitis ist eine Erkrankung die fast immer schubweise eskalieren kann. Quantifizierung von Schüben bei dieser Erkrankung ist extrem schwer und komplex. Untersuchung von Schüben ist relevant bei intermittierenden Therapieansätzen und ist weniger sinnvoll bei kontinuierlicher Therapie.

[...] Die systemischen Glukokortikoide sollen insbesondere aufgrund des Nebenwirkungsprofils nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie eingesetzt werden. Auch kann für Ciclosporin aufgrund des Nebenwirkungsprofils keine Empfehlung für eine längere Gabe abgeleitet werden.

Gemäß Zulassung sind jene Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, die für eine systemische Therapie in Frage kommen; dies schließt den Einsatz von phototherapeutischen Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht aus, auch wenn diese nicht den systemischen Therapien zugeordnet werden. Unter Abwägung des Nutzen-Schaden Verhältnisses in Verbindung mit patientenindividuellen Faktoren sowie Krankheitsverläufen stellen nach ärztlicher Maßgabe phototherapeutische Verfahren in Form der NB-UV-B-Bestrahlung sowie der UVA-Therapie mögliche und geeignete Therapieoptionen dar.

Da das Anwendungsgebiet von Dupilumab die Behandlung der moderaten bis schweren atopischen Dermatitis umfasst, können je nach Ausprägung der Erkrankung und Vorbehandlung der Patienten sowohl topische Therapien als auch systemische Therapien zur Anwendung kommen. Bei der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vorausgesetzt, dass in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime zum Einsatz kommt. Bei einer Unverträglichkeit kommen andere, alternative Wirkstoffe zur Anwendung. Insbesondere da es sich bei der atopischen Dermatitis um eine Erkrankung mit fluktuierender Symptomatik – auch saisonal bedingt – handelt, muss die Behandlung individuell angepasst werden. Eine bestimmte Therapie, die für alle Patienten zweckmäßig ist, kann nicht bestimmt werden.

Eine Therapieanpassung während der Schübe ist abzugrenzen von einer Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen.
[...]

4	<p>Zitat: „Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestbehandlungsdauer von 6 Monaten herangezogen. Eine solche Mindestbehandlungsdauer wurde auch vom G-BA empfohlen. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der RCTs mit einer Mindestbehandlungsdauer von 12 Wochen berücksichtigt.“</p> <p>Stellungnahme: Die Beschränkung auf randomisierte kontrollierte Studien mit einer Mindestbehandlungsdauer von sechs Monaten und damit der Ausschluss von Studien kürzerer Behandlungsdauer sind nicht akzeptabel. Patienten wurden nach 16-wöchiger klinischer Studie in eine andere dafür vorgesehene Langzeitstudie eingeschlossen, um Langzeitdaten zu generieren. Aus historischen Gründen wurden die Endpunkte immer in den ersten 3-4 Monaten gelegt, was die Relevanz für ein schnelles Ansprechen unterstreicht.</p> <p>Vor diesem Hintergrund sollten die Daten der sog. CAFE-Studie verwendet werden, zumal diese nach der 16wöchigen Behandlungszeit auch noch eine langfristige Nachbeobachtungszeit beinhaltet (3).</p>	<p>Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte CHRONOS Studie.</p> <p>Im Dossier zieht der pharmazeutische Unternehmer außerdem die Studie CAFE für den Nachweis des Zusatznutzens heran. Die CAFE Studie stellt eine randomisierte, doppelblinde Phase-3-Studie dar, in welcher Dupilumab mit Placebo verglichen wird. Eine standardisierte Hintergrundtherapie steht für alle Pateinten zur Verfügung. Die Behandlungsdauer von 16 Wochen ist jedoch nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab als Langzeitbehandlung bei der chronisch verlaufenden sowie saisonal fluktuierenden atopischen Dermatitis zu machen.</p> <p>[...]</p>
5	<p>Zitat: „Für die Studie CHRONOS besteht die Einschränkung, dass ein proaktiver Therapieansatz nicht vorgesehen war.“</p> <p>Stellungnahme: Proaktive Therapie wurde mit topischen Calcineurin Inhibitoren im Rahmen von Phase IV Studien mit Tacrolimus etabliert. Sie stellt eine Therapieoption für die sehr refraktären Hautarealen, die auch nach klinischer Abheilung eine weitere Behandlung bedürfen. Die langzeitige proaktive Therapie mit Kortikosteroiden stellt keine zugelassene und evidenzbasierte Therapieoption dar (4).</p>	<p>[...]</p> <p>In diese Studie wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis eingeschlossen. Der Schweregrad der atopischen Dermatitis war in der Studie definiert über einen Investigator's Global Assessment (IGA) ≥ 3, Läsionen $\geq 10\%$ der Körperoberfläche, Eczema Area and Severity Index (EASI) ≥ 16 sowie einen Peak Pruritus NRS ≥ 3. Es wurden Patienten in die Studie eingeschlossen die in den letzten 6 Monaten vor Studieneinschluss auf topische und/oder systemische</p>

5

Zitat: „Zudem wurde zu Studienbeginn nicht patientenindividuell entschieden, welche Therapie für die Patientinnen und Patienten im Einzelfall optimal gewesen wäre. Vielmehr erhielten alle Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms – trotz vorigen unzureichenden Ansprechens auf topische und / oder systemische Therapien – zu Studienbeginn zunächst eine einheitlich vorgegebene Therapie mit mittelstarken topischen Therapien. Diese potenziell unzureichende Behandlung kann die Ergebnisse zu Studienbeginn beeinflussen.“

Stellungnahme:

Die Verwendung von standardisierten topischen Glukokortikosteroiden kann eher als Vorteil und nicht als studienbedingter Nachteil angesehen werden.

Therapien versagt haben.

Zu Beginn der Studie erhielten alle Patienten nach einer Auswaschphase eine standardisierte Hintergrundtherapie mit mittelstark wirksamen TCS. Im Verlauf der Studie waren abhängig vom Krankheitsverlauf weitere Anpassungen der Begleitbehandlung vorgesehen. Stellen mit empfindlicher Haut wurden mit schwach wirksamen TCS oder topischen Calcineurininhibitoren (TCI) behandelt und konnten patientenindividuell angepasst werden. Die Therapie mit mittelstark wirksamen TCS wurde bei läsionsfreiem oder beinahe läsionsfreiem Hautbild auf schwach wirksame TCS reduziert und danach abgesetzt. Bei erneutem Auftreten der Läsionen wurde die Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS reinitiiert. Falls die Läsionen unter mittelstarkwirksamen TCS fortbestanden oder sich verschlechterten war eine Therapieeskalation möglich. Als Rescue-Therapie waren stark oder sehr stark wirksame TCS, systemische Glukokortikoide, systemische nicht steroidale Immunsuppressiva und Phototherapie möglich.

Eine Rescue-Therapie, welche in den ersten zwei Wochen nach Studienbeginn eingesetzt wurden, führte zum Abbruch der Studie für die Patienten. Erfolgte die Rescue-Therapie mit systemischen Therapieoptionen oder Phototherapie nach Woche 2 der Studie so konnte die Behandlung nach einer Auswaschphase weitergeführt werden.

Die als Begleittherapie eingesetzten topischen Glukokortikoide wurden demnach zulassungskonform bei allen Patienten abgesetzt, wenn sie läsionsfrei oder fast läsionsfrei waren (16 % der Patienten im Vergleichsarm). Die Patienten im relevanten Dupilumab Studienarm wurden, entsprechend der Zulassung, kontinuierlich über den gesamten Studienzeitraum mit Dupilumab behandelt. In der CHRONOS Studie standen systemische Therapieoptionen (u.a. Ciclosporin und systemische Glukokortikoide) als Rescue-Therapie für die Behandlung eines Schubes zur Verfügung. Während im Interventionsarm alle Patienten mit der systemischen Therapie Dupilumab behandelt wurden, erhielten im Vergleichsarm 26 % eine systemische Therapie im Rahmen einer Rescue-Therapie. [...]

<p>6</p>	<p>Zitat: „Für die Endpunkte Juckreiz (Peak Pruritus Numerical Rating Scale [NRS]), Schlafstörungen (visuelle Analogskala [VAS] des Scoring Atopic Dermatitis [SCORAD]), patientenberichtete Symptomatik (Patient-Oriented Eczema Measure [POEM]), Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimension [EQ-5D]-VAS) sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen über den Dermatology Life Quality Index (DLQI), wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.“</p> <p>Stellungnahme: Das Verzerrungspotenzial für die genannten Endpunkte kann nicht hoch eingestuft werden, da es sich um validierte Parameter handelt (5,6,7).</p>	<p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis von einer randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Phase-III-Studie. Aus der dreiarmligen Studie sind der Vergleichsarm (Placebo+TCS) sowie der Dupilumab - Arm mit zulassungskonformer Dosierung relevant. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft ebenso wie die Endpunkte Gesamtmortalität und alle berücksichtigten Nebenwirkungsendpunkte.</p> <p>Durch einen relevanten, zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlichen Anteil fehlender Werte wurde das ITT-Prinzip bei den Auswertungen zu den Morbiditätspunkten verletzt und somit das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.</p> <p>Da für die Symptom-Endpunkte patientenberichtete Symptomatik (POEM) und Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität jeweils valide Sensitivitätsanalysen vorliegen, wird die Ergebnissicherheit dieser Endpunkte trotz hohem Verzerrungspotenzial nicht herabgestuft.</p> <p>Insgesamt wird daher für die Aussagesicherheit ein Hinweis abgeleitet.</p>
----------	---	--

38	<p>Zitat: „Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</p> <p>Stellungnahme: Für den Endpunkt Juckreiz ergibt sich aus Experten Sicht eindeutig ein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie.</p>	<p><i>Juckreiz (Peak Pruritus NRS)</i></p> <p>Der Juckreiz wurde mittels der Peak Pruritus NRS Skala erfasst, wobei ein Wert von 0 kein Juckreiz und ein Wert von 10 den schlimmsten vorstellbaren Juckreiz entsprach.</p> <p>Es wird die Verbesserung um ≥ 4 Punkte bis Woche 52 betrachtet. Für den Endpunkt Juckreiz zeigte sich für die relevante Teilpopulation der CHRONOS Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Dupilumab-Arm zeigte sich bei 69,7 % der Patienten eine Verbesserung des Juckreizes im Kontrollarm hingegen kam es bei 36,9 % der Patienten zu einer Verbesserung (Relatives Risiko (RR) 1,89; 95 %-Konfidenzintervall (KI) [1,50; 2,39]; $p < 0,0001$). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zeigen ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Dupilumab beim Erreichen einer Verbesserung des Juckreizes (RR: 1,64; 95 %-KI [1,27; 2,12]).</p>
41	<p>Zitat: „Aus diesem Grund wird der Endpunkt Juckreiz abweichend von der Einschätzung des pU der Endpunktkategorie nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen zugeordnet.“</p> <p>Stellungnahme: Der Einschätzung des IQWiGs, dass Pruritus nicht der Kategorie „schwere Symptome/Folge Komplikationen“ zuzuordnen sei, ist aus vielen aktuellen Literaturstellen nicht nachzuvollziehen. folgenden fachlichen Gründen zu widersprechen.</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Juckreiz wird als patientenrelevantes Symptom angesehen.</p>

42	<p>Zitat: „Daher wird der Endpunkt Schlafstörungen abweichend von der Einschätzung des pU der Endpunktkategorie nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen zugeordnet.“</p> <p>Stellungnahme: Schlafstörungen müssen ebenso wie Juckreiz (siehe vorausgehenden Kommentar zu S. 41) als schwerwiegende Symptom geführt werden.</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Schlafstörungen werden als patientenrelevante Symptome angesehen.</p>
60	<p>Zitat: „Aufgrund der Anlage des Instruments erlauben Auswertungen zu EASI 90 und EASI 75 deshalb keine Rückschlüsse darauf, wie belastend die verbleibenden Symptome für die Patientinnen und Patienten sind. Eine Einschätzung der klinischen Relevanz der Änderungen im EASI ist aufgrund der Gestaltung des Instruments schwierig. Um diese Unsicherheiten aufzuheben, ist die Betrachtung des EASI 100 notwendig, durch den eine vollständige Remission der Erkrankung abgebildet ist. Die Auswertung des EASI 100 war in der Studie CHRONOS nicht geplant, der pU legt auch keine post hoc definierte Auswertung des EASI100 vor.“</p> <p>Stellungnahme: Dieser Aussage ist erneut zu widersprechen. EASI50, 75 und 90 sind aktuell die validesten Parameter, die eine sehr hoher Akzeptanz sowohl bei den Zulassungsbehörden weltweit als auch bei renommierten wissenschaftlichen Zeitschriften haben. Eine Bewertung des patientenrelevanten Nutzens nur auf der Basis von EASI 100 ist unzweckmäßig und sollte nicht in die Nutzenbewertung aufgenommen werden (6,7).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen; es wird auf die nachfolgenden Kommentierungen verwiesen.</p>

60	<p>Zitat: „Die Endpunkte EASI 90 und EASI 75 werden für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab nicht herangezogen. Die Ergebnisse beider Endpunkte zu Woche 52 sind in Anhang A des vorliegenden Berichts ergänzend dargestellt.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Die Herausnahme der Endpunkte EASI75 und EASI90 ist wissenschaftlich nicht akzeptabel.</p>	<p>Der EASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitschwere in der Versorgung von Relevanz. Der EASI dient in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Ermittlung des Schweregrades der atopischen Dermatitis. Die Symptome Erythem, Ödem / Papelbildung, Abschürfungen sowie Lichenifikation der Haut werden jeweils für die Körperregionen Kopf und Hals, Rumpf, Arme und Beine vom Arzt mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 3 (sehr schwer) bewertet. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Basierend auf der Bewertung der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtscore gebildet. Der EASI-Score kann zwischen 0 (keine Anzeichen von atopischer Dermatitis) und 72 liegen.</p> <p>[...]</p> <p>Ein EASI 75 – bzw. ein EASI 90 - Response wird als patientenrelevant gewertet.</p>
----	--	--

<p>62</p>	<p>Zitat: „Eine Einschätzung der klinischen Relevanz der Änderungen im SCORAD-Gesamtscore ist aufgrund der Gestaltung des Instruments schwierig. Um diese Unsicherheiten aufzuheben, ist die Betrachtung des SCORAD 100 notwendig, durch den eine vollständige Remission der Erkrankung abgebildet ist. Die Auswertung des SCORAD 100 war in der Studie CHRONOS nicht geplant, der pU legt auch keine post hoc definierte Auswertung des SCORAD 100 vor.“</p> <p>Stellungnahme: SCORAD 100 kann bei einer genetisch veranlagten Erkrankung, wo trockene Haut bestand der Bewertung ist mathematisch nie 100 sein.</p>	<p><i>Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD)</i></p> <p>Der SCORAD stellt ein weiteres etabliertes Instrument zur Beurteilung des Schweregrads der atopischen Dermatitis dar. Er setzt sich aus drei Komponenten zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beurteilung des flächenhaften Ausmaßes der Hautveränderungen durch den Arzt. - Beurteilung der Intensität der Hautveränderungen für 6 Symptome (Erythem, Ödem / Pappelbildung, Nässen / Krustenbildung, Hautabschürfung, Lichenifikation sowie Trockenheit nicht befallener Haut) durch den Arzt - patientenberichtete Erhebung der Symptome Schlaflosigkeit und Juckreiz der letzten 3 Tage oder Nächte jeweils auf einer VAS von 0 (keine Symptome) bis 10 (schwerste Symptome) <p>Aus den drei Komponenten des SCORAD wird ein Gesamtscore errechnet. Der SCORAD kann Werte zwischen 0 und 103 annehmen.</p> <p>Die Operationalisierung des SCORAD erfolgte anhand der Anzahl der Patienten, die vom Studienbeginn zu Woche 52 jeweils eine Verbesserung des SCORAD-Scores um 90 % (SCORAD 90) und 75 % (SCORAD 75) erreichten. Im Gesamtscore sind die Symptome Schlaflosigkeit und Juckreiz enthalten. Für den Endpunkt Schlaflosigkeit können die Auswertungen der SCORAD-VAS Skala verwendet werden. Für den Endpunkt Juckreiz liegen keine separaten Auswertungen vor.</p> <p><i>SCORAD 75 und SCORAD 90</i></p> <p>Ein SCORAD 75 – bzw. ein SCORAD 90 - Response wird als patientenrelevant gewertet.</p>
-----------	---	---

Fazit	<p>Wesentliche Kritikpunkte sind zusammenfassend folgende:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Das IQWiG unterläßt es die wissenschaftlich-anerkannten Endpunkte EASI50, EASI75 und EASI90 sowie SCORAD50, SCORAD75 und SCORAD90 in die Nutzenbewertung einzubeziehen. 2. Die Dossier Bewertung stuft die Patienten-relevante Symptome wie Juckreiz und Schlaflosigkeit nicht als schwerwiegende Symptome. 3. Patientennutzens der Dupilumab-Therapie in den vorgelegten Studien wird deutlich unterschätzt. 4. Dupilumab ist das erste systemische Therapieoption bei atopischer Dermatitis, das einer fundierten klinischen Prüfung unterzogen wurde. Wenn ein therapeutischer Zusatznutzen festgestellt wird, die Bezeichnung als „nicht quantifizierbar“ verwirft die ganzen Anstrengungen in den klinischen Studien eine Therapieüberlegenheit nachzuweisen. Die festgelegten Parameter wie EASI, SCORAD, IGA, Juckreiz-Scala, POEM die nach strengen GCP-Richtlinien zur Untersuchung von klinischen Prüfsubstanzen angewendet wurden, finden nicht die Beachtung, die dermatologische klinische Forschung bei diesen Studien erzielt hat. <p>Zusammenfassend liegt bei Dupilumab ein beträchtlicher patientenrelevanter therapeutischer Zusatznutzen vor.</p>	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dupilumab wie folgt bewertet:</p> <p>Zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p>
-------	--	---

1. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016 Mar 12;387(10023):1109-1122
2. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Patel N, Immaneni S, White T, Kantor R, Hsu DY, Silverberg JI. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2017 Nov;177(5):1316-1321.
3. de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork M, Radin A, Zhang Q, Akinlade B, Gadkari A, Eckert L, Hultsch T, Chen Z, Pirozzi G, Graham NMH, Shumel B. Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to ciclosporin A, or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase 3 clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol*. 2017 Nov 28. doi: 10.1111/bjd.16156. [Epub ahead of print]
4. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, Ming JE, Ren H, Kao R, Simpson E, Ardeleanu M, Weinstein SP, Pirozzi G, Guttman-Yassky E, Suárez-Fariñas M, Hager MD, Stahl N, Yancopoulos GD, Radin AR. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2014 Jul 10;371(2):130-9
5. Thaçi D, Simpson EL, Beck LA, Bieber T, Blauvelt A, Papp K, Soong W, Worm M, Szepietowski JC, Sofen H, Kawashima M, Wu R, Weinstein SP, Graham NM, Pirozzi G, Teper A, Sutherland ER, Mastey V, Stahl N, Yancopoulos GD, Ardeleanu M. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet*. 2016 Jan 2;387(10013):40-52
6. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, Silverberg JI, Deleuran M, Kataoka Y, Lacour JP, Kingo K, Worm M, Poulin Y, Wollenberg A, Soo Y, Graham NM, Pirozzi G, Akinlade B, Staudinger H, Mastey V, Eckert L, Gadkari A, Stahl N, Yancopoulos GD, Ardeleanu M; SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016 Dec 15;375(24):2335-2348
7. Thaçi D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA, Moss C, Boccaletti V, Cainelli T, van der Valk P, Buckova H, Sebastian M, Schuttelaar ML, Ruzicka T; European Tacrolimus Ointment Study Group. Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study. *Br J Dermatol*. 2008 Dec;159(6):1348-56.

5.13 Stellungnahme: Prof Dr Thomas Werfel Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)

Datum	20.3.2018
Stellungnahme zu	DUPILUMAB IQWiG Bericht A17-63
Stellungnahme von	Prof Dr Thomas Werfel Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) in Abstimmung mit der Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Dermatologie (DDG, Bericht Prof Dr Augustin) Medizinische Hochschule Hannover

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Professor Dr Thomas Werfel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ich nehme in dieser Stellungnahme Bezug auf die Ihnen im selben Verfahren vorliegende Stellungnahme der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (Autor: Herr Professor Augustin), die ich in meinen Funktionen als Koordinator der aktuellen interdisziplinären AWMF S2k Leitlinie zur Neurodermitis (1) sowie auch als Präsident der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie und Vorstandsmitglied der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft unterstütze. Um Redundanzen zu vermeiden, stelle ich in meiner Stellungnahme lediglich die Punkte nochmals heraus, die ich für Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab aufgrund der vorliegenden Datenlage besonders wichtig halte.</p> <p>Das Nutzendossier zu Dupilumab betrifft die Versorgung der Neurodermitis in Deutschland. Es besteht kein Zweifel, dass die Einbußen der Lebensqualität bei den Betroffenen im Durchschnitt höher als bei den meisten anderen Hautkrankheiten und auch höher als bei vielen anderen chronischen internistischen Krankheiten. Der Leidensdruck bei atopischer Dermatitis entsteht insbesondere durch den chronischen bzw. chronisch-rezidivierenden Juckreiz; auch Stigmatisierung kann in erheblichen Maße zum Leidensdruck beitragen (2). Der Verlauf der Erkrankung ist wechselhaft mit Krankheitsschüben unterschiedlicher Dauer und Schwere. Auch geringgradig ausgeprägte Manifestationen können deutliche</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Professor Dr Thomas Werfel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beeinträchtigungen und psychische Belastungen zur Folge haben. Die Neurodermitis ist statistisch signifikant mit Verhaltensstörungen assoziiert, was Folge dieses Leidensdrucks sein könnte (3). Infektionen auf läsionaler Haut (schwere Staphylokokken oder Herpesinfektionen) stellen häufige Komplikationen der Neurodermitis dar und können teilweise schwer verlaufen und erhöhen den Leidensdruck ebenfalls erheblich.</p> <p>Die Therapie der Neurodermitis ist den unterschiedlichen individuellen Phasen je nach Schwere und Chronizität anzupassen. Das in der AWMF-Leitlinie Neurodermitis gezeigte Stufenschema (1) ist nur als Anhaltspunkt gedacht, der je nach Alter, Verlauf, Lokalisation und Leidensdruck der Patienten angepasst werden muss.</p> <p>Topische Glukokortikosteroide und topische Calcineurinantagonisten sind die einzigen in Deutschland zugelassenen wirksamen antiinflammatorischen Wirkstoffe, die bei der Neurodermitis topisch eingesetzt werden können.</p> <p>Ciclosporin ist der einzige, bereits seit 1997 für die Behandlung der schweren Neurodermitis zugelassene antientzündliche/immunsuppressive Wirkstoff zur Systemtherapie für Erwachsene. Die Kontraindikationen und Nebenwirkungen schränken die Anwendbarkeit von Ciclosporin allerdings ein. Ciclosporin ist daher nur zur Intervalltherapie der Neurodermitis zugelassen.</p> <p>Weitere Systemtherapeutika wie MTX, MMF oder Azathioprin</p>	<p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Professor Dr Thomas Werfel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>werden zwar in der AWMF Leitlinie zur Therapie der schweren Neurodermitis bei Erwachsenen empfohlen, sind aber für diese Indikation nicht zugelassen (1).</p> <p>Für die Langzeittherapie der Neurodermitis stehen somit bislang keine zugelassenen Systemtherapeutika zur Verfügung.</p> <p>Es besteht kein Zweifel, dass ein hochgradiger Bedarf nach wirksamen, innovativen Therapieoptionen besteht. Die DGAKI begrüßt –wie die DDG- daher die Entwicklung neuer Wirkstoffe zur Behandlung der Neurodermitis, von denen Dupilumab nunmehr als erstes in die Versorgung gelangt ist.</p> <p>Vor diesem Hintergrund beziehe ich für die DGAKI in Abstimmung mit der Stellungnahme der DDG (Prof Augustin) zur Dupilumab-Dossierbewertung des IQWiG vom 01.03.2018 Stellung.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Professor Dr Thomas Werfel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
4, 6	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Anmerkung: Aus klinischer Sicht ist eine Beschränkung auf randomisierte kontrollierte Studien mit einer Mindestbehandlungsdauer von sechs Monaten und damit der Ausschluss von Studien kürzerer Behandlungsdauer ist, wie im Dupilumab-Dossierbewertung des IQWiG gefordert, nicht nachvollziehbar. Behandlungsdauern von 12-16 Wochen stellen einen relevanten Therapiezeitraum dar, in dem der patientenrelevante Zusatznutzen dargelegt werden kann.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Es sollten die Daten der kürzeren Studien inkl. der sog. CAFE-Studie verwendet werden.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte CHRONOS Studie.</p> <p>Im Dossier zieht der pharmazeutische Unternehmer außerdem die Studie CAFE für den Nachweis des Zusatznutzens heran. Die CAFE Studie stellt eine randomisierte, doppelblinde Phase-3-Studie dar, in welcher Dupilumab mit Placebo verglichen wird. Eine standardisierte Hintergrundtherapie steht für alle Patienten zur Verfügung. Die Behandlungsdauer von 16 Wochen ist jedoch nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab als Langzeitbehandlung bei der chronisch verlaufenden sowie saisonal fluktuierenden atopischen Dermatitis zu machen.</p>

Stellungnehmer: Professor Dr Thomas Werfel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
5	<p>Anmerkung: Dass kein proaktiver Therapieansatz in der Studie CHRONOS vorgesehen war, stellt keine Einschränkung dar. Es gibt lediglich für tacrolimus eine kontrolliert Studie für den proaktiven Ansatz über ein Jahr, nicht jedoch für topische Steroide, die folglich auch nicht für diese Behandlungsform über ein Jahr zugelassen sind. Wir haben in der S2k-Leitliniengruppe zur Neurodermitis deswegen auch auf eine Empfehlung verzichtet, stets einen proaktiven Therapieansatz im Langzeit-Management der Erkrankung zu empfehlen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Verzicht auf einen proaktiven Therapieansatz in der Studie CHRONOS stellt keinen zu beanstandenden Nachteil dar.</p>	<p><u>Gesamtbewertung:</u></p> <p>[...] Im relevanten Dupilumab-Arm werden die Patienten auch bei Läsionsfreiheit kontinuierlich weiterbehandelt. In beiden Armen konnte die topische Begleittherapie bei läsionsfreien sowie fast läsionsfreien Patienten abgesetzt werden. Im Vergleichsarm wurde bei 16 % der Patienten die topische Therapie abgesetzt, was das Gesamtergebnis nicht infrage stellt. Allerdings steht mit Dupilumab erstmalig eine systemische Therapieoption als Langzeitbehandlung für Patienten mit atopischer Dermatitis zur Verfügung. Die systemischen Therapien, welche für ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime gemäß bestimmter zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Verfügung stehen, sind im Gegensatz dazu für eine Langzeitbehandlung über 52 Wochen und länger nicht geeignet. Eine kontinuierliche Gabe der topischen Glukokortikoide wird weder klinisch (aufgrund von Nebenwirkungen) noch gemäß Zulassung empfohlen. Trotz beschriebener Einschränkungen in der CHRONOS Studie kann davon ausgegangen werden, dass die bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie in Form eines patientenindividuell optimierten Therapieregimes weitestgehend adäquat umgesetzt wurde.</p>

Stellungnehmer: Professor Dr Thomas Werfel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
6	<p>Anmerkung: Das im Bericht ohne nähere Begründung als hoch eingestufte Verzerrungspotenzial für die auf S. 6 genannten Endpunkte, von denen Juckreiz, Schlafstörungen und gesundheitsbezogene Lebens-qualität (DLQI) von höchster Relevanz sind, ist aufgrund einer guten Datenlage in kontrollierten Studien nicht als hoch einzustufen, da die gewählten Parameter valide sind.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der Passus sollte gestrichen werden. Juckreiz, Schlafstörungen und gesundheitsbezogene Lebens-qualität (DLQI) müssen in die Nutzenbewertung einfließen.</p>	<p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis von einer randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Phase-III-Studie. Aus der dreiarmligen Studie sind der Vergleichsarm (Placebo+TCS) sowie der Dupilumab - Arm mit zulassungskonformer Dosierung relevant. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft ebenso wie die Endpunkte Gesamtmortalität und alle berücksichtigten Nebenwirkungsendpunkte.</p> <p>Durch einen relevanten, zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlichen Anteil fehlender Werte wurde das ITT-Prinzip bei den Auswertungen zu den Morbiditätseindpunkten verletzt und somit das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.</p> <p>Da für die Symptom-Endpunkte patientenberichtete Symptomatik (POEM) und Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität jeweils valide Sensitivitätsanalysen vorliegen, wird die Ergebnissicherheit dieser Endpunkte trotz hohem Verzerrungspotenzial nicht herabgestuft.</p> <p>Insgesamt wird daher für die Aussagesicherheit ein Hinweis abgeleitet.</p>

Stellungnehmer: Professor Dr Thomas Werfel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
36	<p>Anmerkung: Es ist nicht nachvollziehbar, warum angesichts der guten Datenlage mit einer signifikanten Überlegenheit von Dupilumab bei den patientenrelevanten Endpunkten nur Hinweise für einen Zusatznutzen vorliegen sollen. Bei den relevanten und klinisch entscheidenden Eckpunkten – zu denen ausdrücklich auch SCORAD 50/75/90 und EASI 50/75/90 gehören - liegen jeweils relevante Daten für einen beträchtlichen patientenrelevanten Zusatznutzen vor.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Es liegen relevante Daten für einen beträchtlichen patientenrelevanten Zusatznutzen vor.</p>	<p>Der EASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von Relevanz. Der EASI dient in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Ermittlung des Schweregrades der atopischen Dermatitis. Die Symptome Erythem, Ödem / Papelbildung, Abschürfungen sowie Lichenifikation der Haut werden jeweils für die Körperregionen Kopf und Hals, Rumpf, Arme und Beine vom Arzt mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 3 (sehr schwer) bewertet. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Basierend auf der Bewertung der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtscore gebildet. Der EASI-Score kann zwischen 0 (keine Anzeichen von atopischer Dermatitis) und 72 liegen.</p> <p>[...]</p> <p>Ein EASI 75 – bzw. ein EASI 90 - Response wird als patientenrelevant gewertet.</p> <p><i>Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD)</i></p> <p>Der SCORAD stellt ein weiteres etabliertes Instrument zur Beurteilung des Schweregrads der atopischen Dermatitis dar. Er</p>

Stellungnehmer: Professor Dr Thomas Werfel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>setzt sich aus drei Komponenten zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beurteilung des flächenhaften Ausmaßes der Hautveränderungen durch den Arzt. - Beurteilung der Intensität der Hautveränderungen für 6 Symptome (Erythem, Ödem / Pappelbildung, Nässen / Krustenbildung, Hautabschürfung, Lichenifikation sowie Trockenheit nicht befallener Haut) durch den Arzt - patientenberichtete Erhebung der Symptome Schlaflosigkeit und Juckreiz der letzten 3 Tage oder Nächte jeweils auf einer VAS von 0 (keine Symptome) bis 10 (schwerste Symptome) <p>Aus den drei Komponenten des SCORAD wird ein Gesamtscore errechnet. Der SCORAD kann Werte zwischen 0 und 103 annehmen.</p> <p>Die Operationalisierung des SCORAD erfolgte anhand der Anzahl der Patienten, die vom Studienbeginn zu Woche 52 jeweils eine Verbesserung des SCORAD-Scores um 90 % (SCORAD 90) und 75 % (SCORAD 75) erreichten. Im Gesamtscore sind die Symptome Schlaflosigkeit und Juckreiz enthalten. Für den Endpunkt Schlaflosigkeit können die Auswertungen der SCORAD-VAS Skala verwendet werden. Für den Endpunkt Juckreiz liegen keine separaten Auswertungen vor.</p> <p><i>SCORAD 75 und SCORAD 90</i></p>

Stellungnehmer: Professor Dr Thomas Werfel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Ein SCORAD 75 – bzw. ein SCORAD 90 - Response wird als patientenrelevant gewertet.
38	<p>Anmerkung: Für den Endpunkt Juckreiz ergibt sich eindeutig ein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie.</p> <p>Vorschlagene Änderung: Modifikation des Passus: „Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichs-therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</p>	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> [...]</p> <p><u>Morbidität</u> Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von Juckreiz (Peak Pruritus NRS), EASI, SCORAD, Schlafstörungen (SCORAD–VAS), patientenberichteter Symptomatik (POEM) und Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) dargestellt.</p> <p><i>Juckreiz (Peak Pruritus NRS)</i> Der Juckreiz wurde mittels der Peak Pruritus NRS Skala erfasst, wobei ein Wert von 0 kein Juckreiz und ein Wert von 10 den schlimmsten vorstellbaren Juckreiz entsprach.</p> <p>Es wird die Verbesserung um ≥ 4 Punkte bis Woche 52 betrachtet. Für den Endpunkt Juckreiz zeigte sich für die relevante Teilpopulation der CHRONOS Studie ein statistisch signifikanter</p>

Stellungnehmer: Professor Dr Thomas Werfel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Unterschied zugunsten von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Dupilumab-Arm zeigte sich bei 69,7 % der Patienten eine Verbesserung des Juckreizes im Kontrollarm hingegen kam es bei 36,9 % der Patienten zu einer Verbesserung (Relatives Risiko (RR) 1,89; 95 %-Konfidenzintervall (KI) [1,50; 2,39]; $p < 0,0001$). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zeigen ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Dupilumab beim Erreichen einer Verbesserung des Juckreizes (RR: 1,64; 95 %-KI [1,27; 2,12]).</p> <p>[...]</p>
41	<p>Der Einschätzung des IQWiG, dass Pruritus nicht der Kategorie „schwere Symptome/Folge Komplikationen“ zuzuordnen sei, ist zu widersprechen. Pruritus schränkt die Lebensqualität ein, wie in Studien gezeigt (4,5) und verschlimmert die Symptome der Neurodermitis (6).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aufnahme des Endpunkts Pruritus als schweres Symptom in der Nutzenbewertung von Arzneimitteln</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Professor Dr Thomas Werfel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
49/50	<p>Anmerkung</p> <p>Das IQWiG zitiert eine veraltete Form der europäischen Leitlinien (7) in der noch ein SCORAD > 40 als schwere Form der atopischen Dermatitis angesehen wurde. In der aktuellen Version (8) wird wie im Positionspapier der European Task Force on Atopic Dermatitis / European Academy of Dermatology and Venerology Eczema Task Force (9) ein SCORAD > 50 oder das Vorliegen eines persistierenden Ekzems als schwere atopische Dermatitis angesehen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Streichung des Passus „So stufen die europäischen Leitlinien [24] einen SCORAD > 40 als schwere Form der atopischen Dermatitis ein, das Positionspapier der European Task Force on Atopic Dermatitis / European Academy of Dermatology and Venerology Eczema Task Force [12] schlage dagegen einen SCORAD > 50 oder das Vorliegen eines persistierenden Ekzems als schwere atopische Dermatitis vor.“</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen,
60	<p>Anmerkung: EASI50, 75 und 90 erlauben valide Rückschlüsse darauf, ob die Therapie zu einer patientenrelevanten Besserung der Erkrankung geführt. EASI 90 bedeutet: 90%ige oder höhere (!) Besserung des Ekzemscores EASI. Eine Bewertung des patientenrelevanten Nutzens auf der Basis von EASI 100 (komplette Abheilung, -kein Quadratzentimeter entzündeter Haut, die</p>	Der EASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von Relevanz. Der EASI dient in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Ermittlung des Schweregrades der atopischen Dermatitis. Die Symptome Erythem,

Stellungnehmer: Professor Dr Thomas Werfel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bei einer flächenhaften entzündlichen Dermatose kaum zu erreichen sein dürfte) ist unzweckmäßig und sollte nicht in die Nutzenbewertung aufgenommen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aufnahme von EASI75 und EASI90 für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab.</p>	<p>Ödem / Papelbildung, Abschürfungen sowie Lichenifikation der Haut werden jeweils für die Körperregionen Kopf und Hals, Rumpf, Arme und Beine vom Arzt mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 3 (sehr schwer) bewertet. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Basierend auf der Bewertung der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtscore gebildet. Der EASI-Score kann zwischen 0 (keine Anzeichen von atopischer Dermatitis) und 72 liegen.</p> <p>[...]</p> <p>Ein EASI 75 – bzw. ein EASI 90 - Response wird als patientenrelevant gewertet.</p>
62	<p>Anmerkung: siehe in Analogie zum EASI: SCORAD</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aufnahme von SCORAD75 und SCORAD90 für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab.</p>	<p><i>Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD)</i></p> <p>Der SCORAD stellt ein weiteres etabliertes Instrument zur Beurteilung des Schweregrads der atopischen Dermatitis dar. Er setzt sich aus drei Komponenten zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beurteilung des flächenhaften Ausmaßes der Hautveränderungen durch den Arzt. - Beurteilung der Intensität der Hautveränderungen für 6 Symptome (Erythem, Ödem / Pappelbildung, Nässen / Krustenbildung, Hautabschürfung, Lichenifikation sowie Trockenheit nicht befallener Haut) durch den Arzt

Stellungnehmer: Professor Dr Thomas Werfel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<ul style="list-style-type: none">- patientenberichtete Erhebung der Symptome Schlaflosigkeit und Juckreiz der letzten 3 Tage oder Nächte jeweils auf einer VAS von 0 (keine Symptome) bis 10 (schwerste Symptome) <p>Aus den drei Komponenten des SCORAD wird ein Gesamtscore errechnet. Der SCORAD kann Werte zwischen 0 und 103 annehmen.</p> <p>Die Operationalisierung des SCORAD erfolgte anhand der Anzahl der Patienten, die vom Studienbeginn zu Woche 52 jeweils eine Verbesserung des SCORAD-Scores um 90 % (SCORAD 90) und 75 % (SCORAD 75) erreichten. Im Gesamtscore sind die Symptome Schlaflosigkeit und Juckreiz enthalten. Für den Endpunkt Schlaflosigkeit können die Auswertungen der SCORAD-VAS Skala verwendet werden. Für den Endpunkt Juckreiz liegen keine separaten Auswertungen vor.</p> <p><i>SCORAD 75 und SCORAD 90</i></p> <p>Ein SCORAD 75 – bzw. ein SCORAD 90 - Response wird als patientenrelevant gewertet.</p>

Stellungnehmer: Professor Dr Thomas Werfel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
FAZIT	<p>Ich hebe aus der Liste der in der Stellungnahme der DDG genannten Kritikpunkte am IQWiG Bericht die besonders wesentlichen Kritikpunkte hier nochmals hervor:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Das IQWiG unterläßt es entgegen allen verfügbaren Publikationen und Daten zur Patientenrelevanz, die Endpunkte EASI50, EASI75 und EASI90 sowie SCORAD50, SCORAD75 und SCORAD90 in die Nutzenbewertung einzubeziehen. 2. Die Dossierbewertung unterläßt es, höchst Patientenrelevante Symptome wie insbesondere Juckreiz als schwerwiegende Symptome anzuerkennen. 3. Aus 1. und 2. resultiert eine deutliche Unterschätzung des Patientennutzens der Dupilumab-Therapie in den vorgelegten Studien. 4. Anders als in der AWMF Leitlinie formuliert, wird im IQWiG Bericht das Fehlen einer proaktiven Therapie bemängelt, für die jedoch bei Langzeitanwendung topischer Glukokortikosteroide kein evidenzbasierter Standard vorliegt, so dass diese nicht zwingend in die Nutzbewertung einfließen darf. 5. Anders als in der in der Gesamtbewertung des IQWiG bei der Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab bei mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis liegt nicht nur ein „Hinweis“ hierfür vor. Es liegen Studiendaten für einen beträchtlichen Nutzen vor. 	<p>Die abschließenden Anmerkungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Dupilumab zur Behandlung der mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, liegen aus der CHRONOS Studie Ergebnisse im Vergleich zu Placebo+TCS zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>Zusammenfassend zeigen sich anhand der vorgelegten Daten unter der Endpunktkategorie Morbidität für die Symptome Juckreiz und Schlafstörungen, die patientenberichtete Symptomatik, den Gesundheitszustand, der Verbesserung des EASI Scores um 75 % bzw. 90 % sowie der Verbesserung des SCORAD Scores um 75 % ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab+TCS gegenüber Placebo+TCS.</p> <p>Ebenso ergibt sich in der Endpunktkategorie der Lebensqualität beim Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab+ TCS gegenüber Placebo+TCS.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich Nachteile für die Behandlung mit Dupilumab hinsichtlich der Endpunkte</p>

Stellungnehmer: Professor Dr Thomas Werfel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>7. Das Ausmaß therapeutischer Zusatznutzen wird als „nicht quantifizierbar“ bezeichnet, was angesichts der klaren Datenlage und der breiten Anzahl an patientenrelevanten Endpunkten mit signifikante Überlegenheit gegenüber der ZVT nicht angemessen ist.</p>	<p>Augenerkrankungen und Konjunktivits.</p> <p>Somit zeigen sich positive Effekte für Morbidität und Lebensqualität sowie ein nachteiliger Effekt hinsichtlich Nebenwirkungen. Diese negativen Effekte stellen die beträchtlichen positiven Effekte von Dupilumab jedoch nicht in Frage.</p> <p>Im relevanten Dupilumab-Arm werden die Patienten auch bei Läsionsfreiheit kontinuierlich weiterbehandelt. In beiden Armen konnte die topische Begleittherapie bei läsionsfreien sowie fast läsionsfreien Patienten abgesetzt werden. Im Vergleichsarm wurde bei 16 % der Patienten die topische Therapie abgesetzt, was das Gesamtergebnis nicht infrage stellt. Allerdings steht mit Dupilumab erstmalig eine systemische Therapieoption als Langzeitbehandlung für Patienten mit atopischer Dermatitis zur Verfügung. Die systemischen Therapien, welche für ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime gemäß bestimmter zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Verfügung stehen, sind im Gegensatz dazu für eine Langzeitbehandlung über 52 Wochen und länger nicht geeignet. Eine kontinuierliche Gabe der topischen Glukokortikoide wird weder klinisch (aufgrund von Nebenwirkungen) noch gemäß Zulassung empfohlen. Trotz beschriebener Einschränkungen in der CHRONOS Studie kann davon ausgegangen werden, dass die bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie in Form eines patientenindividuell optimierten Therapieregimes weitestgehend</p>

Stellungnehmer: Professor Dr Thomas Werfel

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		adäquat umgesetzt wurde. In der Gesamtschau werden die positiven Effekte von Dupilumab auf alle untersuchten Morbiditäts-Endpunkte und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich eingestuft.

Literaturverzeichnis

- 1 Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, Fölster-Holst R, Gieler U, Kahle J, Kapp A, Nast A, Nemat K, Ott H, Przybilla B, Roecken M, Schlaeger M, Schmid-Grendelmeier P, Schmitt J, Schwennesen T, Staab D, Worm M: S2k Guideline on Diagnosis and Treatment of Atopic Dermatitis - Short Version. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016; 14 (1): 92-106..
- 2 Werfel T, Claes C, Kulp W, Greiner W, von der Schulenburg JM: HTA-Bericht: Therapie der Neurodermitis. *GMS Health Technol Assess* 2006, www.egms.de
- 3 Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131:428-33
- 4 Augustin M, Herberger K, Hintzen S, Heigel H, Franzke N, Schaefer I: Prevalence of Skin Lesions and Need for Treatment in a Co-hort of 90 880 Workers. *Br J Dermatol* 2011; 165 (4): 865-873.
- 5 Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. Prevalence of allergic diseases in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013 May;56(5-6):698-706.
- 6 Blome C, Radtke MA, Eissing L, Augustin M: Quality of Life in Patients with Atopic Dermatitis: Disease Burden, Measurement, and Treatment Benefit. *Am J Clin Dermatol* 2016; 17 (2): 163-169.
- 7 Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, Gieler U, Lipozencic J, Luger T, Oranje AP, Schäfer T, Schwennesen T, Seidenari S, Simon D, Ständer S, Stingl G, Szalai S, Szepietowski JC, Taïeb A, Werfel T, Wollenberg A, Darsow U; Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Sep;26(9):1176-93
- 8 Wollenberg et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018, in press
- 9 Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, Svensson A, Barbarot S, von Kobyletzki L, Taïeb A, de Bruin-Weller M, Werfel T, Trzeciak M, Vestergard C, Ring J, Darsow U; European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 May;30(5):729-47.

5.14 Stellungnahme: Selbsthilfegemeinschaft Haut e.V.

Datum	20. März 2018
Stellungnahme zu	IQWiG Berichte Nr.601 Dupilumab
Stellungnahme von	Selbsthilfegemeinschaft Haut e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Sehr geehrte Damen und Herren,

auch wenn wir nicht als Patientenvertretung dem G-BA angehören, so möchten wir dennoch Stellung nehmen zu den IQWiG Berichte Nr. 601. Zu einem der tiefgreifendsten Auswirkungen bei einer Vielzahl von Hauterkrankungen - den Juckreiz und seine Folgen.

Mit freundlichen Grüßen

Selbsthilfegemeinschaft Haut e.V.

Der Vorstand

Volkskrankheit Juckreiz und Schmerz

„Juckreiz wird abgetan als kleiner Bruder des Schmerzes“ Zitat Frau Prof. Sonja Ständer Universitätsklinik Münster Kompetenzzentrum chronischer Pruritus

Juckreiz ist eine über die Hautsymptomatik hinausreichende Erkrankung, die vielen Hauterkrankungen gemein ist. Sie führt nicht selten zu psychosozialen und existenziellen Auswirkungen. Dies wird oft nicht wahrgenommen – oder augenscheinlich ignoriert.

An der weltweit größten Juckreizambulanz, an der Universitätsklinik Münster im Kompetenzzentrum chronischer Pruritus, stehen die Ärzte einem großen Volksleiden gegenüber. Jeder 5. in Deutschland erfährt, neben den schweren körperlichen Auswirkungen des Juckreizes und Schmerzes, eine Angst und Stigma. Während für den Schmerz eine Akzeptanz in der Gesellschaft vorhanden ist, so wird der Juckreiz als abstoßend wahrgenommen. Ebenso abstoßend wie die Hauterkrankung selbst.

Gerade bei den Volkskrankheiten wie Neurodermitis, Psoriasis führt der Juckreiz und die Schmerzen zu einer zusätzlichen Krankheitslast. Der Juckreiz führt zur Hyperaktivität und Nervosität, raubt den Schlaf und ist unberechenbar. Der Juck- Kratzreflex überfällt die Betroffenen in allen möglichen und unmöglichen Lebenslagen; ob im Auto, im Meeting, während der Arbeit oder im Restaurant, selbst unbewusst im Schlaf macht er nicht halt.

Das blutige Bett am Morgen zeigt den Betroffenen die nächtlichen Kratzexzesse.

Der Juckreiz hat nicht nur Folgen für den der ihn hat, sondern auch auf das persönliche und berufliche Umfeld. Der Kratzreflex ist unablässig vorhanden; unbewusst werden Arme, Beine, Kopf bis aufs Blut bearbeitet. Dies führt bei Angehörigen zu einem Unverständnis und großer Hilflosigkeit.

Laut Frau Prof. Ständer weiß man erst seit einigen Jahren das es ein „Juckreizgedächtnis“ gibt, welches dafür sorgt, dass nach der Ursachenbeseitigung es noch immer zu den Juckattacken mit den bekannten Folgen kommt.

Folgen die zu unerträglichen Schmerzen führen. Die Haut, unsere Schutzhülle, ist durch eine Neurodermitis oder Psoriasis gerötet, rissig, mit Pusteln übersät. Offene Hautareale lassen keinen Schutz mehr zu. Die durch das ständige Kratzen entstehenden tiefen Wunden können kaum mehr heilen und entzünden sich. Dieser Juck-Kratz-Kreislauf prägt im Wesentlichen die genannten Hautkrankheiten. Eine Verminderung des Juckreizes und der damit verbundenen Schlafstörungen, Schmerzen, tiefen Wunden und den psychischen Druck bedeuten eine deutliche Erleichterung der Krankheitslast.

Daher möchten wir als Selbsthilfegemeinschaft Haut e.V. darauf hinweisen, das der Juckreiz der vielen Hauterkrankungen gemein ist, und mit Schlafstörungen, Schmerzen einhergeht, mit Nichten als nicht schwerwiegende oder nicht schwere Symptome bezeichnet werden

kann. Sondern wie bereits aufgezeigt, steht besonders der Juckreiz und seine Folgen im Zentrum der chronischen Erkrankung Neurodermitis.

Verbreitung, sozialmedizinische und volkswirtschaftliche Bedeutung

Allein in Deutschland sind es mehr als 3. Millionen Menschen, die an einer Neurodermitis erkranken. Es ist davon auszugehen, dass die Dunkelziffer wesentlich höher liegt. Vielen Menschen die an einer Neurodermitis leiden, begreifen diese mit einer immensen Krankheitslast.

Dennoch ist das Wissen um diese Erkrankung in der allgemeinen Bevölkerung erschreckend gering. Oftmals bestehen falsche Ansichten dazu wie: dass Neurodermitis eine ansteckende Erkrankung sei oder dass sie durch mangelnde Pflege entstehe.

Neurodermitis kann für die Betroffenen weit mehr bedeuten als „nur“ eine Hauterkrankung. Die schmerzhaft veränderte Haut ist gereizt sowie entzündet und jede Bewegung kann qualvoll werden. Und somit nicht eine Erkrankung die in erster Linie lästig ist.

Der Versorgungsauftrag, die Qualitätssicherung sowie die Prävention scheitern bei Menschen, die an einer chronischen Erkrankung leiden. Menschen die an einer Neurodermitis erkrankt sind, erleben tagtäglich die fehlende Versorgung, die mangelnde Prävention und die Qualität in den Therapien und der Therapieführung.

Dieser Zustand einer Mangelversorgung sowie Fehlleitung der Mittel ist für chronisch Hauterkrankte in System immanent verankert.

Ob leicht, mittelschwer oder schwer betroffene, vielen Patienten wird bei der zurzeit unzureichenden Versorgung und den vorbehaltenen Therapien, dem Risiko einer deutlichen Verschlechterung des Gesundheitszustandes ausgesetzt. Denn die bis dato verfügbaren Therapieoptionen entsprechen häufig nicht der Chronizität der Erkrankung. Zudem ist besonders im ländlichen Raum die Anbindung an dermatologische Facharztpraxen oder Neurodermitis-Zentren schwierig, sodass besonders schwer Betroffene oftmals kaum in das tägliche Leben integrierbare wohnortnahe Versorgung erhalten.

Die tatsächlichen Auswirkungen von Juckreiz, Schmerzen und Schlafstörungen auf die individuelle berufliche und private Lebenswirklichkeit sowie der für die Allgemeinheit daraus entstehende volkswirtschaftliche Schaden lassen sich zurzeit erahnen. Dabei wird die gesellschaftliche Tragweite chronischer Erkrankungen weitreichend unterschätzt.

Gerade im beruflichen, existenziellen Umfeld hat die Neurodermitis große nachteilige Auswirkungen, begonnen bei Einschränkungen in der Berufswahl bis hin zu gravierenden Zahlen jährlicher Krankheitsfehltag.

Hinzu kommt, dass in der öffentlichen Wahrnehmung die Neurodermitis nicht als Erkrankung eingeschätzt wird, die Betroffenen werden stigmatisiert, ausgegrenzt. Denn die Neurodermitis ist sichtbar: zum Beispiel an der Kopfhaut, den Händen und Fingernägeln. Einige Menschen ekeln sich davor oder haben die unbegründete Angst, sich anstecken zu können.

Als Selbsthilfegemeinschaft sehen wir uns einer stetig wachsenden Zahl von Hilfesuchenden gegenübergestellt. Zunehmend wenden sich Patienten mit ihrem persönlichen Schicksal an uns, die sich im Dickicht des Gesundheitssystems wegen unzureichend umgesetzten Behandlungsleitlinien orientierungslos verloren sehen. Daher setzt sich die Selbsthilfegemeinschaft Haut e.V. als Patienten-Vertretung für eine leitliniengerechte Versorgung sowie eine erkennbare Verbesserung in der Versorgungssituation u.a. der an Neurodermitis Erkrankten bei den Entscheidungsträgern ein.

Zumal die Voraussetzungen für eine qualifizierte und leitliniengerechte Versorgung der Neurodermitis durch die Versorgungsforschung, sowie in Studien seitens des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen (BvDD) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) hinreichend definiert worden sind.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.15 Stellungnahme: Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V.

Datum	22.03.2018
Stellungnahme zu	Dupilumab / Dupixent ®
Stellungnahme von	Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Deutsche Allergie- und Asthmabund e.V. ist die größte und älteste (seit 1897) Patientenorganisation in Deutschland, die zu Krankheitsbildern wie Asthma, Allergien und Neurodermitis sowohl Betroffene bzw. deren Familienangehörige als auch unterschiedliche Fachgruppen aus dem medizinischen Bereich berät bzw. Informationsmaterial anbietet. Seit vielen Jahren engagieren wir uns bei ärztlichen Leitlinien, nationalen und internationalen Forschungsprojekten, Round Tables etc., um die Belange der Betroffenen zu adressieren.</p>	<p>Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen,</p>
<p>Seit Zulassung von Dupilumab für moderate bis schwere atopische Dermatitis im Erwachsenenalter hatte der DAAB die Möglichkeit, mit unterschiedlichen Betroffenen in den Dialog über das Medikament zu treten. Die Rückmeldungen über die Therapieerfolge mit Dupilumab sind enorm: sehr viele Neurodermitiker berichten von einer deutlichen Juckreizreduzierung bis hin zu einer vollkommenen Abwesenheit von Juckreiz, was sie sich vorher niemals hätten vorstellen können. Einhergehend mit dem verringerten Pruritus und einer deutlichen Hautbildverbesserung berichten die Patienten, dass sie endlich wieder einen erholsamen Schlaf erleben und dadurch deutlich mehr Energie für den Alltag bzw. das Berufsleben haben. Insgesamt berichten durchweg alle Patienten, mit denen der DAAB Kontakt hatte, von einem erheblichen Gewinn an Lebensqualität. Einige Patienten hoffen, dass sie mit Hilfe dieser</p>	<p>Auch die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dupilumab wie folgt bewertet:</p> <p>Zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p>

Stellungnehmer: Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapie wieder die Möglichkeit haben, ins Berufsleben zurückzukehren, weil sich ihr Hautzustand enorm verbessert hat.</p>	
<p>Ein Teil der mit Dupilumab therapierten Patienten berichtet auch über unerwünschte Nebenwirkungen, insbesondere über Konjunktivitis wird geklagt. Auch über andere Beschwerden wie Müdigkeit oder Gelenkschmerzen wird berichtet, wobei hier nicht zwingend ein kausaler Zusammenhang zu Dupilumab bestehen muss.</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Dupilumab zur Behandlung der mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, liegen aus der CHRONOS Studie Ergebnisse im Vergleich zu Placebo+TCS zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>Zusammenfassend zeigen sich anhand der vorgelegten Daten unter der Endpunktkategorie Morbidität für die Symptome Juckreiz und Schlafstörungen, die patientenberichtete Symptomatik, den Gesundheitszustand, der Verbesserung des EASI Scores um 75 % bzw. 90 % sowie der Verbesserung des SCORAD Scores um 75 % ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab+TCS gegenüber Placebo+TCS.</p> <p>Ebenso ergibt sich in der Endpunktkategorie der Lebensqualität beim Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab+ TCS gegenüber Placebo+TCS.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich Nachteile für die Behandlung mit Dupilumab hinsichtlich der Endpunkte Augenerkrankungen und Konjunktivits.</p> <p>Somit zeigen sich positive Effekte für Morbidität und Lebensqualität sowie ein nachteiliger Effekt hinsichtlich Nebenwirkungen. Diese negativen Effekte stellen die beträchtlichen positiven Effekte von Dupilumab jedoch nicht in Frage.</p>

Stellungnehmer: Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im relevanten Dupilumab-Arm werden die Patienten auch bei Läsionsfreiheit kontinuierlich weiterbehandelt. In beiden Armen konnte die topische Begleittherapie bei läsionsfreien sowie fast läsionsfreien Patienten abgesetzt werden. Im Vergleichsarm wurde bei 16 % der Patienten die topische Therapie abgesetzt, was das Gesamtergebnis nicht infrage stellt. Allerdings steht mit Dupilumab erstmalig eine systemische Therapieoption als Langzeitbehandlung für Patienten mit atopischer Dermatitis zur Verfügung. Die systemischen Therapien, welche für ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime gemäß bestimmter zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Verfügung stehen, sind im Gegensatz dazu für eine Langzeitbehandlung über 52 Wochen und länger nicht geeignet. Eine kontinuierliche Gabe der topischen Glukokortikoide wird weder klinisch (aufgrund von Nebenwirkungen) noch gemäß Zulassung empfohlen. Trotz beschriebener Einschränkungen in der CHRONOS Studie kann davon ausgegangen werden, dass die bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie in Form eines patientenindividuell optimierten Therapieregimes weitestgehend adäquat umgesetzt wurde.</p> <p>In der Gesamtschau werden die positiven Effekte von Dupilumab auf alle untersuchten Morbiditäts-Endpunkte und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich eingestuft.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 41, 2.5.1 Juckreiz	<p>Anmerkung:</p> <p>Aus Patientensicht ist der Endpunkt Juckreiz in die Endpunktkategorie schwere Symptome/Folgekomplikationen einzuordnen.</p> <p>Halvorsen et.al.(1) zeigen eindrucksvoll, dass die Prävalenz von Suizidgedanken bei Patienten mit schwerem Juckreiz signifikant erhöht ist (8,4% vs. 21,1%). Dies trifft gleichermaßen auf Patienten mit chronischem Schmerz zu (4,1% vs. 17,7%). Patienten mit atopischer Dermatitis leiden sowohl unter starkem Juckreiz als auch unter teilweise starken Schmerzen, weshalb das IQWiG Schmerz als relevanten Endpunkt eingestuft hat. Depression bzw. Suizidgedanken sind unserer Auffassung nach schwere Folgekomplikationen, hier durch den Juckreiz bedingt.</p> <p>Meyer et.al. (2) führen an, dass Juckreiz bei atopischer Dermatitis zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität führen kann. Verbunden mit der Tatsache, dass die gängigen H1-Rezeptor-Inhibitoren bei AD kaum Wirkung zeigen, da ein anderer, wesentlicher komplexerer neuroimmunologischer Mechanismus Pruritus auslöst, ist die juckreizlindernde Wirkung von Dupilumab für die Patienten von enormer Bedeutung, da mit Dupilumab ein Teilaspekt der Juckreizentstehung angegangen wird. Pruritus ist</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Der Endpunkt „Juckreiz“ wird als patientenrelevant angesehen.</p> <p><i>Juckreiz (Peak Pruritus NRS)</i></p> <p>Der Juckreiz wurde mittels der Peak Pruritus NRS Skala erfasst, wobei ein Wert von 0 kein Juckreiz und ein Wert von 10 den schlimmsten vorstellbaren Juckreiz entsprach.</p> <p>Es wird die Verbesserung um ≥ 4 Punkte bis Woche 52 betrachtet. Für den Endpunkt Juckreiz zeigte sich für die relevante Teilpopulation der CHRONOS Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Dupilumab-Arm zeigte sich bei 69,7 % der Patienten eine Verbesserung des Juckreizes im Kontrollarm hingegen kam es bei 36,9 % der Patienten zu einer Verbesserung (Relatives Risiko (RR) 1,89; 95 %-Konfidenzintervall (KI) [1,50; 2,39]; $p < 0,0001$). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zeigen ebenfalls einen statistisch signifikanten</p>

Stellungnehmer: Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>das Leitsymptom bei AD und ist daher ein schweres Symptom, das schwer therapierbar ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der Endpunkt Juckreiz wird in die Endpunktkategorie schwere Symptome/Folgekomplikationen zugeordnet.</p>	<p>Unterschied zugunsten von Dupilumab beim Erreichen einer Verbesserung des Juckreizes (RR: 1,64; 95 %-KI [1,27; 2,12]).</p>
Seite 41, f. 2.5.1 Schlaf störun gen	<p>Anmerkung: Aus Patientensicht ist der Endpunkt Schlaflosigkeit in die Endpunktkategorie schwere Symptome/Folgekomplikationen einzuordnen.</p> <p>Die durch Pruritus verursachte Schlaflosigkeit bei AD-Patienten wurde u.a. von Beikert et.al. (3) in Form von einer Lebensqualitätsbefragung ermittelt. Demnach konnte eine signifikant schlechtere Lebensqualität aufgrund von Schlaflosigkeit gezeigt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der Endpunkt Schlaflosigkeit wird in die Endpunktkategorie schwere Symptome/Folgekomplikationen zugeordnet.</p>	<p>Auch diese Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Der Endpunkt „Schlafstörungen“ wird als patientenrelevant angesehen.</p> <p><i>Schlafstörungen (SCORAD-VAS)</i></p> <p>Schlafstörungen werden patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst, auf welcher der Patient seine Schlafstörungen zum Zeitpunkt der Messung einschätzt. Für die mittlere Veränderung für den patientenrelevanten Endpunkt Schlafstörungen, zeigt sich ein statistisch signifikanter, positiver Effekt zugunsten von Dupilumab+TCS im Vergleich zu Placebo+TCS (-4,1 vs. -2,9 MD -1,2 [95 %-KI -1,6; -0,7]; p < 0,001).</p>

Stellungnehmer: Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Dabei handelt es sich um einen klinisch relevanten Effekt.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 59, 60 2.7.2.4 .3 Morbid ität	<p>Anmerkung:</p> <p>EASI wird nicht bei den zu berücksichtigenden Endpunkten eingeschlossen.</p> <p>Laut S2k-Leitlinie Neurodermitis (4) gehört der EASI zu den validierten Haut-Scores und sollte zur Bewertung des Schweregrades herangezogen werden. Selbst wenn – wie vom IQWiG vermutet – bei einer Reduktion des EASI-Wertes möglicherweise noch Symptomausprägungen an bestimmten Körperregionen vorliegen, die den Patienten besonders beeinträchtigen, kann dennoch aufgrund einer allgemeinen Reduzierung des Scores auf einen patientenrelevanten Behandlungserfolg geschlossen werden. Gleiches wurde in ähnlicher Weise mit dem PASI in der Psoriasis-Therapie vom G-BA anerkannt.</p> <p>Das IQWiG hat den POEM zur Bewertung eingeschlossen. Auch dieser wird mit einem Gesamtscore berechnet und berücksichtigt nicht die Lokalisation der Ekzeme.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>EASI und damit die Ergebnisse zu EASI 90, EASI 75 werden bei den zu berücksichtigenden Endpunkten eingeschlossen.</p>	<p>Der EASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von Relevanz. Der EASI dient in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Ermittlung des Schweregrades der atopischen Dermatitis. Die Symptome Erythem, Ödem / Papelbildung, Abschürfungen sowie Lichenifikation der Haut werden jeweils für die Körperregionen Kopf und Hals, Rumpf, Arme und Beine vom Arzt mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 3 (sehr schwer) bewertet. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Basierend auf der Bewertung der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtscore gebildet. Der EASI-Score kann zwischen 0 (keine Anzeichen von atopischer Dermatitis) und 72 liegen.</p> <p>[...]</p> <p>Ein EASI 75 – bzw. ein EASI 90 - Response wird als patientenrelevant gewertet.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 61, 62 2.7.2.4 .3 Morbid ität	<p>Anmerkung:</p> <p>SCORAD (SCORAD 90,75,50) wird nicht bei den zu berücksichtigenden Endpunkten eingeschlossen.</p> <p>Laut S2k-Leitlinie Neurodermitis (4) gehört der SCORAD zu den validierten Haut-Scores und sollte zur Bewertung des Schweregrades herangezogen werden. Im Unterschied zum EASI werden beim SCORAD noch Hauttrockenheit, Juckreiz und Schlafstörungen miteingefasst, sodass ein SCORAD 0 eigentlich nicht erreicht werden kann. Hinzu kommt, dass die vom IQWiG geforderte Lokalisation der Ekzeme keinen Rückschluss auf die Intensität der Beschwerden zulässt. Ein allgemeiner Score wie der SCORAD kann also sehr wohl die Krankheitsschwere darstellen. Wenn ein Patient vor Therapiebeginn einen SCORAD von 50 hat und damit per Definition schwer betroffen ist, aber nach Therapie einen SCORAD von 25 erreicht und als leicht betroffen eingestuft wird, ist das ein patientenrelevanter Endpunkt, der berücksichtigt werden sollte.</p>	<p><i>Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD)</i></p> <p>Der SCORAD stellt ein weiteres etabliertes Instrument zur Beurteilung des Schweregrads der atopischen Dermatitis dar. Er setzt sich aus drei Komponenten zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beurteilung des flächenhaften Ausmaßes der Hautveränderungen durch den Arzt. - Beurteilung der Intensität der Hautveränderungen für 6 Symptome (Erythem, Ödem / Pappelbildung, Nässen / Krustenbildung, Hautabschürfung, Lichenifikation sowie Trockenheit nicht befallener Haut) durch den Arzt - patientenberichtete Erhebung der Symptome Schlaflosigkeit und Juckreiz der letzten 3 Tage oder Nächte jeweils auf einer VAS von 0 (keine Symptome) bis 10 (schwerste Symptome) <p>Aus den drei Komponenten des SCORAD wird ein Gesamtscore errechnet. Der SCORAD kann Werte zwischen 0 und 103 annehmen.</p> <p>Die Operationalisierung des SCORAD erfolgte anhand der Anzahl der Patienten, die vom Studienbeginn zu Woche 52 jeweils eine Verbesserung des SCORAD-Scores um 90 % (SCORAD 90) und 75 % (SCORAD 75) erreichten. Im Gesamtscore sind die Symptome Schlaflosigkeit und Juckreiz enthalten. Für den Endpunkt Schlaflosigkeit können die Auswertungen der SCORAD-VAS Skala verwendet werden. Für den Endpunkt Juckreiz liegen keine separaten Auswertungen vor.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>SCORAD 75 und SCORAD 90</i></p> <p>Ein SCORAD 75 – bzw. ein SCORAD 90 - Response wird als patientenrelevant gewertet.</p>

Literaturverzeichnis

1. Halvorsen JA, Dalgard F, Thoresen M, Bjertness E, Lien L (2012) Itch and Pain in Adolescents are Associated with Suicidal Ideation: A Population-based Cross-sectional Study. Acta Derm Venereol 92: 543-546
2. Meyer NH, Gibbs B, Schmelz M, Homey B, Raap U (2018) Neurophysiologie des atopischen Pruritus. Hautarzt 69:204-209
3. Beikert FC, Langenbruch AK, Radtke MA, Kornek T, Purwins S, Augustin M (2014) Willingness to pay and quality of life in patients with atopic dermatitis. Arch Dermatol Res 306:279-286.
4. Werfel et.al (2014) Leitlinie Neurodermitis. AWMF-Registernummer 013-027.

5.16 Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	22. März 2018
Stellungnahme zu	Dupilumab / Dupixent®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei der atopischen Dermatitis handelt es sich um eine chronische Hauterkrankung. Dauerhafte Entzündungen sowie starker Juckreiz führen zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität.</p> <p>Für Patienten, die eine systemische Therapie benötigen, besteht trotz vorhandener Therapieoptionen weiterhin ein ungedeckter therapeutischer Bedarf. Mit Dupilumab (Dupixent®) steht nach mehreren Jahrzehnten nun ein neuer Wirkstoff zur Verfügung.</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bestätigt in seiner Dossierbewertung den Zusatznutzen von Dupilumab, stellt aber dessen Quantifizierbarkeit in Frage.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><u>Endpunkte EASI 75/90 und SCORAD 50/75/90 berücksichtigen</u></p> <p>Die Endpunkte EASI 75 und EASI 90 werden vom IQWiG nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Beim EASI würden die Symptome aus verschiedenen Körperregionen zusammengeführt, weswegen keine Aussage darüber getroffen werden könne, ob trotz einer allgemeinen Reduktion des EASI bei bestimmten, besonders betroffenen Körperregionen Beeinträchtigungen weiterhin vorhanden sind. Das Institut verlangt stattdessen den EASI 100 zur Abbildung einer vollständigen Remission der Erkrankung.</p>	<p>Der EASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von Relevanz. Der EASI dient in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Ermittlung des Schweregrades der atopischen Dermatitis. Die Symptome Erythem, Ödem / Papelbildung, Abschürfungen sowie Lichenifikation der Haut werden jeweils für die Körperregionen Kopf und Hals, Rumpf, Arme und Beine vom Arzt mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 3 (sehr schwer) bewertet. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG stellt hier fest, dass Patienten die Symptome an bestimmten sichtbaren Körperregionen als belastender empfinden als an anderen Lokalisationen. Dieses Empfinden ist jedoch patientenindividuell sehr unterschiedlich. Sichtbare Symptome stellen für den Patienten sicherlich eine hohe psychische Belastung dar. Es kann aber nicht per se davon ausgegangen werden, dass diese stärker empfunden wird als die Belastung, läsionale, zum Teil offene, juckende Hautstellen ständig bedeckt tragen zu müssen.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat zudem in der Indikation Psoriasis in der Vergangenheit sowohl PASI 100 (als Maß für die Remission) als auch PASI 75 und PASI 90 (als Maß für die Response) herangezogen.</p> <p>EASI 75 und EASI 90 sollten daher bei der Quantifizierung des Zusatznutzens als Maß für die Response berücksichtigt werden.</p> <p>Auch die Endpunkte SCORAD 50, SCORAD 75 und SCORAD 90 werden vom IQWiG nicht zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen, da alle Symptome in einem Gesamtscore zusammengeführt würden. Mit analoger Begründung wie beim EASI möchte das Institut nur den SCORAD 100 betrachten.</p> <p>Für die Hautveränderungen gilt nach Ansicht des BPI die bereits oben erwähnte Annahme, dass bestimmte Lokalisationen generell von Patienten als belastender empfunden werden als andere, für den SCORAD ebenso wenig wie für den EASI. Die Lokalisation des Juckreizes scheint zudem für das Ausmaß der</p>	<p>Körperregion geschätzt. Basierend auf der Bewertung der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtscore gebildet. Der EASI-Score kann zwischen 0 (keine Anzeichen von atopischer Dermatitis) und 72 liegen.</p> <p>[...]</p> <p>Ein EASI 75 – bzw. ein EASI 90 - Response wird als patientenrelevant gewertet.</p> <p><i>Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD)</i></p> <p>Der SCORAD stellt ein weiteres etabliertes Instrument zur Beurteilung des Schweregrads der atopischen Dermatitis dar. Er setzt sich aus drei Komponenten zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none">- Beurteilung des flächenhaften Ausmaßes der Hautveränderungen durch den Arzt.- Beurteilung der Intensität der Hautveränderungen für 6 Symptome (Erythem, Ödem / Pappelbildung, Nässen / Krustenbildung, Hautabschürfung, Lichenifikation sowie Trockenheit nicht befallener Haut) durch den Arzt- patientenberichtete Erhebung der Symptome Schlaflosigkeit und Juckreiz der letzten 3 Tage oder Nächte jeweils auf einer VAS von 0 (keine Symptome) bis 10 (schwerste Symptome) <p>Aus den drei Komponenten des SCORAD wird ein Gesamtscore errechnet. Der SCORAD kann Werte zwischen 0 und 103 annehmen.</p> <p>Die Operationalisierung des SCORAD erfolgte anhand der Anzahl der Patienten, die vom Studienbeginn zu Woche 52 jeweils eine Verbesserung des SCORAD-Scores um 90 % (SCORAD 90) und 75 %</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beeinträchtigung nicht relevant zu sein. Die patientenberichteten Komponenten des SCORAD sind also bezogen auf den Juckreiz vom Ort des Auftretens weitgehend unabhängig bzw. kann für diese bezogen auf die Schlafstörungen keine Lokalisation vorgenommen werden.</p> <p>SCORAD 50, SCORAD 75 und SCORAD 90 sollten daher zur Quantifizierung des Zusatznutzens als Maß für die Response berücksichtigt werden.</p>	<p>(SCORAD 75) erreichten. Im Gesamtscore sind die Symptome Schlaflosigkeit und Juckreiz enthalten. Für den Endpunkt Schlaflosigkeit können die Auswertungen der SCORAD-VAS Skala verwendet werden. Für den Endpunkt Juckreiz liegen keine separaten Auswertungen vor.</p> <p><i>SCORAD 75 und SCORAD 90</i></p> <p>Ein SCORAD 75 – bzw. ein SCORAD 90 - Response wird als patientenrelevant gewertet.</p>
<p><u>Responderanalyse für die patientenberichtete Symptomatik (Verbesserung des POEM um ≥ 4 Punkte) anerkennen</u></p> <p>Das IQWiG führt an, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) ausgewählten Responsekriterien für den POEM auf Basis der ausgewählten Publikation (hier wird vom IQWiG auf Spuls et al.; Literaturstelle 38 des IQWiG-Berichtes verwiesen) nicht anerkannt werden. Infolgedessen, wird für die Nutzenbewertung nicht die Responderanalyse von Patienten mit einer Verbesserung ≥ 4 Punkte herangezogen, sondern die mittlere Veränderung des POEM zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn.</p> <p>Aus Sicht des BPI liegen für den POEM validierte Responskriterien vor. Wie der pU auch in seinen Dossier ausführt, wurde in zwei Untersuchungen als MID für den POEM eine Veränderung von 3,4 Punkten ermittelt (s. Modul 4 des Dossiers, Seite 104). Die vom pU präsentierte Responderanalyse</p>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mit einer Verbesserung um mehr als 4 Punkte stellt somit sogar ein strengeres Kriterium dar und sollte zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen werden.	
<p><u>Endpunkt Juckreiz als schwerwiegend anerkennen</u></p> <p>Abweichend vom pU kategorisiert das IQWiG den Symptomendpunkt „Juckreiz“ als nicht schwerwiegend.</p> <p>Juckreiz ist das Leitsymptom der atopischen Dermatitis und bestimmt wesentlich die Lebensqualität von Patienten mit dieser Erkrankung. Er wird von vielen Patienten als sehr belastend beschrieben und hat direkte Auswirkungen auf viele Lebensbereiche.</p> <p>In Ermangelung vollständig validierter Juckreiz-Skalen hat der pU den Peak Pruritus NRS entwickelt, dessen Gütekriterien der pU im Dossier dargestellt hat.</p> <p>Die in der CHRONOS-Studie eingeschlossenen Patienten waren auf Basis des Peak Pruritus NRS zu Studienbeginn in erheblichem Maße von Juckreiz betroffen.</p> <p>Aufgrund der schwerwiegenden Auswirkungen des Juckreizes auf die Lebensqualität der Patienten sollte der Symptomendpunkt Juckreiz als schwerwiegend eingestuft werden. Dies wird unterstrichen durch die starke Beeinträchtigung der Patienten bei Einschluss in die Studie. Auf Basis der Schwere der Symptomatik ist aus Sicht des BPI eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf Basis dieses Endpunktes möglich</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Der Endpunkt Juckreiz wird als patientenrelevant angesehen.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Endpunkt Schlafstörungen als schwerwiegend anerkennen</u></p> <p>Abweichend vom pU kategorisiert das IQWiG auch den Symptomendpunkt „Schlaflosigkeit“ als nicht schwerwiegend.</p> <p>Analog zum Symptomendpunkt „Juckreiz“ zeigen die bei den Patienten anhand einer visuellen Analogskala (VAS) des SCORAD erhobenen Ausgangswerte zu Beginn der CHRONOS-Studie im Mittel eine deutliche Belastung und ermöglichen damit aus Sicht des BPI die Einschätzung der Schweregradkategorie.</p> <p>Durch den Juckreiz bedingte Schlafstörungen sind zudem eines der zentralen Symptome der atopischen Dermatitis. Andauernde Schlafstörungen verursachen Folgewirkungen auch in anderen körperlichen Bereichen.</p> <p>Da auch durch Schlafstörungen die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigt ist und die Ausgangswerte der VAS Schlafstörungen des SCORAD auf diese erhebliche Beeinträchtigung der Patienten auch hinweisen, sollte der Symptomendpunkt Schlafstörungen als schwerwiegend eingestuft werden. Auf Basis der Schwere der Symptomatik ist aus Sicht des BPI eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf Basis dieses Endpunktes möglich.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Der Endpunkt Schlafstörungen wird als patientenrelevant angesehen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.17 Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	22. März 2018
Stellungnahme zu	Dupilumab (atopische Dermatitis), Nr. 601, A17-63, Version 1.0, Stand: 27.02.2018
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Die atopische Dermatitis (AD), auch atopisches Ekzem und Neurodermitis genannt, ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen.</p> <p>Es handelt sich um eine nicht heilbare, chronisch rezidivierende, eosinophile Inflammation der Haut mit typischem altersabhängigen Ausbreitungsmuster und Morphologie, die meistens mit starkem Juckreiz einhergeht (1).</p> <p>Bei Kindern ist sie die häufigste chronische Erkrankung. Sie tritt am häufigsten innerhalb der ersten zwei Lebensjahre auf, kann sich aber in jedem Alter manifestieren.</p> <p>Die Lebenszeitprävalenz von Neurodermitis bei Erwachsenen beträgt 3,5 % (2), die Ein-Jahres-Prävalenz 2–3 % (3). Etwa 2–4 % der Erwachsenen nehmen Gesundheitsleistungen aufgrund der Neurodermitis in Anspruch (3).</p> <p>Zur Klassifikation werden Instrumente wie SCORAD(SCORing Atopic Dermatitis)-Score, EASI (Eczema Area and Severity Index), Peak Pruritus NRS (Numerical Rating Scale) und IGA (Investigator's Global Assessment) verwendet.</p> <p>Die Therapie der AD hängt vom jeweiligen Schweregrad ab und kann z. B. nach dem Stufenschema der European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD)/European Academy of Dermatology and Venerology (EADV) Eczema Task Force erfolgen (4).</p> <p>Auf einer Basisstufe mit Patientenschulung, Meidung von Allergenen</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und auslösenden Noxen und Pflege mittels Emollienzen baut bei leichtem Ekzem (Stufe 1, SCORAD < 25) eine reaktive Therapie mit topischen Glukokortikoiden (TCS) oder topischen Calcineurininhibitoren (TCI) sowie Antiseptika auf.</p> <p>Bei mittlerem Schweregrad (Stufe 2, SCORAD 25–50) wird zusätzlich eine proaktive Therapie (z. B. zweimal wöchentlich) mit topischem Tacrolimus oder TCS der Klasse II oder III empfohlen (aus der AWMF-S2k-Leitlinie: „Im Anschluss an die Akuttherapie kann eine proaktive mehrmonatige (in der Regel zunächst dreimonatige) intermittierende Nachbehandlung ein- bis zweimal pro Woche an zuvor erkrankten Arealen empfohlen werden.“ (3)), außerdem Okklusionsverbände, Phototherapie, psychosomatische Therapie, Klimatherapie.</p> <p>Bei schweren Ausprägungen (Stufe 3, SCORAD > 50) wird zusätzlich die Hospitalisierung mit systemischer Immunsuppression empfohlen, z. B. orale Glukokortikoide (CS), Ciclosporin A, Methotrexat, Azathioprin, Mycophenolatmofetil, Alitretinoin (3;4). Dupilumab ist eine neue Therapieoption für Patienten dieser Ausprägungsstufe.</p> <p>Dupilumab ist ein rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG4-Antikörper, der die Signalwege von Interleukin-4 und Interleukin-13 hemmt. Den IL-4-Signalweg hemmt Dupilumab über den Typ-I-Rezeptor (IL-4Rα/γc) und sowohl den IL-4-, als auch den IL-13-Signalweg über den Typ-II-Rezeptor (IL-4Rα/IL-13Rα). IL-4 und IL-13 sind wichtige Typ-2-Zytokine (einschließlich Th2) bei der AD (5).</p> <p>Dupilumab wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer AD bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen (5).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 3, 11</p>	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der G-BA hat folgende ZVT festgelegt:</p> <table border="1" data-bbox="295 608 1173 986"> <thead> <tr> <th data-bbox="295 608 602 651">Indikation</th> <th data-bbox="602 608 1173 651">ZVT^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="295 651 602 986"> <p>Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt.</p> </td> <td data-bbox="602 651 1173 986"> <p>Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - topische Glukokortikoide der Klassen 2–4 - Tacrolimus (topisch) - UV-Therapie (UVA^b/NB-UVB) - systemische Glukokortikoide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie) - Ciclosporin </td> </tr> </tbody> </table> <p>a: dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) b: UVA1 ist hiervon nicht umfasst, da ausgeschlossen NB-UVB: Schmalband-Ultraviolett B-Licht (311 nm); pU: pharmazeutischer Unternehmer; UVA: Ultraviolett A-Licht</p> <p>Nach den genannten Leitlinien ist eine systemische Therapie erst bei schweren, persistierenden Formen der AD indiziert (Stufe 3). Insofern ist die Festlegung der ZVT durch den G-BA nicht ganz nachvollziehbar.</p> <p>Eine systemische Therapie kommt infrage, wenn die – auch vom G-BA genannten – topischen Mittel + ggfs. eine UV-Therapie (nach patientenindividuell optimierter Anwendung) erfolglos geblieben</p>	Indikation	ZVT ^a	<p>Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt.</p>	<p>Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - topische Glukokortikoide der Klassen 2–4 - Tacrolimus (topisch) - UV-Therapie (UVA^b/NB-UVB) - systemische Glukokortikoide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie) - Ciclosporin 	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V).</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen.</p> <p>Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p> <p>Zusammenfassend wird für die Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis als zweckmäßige Vergleichstherapie für Dupilumab ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime unter Berücksichtigung aller weiteren zugelassenen Therapieoptionen (topische Glukokortikoide Klasse 2-4, Tacrolimus, systemische Glukokortikoide - nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie - und Ciclosporin) sowie erstattungsfähigen nicht-medikamentösen Behandlungen (UVA-Therapie und NB-UVB) bestimmt.</p>
Indikation	ZVT ^a					
<p>Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt.</p>	<p>Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - topische Glukokortikoide der Klassen 2–4 - Tacrolimus (topisch) - UV-Therapie (UVA^b/NB-UVB) - systemische Glukokortikoide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie) - Ciclosporin 					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sind. Deshalb müssten systemische CS oder Ciclosporin die ZVT darstellen – nach patientenindividuell optimierter Anwendung topischer Mittel.</p> <p>Hinzu kommt, dass sich genauere Angaben, ab wann eine systemische Therapie mit Dupilumab bei der AD in Betracht kommen soll, nicht in der Fachinformation finden lassen. Deshalb müssten systemische CS oder Calcineurininhibitoren (CI) nach einer patientenindividuell optimierten Anwendung topischer Mittel aus Sicht der AkdÄ die adäquate ZVT darstellen.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 4–6, S. 12–29</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>In die Nutzenbewertung wurde durch das IQWiG die Studie CHRONOS eingeschlossen.</p> <p>Es handelt sich dabei um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, dreiarmlige Parallelgruppenstudie der Phase III zum Vergleich von Dupilumab (in zwei verschiedenen Dosierungen) + TCS mit Placebo + TCS (6).</p> <p>Die Behandlungsdauer betrug 52 Wochen. Neben der randomisierten Behandlung waren abhängig vom Krankheitsverlauf umfangreiche Anpassungen der Begleitbehandlung vorgesehen. Es wurden erwachsene Patienten mit seit mindestens drei Jahren bestehender, mittelschwerer bis schwerer AD eingeschlossen.</p> <p>Insgesamt wurden 740 Patienten einer Behandlung mit Dupilumab 300 mg 1 x pro Woche (n = 319), Dupilumab 300 mg 1 x alle 2 Wochen (n = 106) oder Placebo 1 x pro Woche subkutan (n = 315) zugewiesen. Eine Dosierung von 300 mg 1 x pro Woche ist in</p>	<p>Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte CHRONOS Studie.</p> <p>Im Dossier zieht der pharmazeutische Unternehmer außerdem die Studie CAFE für den Nachweis des Zusatznutzens heran. Die CAFE Studie stellt eine randomisierte, doppelblinde Phase-3-Studie dar, in welcher Dupilumab mit Placebo verglichen wird. Eine standardisierte Hintergrundtherapie steht für alle Patienten zur Verfügung. Die Behandlungsdauer von 16 Wochen ist jedoch nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab als Langzeitbehandlung bei der chronisch verlaufenden sowie saisonal fluktuierenden atopischen Dermatitis zu machen.</p> <p>Die vorgelegte Studie CHRONOS (n=740) ist eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-3-Studie in welcher Dupilumab in Kombination mit topischen Glukokortikoiden (TCS) gegenüber Placebo in Kombination mit TCS verglichen wird. In der Studie werden zwei verschiedene Dupilumab Dosierungen (300 mg Dupilumab 1-mal pro Woche (n= 319) oder 300 mg Dupilumab 1-mal alle zwei Wochen (n=106)) gegenüber Placebo+</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 54</p>	<p>Deutschland nicht zugelassen, deshalb wurde dieser Therapiearm nicht in die Bewertung eingeschlossen.</p> <p>Einschränkend war der von den Leitlinien empfohlene proaktive Therapieansatz nicht vorgesehen.</p> <p>Zudem wurde zu Studienbeginn nicht patientenindividuell entschieden, welche Therapie für die Patienten im Einzelfall optimal gewesen wäre. Vielmehr erhielten alle Patienten des Vergleichsarms – trotz vorherigem unzureichendem Ansprechen auf topische (und/oder systemische) Therapien – zu Studienbeginn zunächst eine einheitlich vorgegebene Therapie mit mittelstarken topischen Therapien.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat zusätzlich Daten der Studie CAFE (7) eingereicht. Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, dreiarmige Studie der Phase III zum Vergleich von Dupilumab (in zwei verschiedenen Dosierungen) mit Placebo. Alle Patienten erhielten zudem eine standardisierte Hintergrundtherapie mit – je nach Hautregion – mittelstark oder schwach wirksamen TCS, die angepasst bzw. eskaliert werden konnte. Eingeschlossen wurden ausschließlich Patienten mit schwerer AD, für die aus verschiedenen Gründen eine Therapie mit Ciclosporin nicht geeignet oder erfolglos war. Damit umfasst die Studienpopulation der Studie CAFE einen Teil der Zulassungspopulation von Dupilumab.</p> <p>Die CAFE-Studie wurde vom IQWiG wegen einer zu kurzen Behandlungsdauer von nur 16 Wochen nicht berücksichtigt. Jedoch kommentiert das IQWiG in seiner Dossierbewertung in Abschnitt 2.7.2.2.2 „Subgruppen/Effektmodifikation“: „[...] Der pU legt keine</p>	<p>TCS (n=315) verglichen.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Auswertungen zum finalen Datenschnitt vom Dezember 2016 herangezogen, da zu diesem Zeitpunkt alle randomisierten Patienten Woche 52 erreicht hatten.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Subgruppenergebnisse für den 2. Datenschnitt basierend auf der für die vorliegende Nutzenbewertung als adäquat eingeschätzten Auswertestrategie vor. Gemäß Einschätzung des pU und den zitierten Aussagen der EMA liefern beide Datenschnitte konsistente Ergebnisse, was sich auch in den vorliegenden Ergebnissen widerspiegelt. Da zudem die vom pU vorgelegten Subgruppenergebnisse des 1. Datenschnitts zu den relevanten Effektmodifikatoren die Signifikanzschwelle von 0,05 wesentlich überschreiten, ist davon auszugehen, dass sich für die entsprechenden Subgruppenergebnisse des 2. Datenschnitts ebenfalls keine signifikanten Effektmodifikationen ergeben. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden daher näherungsweise die Subgruppenergebnisse des 1. Datenschnitts herangezogen.“</p> <p>Es ist unverständlich, warum das IQWiG für die Bewertung der Subgruppenanalysen näherungsweise die Ergebnisse des ersten Datenschnitts zulässt, obwohl dieser Datensatz teilweise auf Patienten mit einer verkürzten Beobachtungsdauer von 16 Wochen beruht, gleichzeitig aber die Kurzeitergebnisse der CAFE-Studie und der CHRONOS-Studie für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Es erscheint grundsätzlich sinnvoller, die Kurzeitergebnisse nach 16 Wochen beider Studien zumindest als Sensitivitätsanalysen in die vorliegende Nutzenbewertung miteinzuschließen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 22	<p><u>Kritik an den Studien</u></p> <p>Es ist unklar, ob das in CHRONOS eingeschlossene Kollektiv einem Kollektiv entspricht, bei dem nach Leitlinien eine systemische Therapie definitiv nötig ist (Stufe 3) oder entsprechend der Zulassung für Dupilumab „eine systemische Therapie in Betracht kommt“.</p> <p>Das IQWiG weist auf diesen Punkt auch, aber nur kurz hin: „Hinzu kommt, dass alle Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms – trotz vorigem unzureichendem Ansprechen auf topische (und/oder systemische Therapien) – zu Studienbeginn zudem zunächst eine einheitlich vorgegebene Therapie mit mittelstarken topischen Therapien ohne Berücksichtigung der Vortherapie erhielten. Eine patientenindividuelle Entscheidung, welche Therapie für die Patientinnen und Patienten im Einzelfall zu Studieneintritt optimal gewesen wäre, war in der Studie nicht vorgesehen. Es ist vorstellbar, dass für einige Patientinnen und Patienten eine Therapie mit sehr stark wirksamen topischen oder mit systemischen Therapien zu Studienbeginn die individuell optimierte Therapie dargestellt hätte.“ Hinzu kommt, dass vor Beginn alle TCS und TCI (für ≥ 7 Tage) abgesetzt sein mussten.</p> <p>Betrachtet man die während der CHRONOS-Studie tatsächlich eingesetzte (lt. Protokoll ja individuell angepasste) Therapie, fällt auf, dass in der Placebo-Kontrollgruppe über die zwölf Monate nur etwa 17 % systemische CS, 5 % systemische CI und etwa 5 % andere/selektive Immunsuppressiva systemisch erhalten haben bzw. benötigten. Das ist zwar mehr als im Dupilumab-Arm (D-Arm) (etwa 15 %, 1 %, 2 % resp.), zeigt aber auch, dass die meisten</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die vorgelegte Studie CHRONOS (n=740) ist eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-3-Studie in welcher Dupilumab in Kombination mit topischen Glukokortikoiden (TCS) gegenüber Placebo in Kombination mit TCS verglichen wird. In der Studie werden zwei verschiedene Dupilumab Dosierungen (300 mg Dupilumab 1-mal pro Woche (n= 319) oder 300 mg Dupilumab 1-mal alle zwei Wochen (n=106)) gegenüber Placebo+ TCS (n=315) verglichen.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens werden ausschließlich jene Patienten herangezogen, welche die in Deutschland zugelassene Dosierung von Dupilumab (1-mal alle 2 Wochen) während der Studie verabreicht bekommen haben.</p> <p>In diese Studie wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis eingeschlossen. Der Schweregrad der atopischen Dermatitis war in der Studie definiert über einen Investigator's Global Assessment (IGA) ≥ 3, Läsionen ≥ 10 % der Körperoberfläche, Eczema Area and Severity Index (EASI) ≥ 16 sowie einen Peak Pruritus NRS ≥ 3. Es wurden Patienten in die Studie eingeschlossen die in den letzten 6 Monaten vor Studieneinschluss auf topische und/oder systemische Therapien versagt haben.</p> <p>Zu Beginn der Studie erhielten alle Patienten nach einer Auswaschphase eine standardisierte Hintergrundtherapie mit mittelstark wirksamen TCS. Im Verlauf der Studie waren abhängig</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 22	<p>Patienten der Kontrollgruppe mit einer Intensivierung der topischen Therapie (73 % TCS III, 22 % TCS IV, 11 % TCI) bei der individuellen Therapieoptimierung auskamen.</p> <p>Auch darauf weist das IQWiG in ähnlicher Weise hin: „Legt man die Kriterien des pU zugrunde, ist die Relevanz der Studie CHRONOS infrage gestellt. So wurden in die Studie Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss auf topische (und/oder systemische) Therapien nicht angesprochen haben. Entsprechend der Definition des pU ist für diese Patientinnen und Patienten somit der Einsatz topischer Therapien nicht bzw. nicht mehr ratsam, weshalb systemische Therapien in Betracht kommen.“ Diese systemischen Therapien wurden aber dann im Kontrollarm nur bei einem Bruchteil der Patienten eingesetzt (s. o).</p>	<p>vom Krankheitsverlauf weitere Anpassungen der Begleitbehandlung vorgesehen. Stellen mit empfindlicher Haut wurden mit schwach wirksamen TCS oder topischen Calcineurininhibitoren (TCI) behandelt und konnten patientenindividuell angepasst werden. Die Therapie mit mittelstark wirksamen TCS wurde bei läsionsfreiem oder beinahe läsionsfreiem Hautbild auf schwach wirksame TCS reduziert und danach abgesetzt. Bei erneutem Auftreten der Läsionen wurde die Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS reinitiiert. Falls die Läsionen unter mittelstarkwirksamen TCS fortbestanden oder sich verschlechterten war eine Therapieeskalation möglich. Als Rescue–Therapie waren stark oder sehr stark wirksame TCS, systemische Glukokortikoide, systemische nicht steroidale Immunsuppressiva und Phototherapie möglich.</p> <p>Eine Rescue-Therapie, welche in den ersten zwei Wochen nach Studienbeginn eingesetzt wurden, führte zum Abbruch der Studie für die Patienten. Erfolgte die Rescue-Therapie mit systemischen Therapieoptionen oder Phototherapie nach Woche 2 der Studie so konnte die Behandlung nach einer Auswaschphase weitergeführt werden.</p> <p>Die als Begleittherapie eingesetzten topischen Glukokortikoide wurden demnach zulassungskonform bei allen Patienten abgesetzt, wenn sie läsionsfrei oder fast läsionsfrei waren (16 % der Patienten im Vergleichsarm). Die Patienten im relevanten Dupilumab Studienarm wurden, entsprechend der Zulassung, kontinuierlich über den gesamten Studienzeitraum mit Dupilumab behandelt. In der CHRONOS Studie standen systemische Therapieoptionen (u.a. Ciclosporin und systemische Glukokortikoide) als Rescue-Therapie</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>für die Behandlung eines Schubes zur Verfügung. Während im Interventionsarm alle Patienten mit der systemischen Therapie Dupilumab behandelt wurden, erhielten im Vergleichsarm 26 % eine systemische Therapie im Rahmen einer Rescue-Therapie.</p> <p>Die ko-primären Endpunkte der Studie bildeten der EASI 75 sowie der IGA. Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Auswertungen zum finalen Datenschnitt vom Dezember 2016 herangezogen, da zu diesem Zeitpunkt alle randomisierten Patienten Woche 52 erreicht hatten.</p> <p>Bei den für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkten (Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), Patientenberichtete Symptomatik (POEM), Lebensqualität (DLQI), Schlafstörungen (SCORAD-VAS)) zeigte sich ein relevanter, zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlicher Anteil fehlender Werte von etwa 7 % im Dupilumab-Arm und 16 % im Kontrollarm. Beim Endpunkt Juckreiz (Peak Pruritus NRS) liegt ein Anteil fehlender Werte von insgesamt über 30 % vor. Der pharmazeutische Unternehmer zieht in seinem Dossier keine Auswertungsstrategien heran in welcher die beobachteten Werte nach einer Rescue-Behandlung herangezogen werden und fehlende Werte ersetzt werden. Für stetige Endpunkte wird daher für die Nutzenbewertung von Dupilumab die in der CHRONOS Studie prädefinierte Sensitivitätsanalyse herangezogen, dabei werden fehlende Werte mittels multipler Imputation ersetzt. Für Endpunkte (dichotome Zielgrößen) mit fehlenden Analysen führte das IQWiG eigene</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Berechnungen durch. Dabei wurden fehlende Werte in beiden Behandlungsarmen gemäß dem Ereignisanteil in der Kontrollgruppe ersetzt.</p> <p>[...]</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Dupilumab zur Behandlung der mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, liegen aus der CHRONOS Studie Ergebnisse im Vergleich zu Placebo+TCS zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>Zusammenfassend zeigen sich anhand der vorgelegten Daten unter der Endpunktkategorie Morbidität für die Symptome Juckreiz und Schlafstörungen, die patientenberichtete Symptomatik, den Gesundheitszustand, der Verbesserung des EASI Scores um 75 % bzw. 90 % sowie der Verbesserung des SCORAD Scores um 75 % ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab+TCS gegenüber Placebo+TCS.</p> <p>Ebenso ergibt sich in der Endpunktkategorie der Lebensqualität beim Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab+ TCS gegenüber Placebo+TCS.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich Nachteile für die Behandlung mit Dupilumab hinsichtlich der Endpunkte Augenerkrankungen und Konjunktivits.</p> <p>Somit zeigen sich positive Effekte für Morbidität und Lebensqualität sowie ein nachteiliger Effekt hinsichtlich Nebenwirkungen. Diese</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>negativen Effekte stellen die beträchtlichen positiven Effekte von Dupilumab jedoch nicht in Frage.</p> <p>Im relevanten Dupilumab-Arm werden die Patienten auch bei Läsionsfreiheit kontinuierlich weiterbehandelt. In beiden Armen konnte die topische Begleittherapie bei läsionsfreien sowie fast läsionsfreien Patienten abgesetzt werden. Im Vergleichsarm wurde bei 16 % der Patienten die topische Therapie abgesetzt, was das Gesamtergebnis nicht infrage stellt. Allerdings steht mit Dupilumab erstmalig eine systemische Therapieoption als Langzeitbehandlung für Patienten mit atopischer Dermatitis zur Verfügung. Die systemischen Therapien, welche für ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime gemäß bestimmter zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Verfügung stehen, sind im Gegensatz dazu für eine Langzeitbehandlung über 52 Wochen und länger nicht geeignet. Eine kontinuierliche Gabe der topischen Glukokortikoide wird weder klinisch (aufgrund von Nebenwirkungen) noch gemäß Zulassung empfohlen. Trotz beschriebener Einschränkungen in der CHRONOS Studie kann davon ausgegangen werden, dass die bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie in Form eines patientenindividuell optimierten Therapieregimes weitestgehend adäquat umgesetzt wurde.</p> <p>In der Gesamtschau werden die positiven Effekte von Dupilumab auf alle untersuchten Morbiditäts-Endpunkte und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich eingestuft.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 7–8, S. 29–40	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Die AkdÄ stimmt den eingeschlossenen Endpunkten zu. Jeweils im Folgenden dargestellt: D-Arm vs. Kontroll-Arm</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität: jeweils 0 % • Morbidität: <ol style="list-style-type: none"> 1. Juckreiz – Peak Pruritus NRS Verbesserung um ≥ 4 Punkte: 69,7 % vs. 36,9 %; relatives Risiko (RR) 1,89 (95 % Konfidenzintervall (CI) 1,50–2,39), $p < 0,001$ 2. patientenberichtete Symptomatik (POEM): –13,8 vs. –6,7; Mittelwertdifferenz (MD) –7,0 (95 % CI –8,51 bis –5,57), $p < 0,001$; Hedges' g –1,05 (95 % CI –1,28 bis –0,81) 3. Schlafstörungen – SCORAD-VAS: –4,1 vs. –2,9; MD –1,2 (95 % CI –1,6 bis –0,7), $p < 0,001$; Hedges' g –0,61 (95 % CI –0,84 bis –0,38) • gesundheitsbezogene Lebensqualität (LQ): <p>DLQI (0 oder 1): 45,5 % vs. 17,8 %; RR 2,55 (95 % CI 1,82–3,58), $p < 0,001$</p> • Gesundheitszustand: <p>EQ-5D-VASc: 21,4 vs. 15,2; MD 6,2 (95 % CI 2,46–9,85), $p < 0,001$; Hedges' g 0,37 (95 % CI 0,15–0,59)</p> • Sicherheit: 	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>In den beiden relevanten Studienarmen traten bis zu Woche 52 keine Todesfälle auf.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von Juckreiz (Peak Pruritus NRS), EASI, SCORAD, Schlafstörungen (SCORAD–VAS), patientenberichteter Symptomatik (POEM) und Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) dargestellt.</p> <p><i>Juckreiz (Peak Pruritus NRS)</i></p> <p>Der Juckreiz wurde mittels der Peak Pruritus NRS Skala erfasst, wobei ein Wert von 0 kein Juckreiz und ein Wert von 10 den schlimmsten vorstellbaren Juckreiz entsprach.</p> <p>Es wird die Verbesserung um ≥ 4 Punkte bis Woche 52 betrachtet. Für den Endpunkt Juckreiz zeigte sich für die relevante Teilpopulation der CHRONOS Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Dupilumab-Arm zeigte sich bei 69,7 % der Patienten eine Verbesserung des Juckreizes im Kontrollarm hingegen kam es bei 36,9 % der Patienten zu einer Verbesserung (Relatives Risiko (RR) 1,89; 95 %-Konfidenzintervall (KI) [1,50; 2,39]; $p < 0,0001$). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zeigen ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Dupilumab beim Erreichen einer</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier-	<ol style="list-style-type: none"> 1. unerwünschte Ereignisse (UE): 91,8 % vs. 88,3 % 2. schwerwiegende UE (SUE): 3,6 % vs. 6,3 %; RR 0,57 (95 % CI 0,20–1,64), p = 0,302 3. spezifische UE: Konjunktivitis 24,5 % vs. 11,1 %; RR 2,21 (95 % CI 1,40–3,47), p < 0,001 4. Therapieabbruch aufgrund von UE: 2,7 % vs. 8,3 %; RR 0,33 (95 % CI 0,10–1,07), p = 0,049 5. Todesfälle: k. A. 6. weitere relevante UE: Lokalreaktionen an Injektionsstelle: 26,4 % vs. 16,8 %; RR 1,57 (95 % CI (1,05–2,33), p = 0,033 <p>Somit bestanden in der CHRONOS-Studie Vorteile im D-Arm für die Kriterien Morbidität, LQ und Gesundheitszustand, aber mehr spezifische/relevante UE und mehr Therapieabbrüche aufgrund von UE.</p> <p>Das IQWiG betrachtet als Gruppierungsvariablen für Subgruppen das Geschlecht, verschiedene Alterskategorien, Region und Krankheitsschwere. Das IQWiG betrachtet nicht die vom pU zusätzlich betrachtete Teilpopulation der Patienten mit schwerer AD, für die eine systemische Behandlung mit Ciclosporin nicht geeignet ist (CAFE-like Subgruppe). Die Begründung hierfür findet sich im Abschnitt 2.3.1 „Studie CHRONOS – Teilpopulation mit hohem ungedecktem therapeutischen Bedarf (CAFE-like)“: „Entgegen dem Vorgehen des pU werden nur die Ergebnisse der</p>	<p>Verbesserung des Juckreizes (RR: 1,64; 95 %-KI [1,27; 2,12]).</p> <p><i>Eczema Area and Severity Index (EASI 75 und EASI 90 Response)</i></p> <p>Der EASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von Relevanz. Der EASI dient in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Ermittlung des Schweregrades der atopischen Dermatitis. Die Symptome Erythem, Ödem / Papelbildung, Abschürfungen sowie Lichenifikation der Haut werden jeweils für die Körperregionen Kopf und Hals, Rumpf, Arme und Beine vom Arzt mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 3 (sehr schwer) bewertet. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Basierend auf der Bewertung der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtscore gebildet. Der EASI-Score kann zwischen 0 (keine Anzeichen von atopischer Dermatitis) und 72 liegen.</p> <p>Die Operationalisierung des EASI erfolgte anhand der Anzahl der Patienten, die vom Studienbeginn zu Woche 52 jeweils eine Verbesserung des EASI-Scores um 90 % (EASI 90) und 75 % (EASI 75) erreichten.</p> <p>Ein EASI 75 – bzw. ein EASI 90 - Response wird als patientenrelevant gewertet. Es zeigen sich für beide Response-Schwellenwerte (EASI 75 und EASI 90) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab (EASI 75: RR 1,52; 95 %-KI</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bewertung, S. 14	<p>Gesamtpopulation der Studie CHRONOS betrachtet. Die vom pU definierte Patientenpopulation ist von der Zielpopulation für Dupilumab umfasst. Eine separate zweckmäßige Vergleichstherapie liegt für diese Teilpopulation nicht vor. Zudem zeigt sich in keiner der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „high unmet medical need.“ Diese Begründung ist nicht nachvollziehbar. Für eine interessierende Subgruppe oder Teilpopulation muss nicht zwingend eine separate Vergleichstherapie vorliegen. Dies ist für die anderen vom IQWiG untersuchten Subgruppen ebenfalls nicht der Fall. Daher sollte die CAFE-like-Teilpopulation entsprechend einer normalen Subgruppenanalyse berücksichtigt werden.</p>	<p>[1,28; 1,81]; $p < 0,001$; EASI 90: RR 2,03; 95 %-KI [1,56; 2,63]; $p < 0,001$).</p> <p>Unter der Therapie mit Dupilumab erreichten zu Woche 52 73 % der Patienten einen EASI 75-Response, wobei unter der Behandlung mit Placebo+TCS hingegen nur 47,9 % der Patienten einen EASI 75 erzielten. Einen EASI 90 erreichten zu Woche 52 56,6 % der Patienten im relevanten Dupilumab Arm und 27,9 % der Patienten im Placebo+TCS Arm. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zeigen ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied für beide Operationalisierungen.</p> <p><i>Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD)</i></p> <p>Der SCORAD stellt ein weiteres etabliertes Instrument zur Beurteilung des Schweregrads der atopischen Dermatitis dar. Er setzt sich aus drei Komponenten zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beurteilung des flächenhaften Ausmaßes der Hautveränderungen durch den Arzt. - Beurteilung der Intensität der Hautveränderungen für 6 Symptome (Erythem, Ödem / Pappelbildung, Nässen / Krustenbildung, Hautabschürfung, Lichenifikation sowie Trockenheit nicht befallener Haut) durch den Arzt - patientenberichtete Erhebung der Symptome Schlaflosigkeit und Juckreiz der letzten 3 Tage oder Nächte jeweils auf einer VAS von 0 (keine Symptome) bis 10 (schwerste Symptome) <p>Aus den drei Komponenten des SCORAD wird ein Gesamtscore</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>errechnet. Der SCORAD kann Werte zwischen 0 und 103 annehmen.</p> <p>Die Operationalisierung des SCORAD erfolgte anhand der Anzahl der Patienten, die vom Studienbeginn zu Woche 52 jeweils eine Verbesserung des SCORAD-Scores um 90 % (SCORAD 90) und 75 % (SCORAD 75) erreichten. Im Gesamtscore sind die Symptome Schlaflosigkeit und Juckreiz enthalten. Für den Endpunkt Schlaflosigkeit können die Auswertungen der SCORAD-VAS Skala verwendet werden. Für den Endpunkt Juckreiz liegen keine separaten Auswertungen vor.</p> <p><i>SCORAD 75 und SCORAD 90</i></p> <p>Ein SCORAD 75 – bzw. ein SCORAD 90 - Response wird als patientenrelevant gewertet. Es zeigen sich für beide Response-Schwellenwerte (SCORAD 75 und SCORAD 90) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab (SCORAD 75: RR 2,25; 95 %-KI [1,57; 3,22]; $p < 0,001$; SCORAD 90: RR 1,77; 95 %-KI [0,89; 3,54]; $p < 0,119$).</p> <p>Unter der Therapie mit Dupilumab erreichten zu Woche 52 39,4 % der Patienten einen SCORAD 75-Response unter der Behandlung mit Placebo+TCS erzielten hingegen nur 17,5 % der Patienten einen SCORAD 75. Einen SCORAD 90 erreichten zu Woche 52 12,1 % der Patienten im relevanten Dupilumab Arm und 6,8 % der Patienten im Placebo+TCS Arm. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zeigen ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied für beide Operationalisierungen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>Schlafstörungen (SCORAD-VAS)</i></p> <p>Schlafstörungen werden patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst, auf welcher der Patient seine Schlafstörungen zum Zeitpunkt der Messung einschätzt. Für die mittlere Veränderung für den patientenrelevanten Endpunkt Schlafstörungen, zeigt sich ein statistisch signifikanter, positiver Effekt zugunsten von Dupilumab+TCS im Vergleich zu Placebo+TCS (-4,1 vs. -2,9 MD -1,2 [95 %-KI -1,6; -0,7]; p < 0,001). Dabei handelt es sich um einen klinisch relevanten Effekt.</p> <p><i>Patientenberichtete Symptomatik (POEM)</i></p> <p>Der POEM ist ein Instrument zur Erfassung der Symptomatik bei Patienten mit atopischer Dermatitis. In dem Fragebogen wird die Häufigkeit des Auftretens 7 verschiedener Symptome (Juckreiz, Schlafstörungen, Blutungen der Haut, nässende Haut, rissige Haut, schuppige Haut, trockene/raue Haut) innerhalb der vorangegangenen Woche erfasst. Die Häufigkeit wird erfasst und der Gesamtscore gebildet (Werte zwischen 0 und 28). Ein hoher Wert entspricht hierbei einer schweren Symptomatik. Für die Nutzenbewertung wird die mittlere Veränderung des POEM zu Woche 52 im Vergleich zum Studienbeginn herangezogen. Für die mittlere Veränderung für die patientenberichtete Symptomatik zeigt sich ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter, positiver Effekt zugunsten von Dupilumab+ TCS im Vergleich zu Placebo+TCS (-13,8 vs. -6,7 MD -7,0 [95 %-KI -8,5; -5,6]; p < 0,001).</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D)</i></p> <p>Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Auf dieser schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) ein. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) zeigt sich für die mittlere Veränderung zu Woche 52 gegenüber Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab. (21,4 vs. 15,2; MD 6,2 [95 %-KI 2,46; 9,85]; $p < 0,001$). Die klinische Relevanz dieses Effektes lässt sich aber nicht abschließend beurteilen, da das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: 0,37 [0,15; 0,59]).</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p><i>Dermatology Life Quality Index (DLQI)-Response</i></p> <p>Beim DLQI handelt es sich um einen validierten Fragebogen zur Ermittlung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit dermatologischen Erkrankungen. Erfasst werden 10 Items zu 6 Domänen: Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung; der Fragebogen wird vom Patienten ausgefüllt. Jedes Item hat 4 Antwortkategorien, die von 0 (gar nicht) bis 3 (sehr stark) gehen. Daraufhin</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>wird ein Gesamtscore gebildet (Werte von 0 bis 30). Je niedriger der Score, desto besser ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität.</p> <p>Für den Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zeigt sich zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab (45,5 % der Patienten) im Vergleich zu Placebo+TCS (17,8 % der Patienten) (RR 2,55; 95 %-KI [1,82; 3,58] p < 0,001).</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Da unerwünschte Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen nahezu bei jedem Patienten mindestens einmal auftraten, werden die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ nur ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i></p> <p>In den Behandlungsgruppen ergeben sich zwischen Dupilumab+TCS und Placebo+TCS keine statistisch signifikanten Unterschiede für den Endpunkt SUE.</p> <p><i>Abbruch wegen UE</i></p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein statistisch signifikanter Unterschied vor, allerdings wird von einem nicht mehr als geringfügigen Effekt ausgegangen (RR 0,33; 95 %-KI [0,10; 1,07] p < 0,049).</p> <p><u>Spezifische UEs</u></p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>Augenerkrankungen (SOC) und Konjunktivitis (broad CMQ)</i></p> <p>Für den Endpunkt Augenerkrankungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dupilumab (RR 2,05 95 %-KI [1,39; 3,04] p <0,001). Im relevanten Dupilumab-Arm traten bei 30 % der Patienten Augenerkrankungen bis zu Woche 52 auf und lediglich bei 14,6 % der Patienten im Placebo+TCS Arm. Ergänzend wird die CMQ Konjunktivitis betrachtet, da diese die im Studienverlauf häufig beobachteten Konjunktividen umfasst. Es ergeben sich vergleichbare Effekte zuungunsten von Dupilumab (RR 2,21 95 %-KI [1,4; 3,47] p <0,001).</p> <p><i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i></p> <p>In den Behandlungsgruppen ergeben sich zwischen Dupilumab+TCS und Placebo+TCS keine statistisch signifikanten Unterschiede für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen.</p> <p><i>Infektionen, die länger als 2 Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen</i></p> <p>In den Behandlungsgruppen ergeben sich zwischen Dupilumab+TCS und Placebo+TCS keine statistisch signifikanten Unterschiede für den Endpunkt Infektionen, die länger als 2 Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen.</p> <p><i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i></p> <p>Für den Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort liegt zwar ein statistisch signifikanter Unterschied vor, allerdings wird von einem nicht mehr als</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		geringfügigen Effekt ausgegangen. (RR 1,57; 95 %-KI [1,05; 2,33] p <0,033).
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 9–10, 14</p> <p>Dossier pU Modul 4 A, S. 33 ff.</p>	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>All die o. g. Einschränkungen erlauben keine genauere Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens. Von eigentlichem Interesse wäre der Zusatznutzen gegenüber anderen systemischen Therapien, wofür derzeit praktisch nur Ciclosporin relevant ist. Nach einer älteren Metaanalyse werden bei schwerer AD nach sechs bis acht Wochen unter Ciclosporin anhaltende und deutliche Besserungen bei etwa 50 % der Patienten beschrieben (8). Bekanntes Problem ist jedoch die Nephrotoxizität, vor allem bei Langzeitanwendung.</p> <p>Patienten, die Ciclosporin nicht vertragen oder nicht bekommen dürfen, wurden in der CAFE-Studie untersucht und sind als Teilpopulation in CHRONOS enthalten (CAFE-like Subgruppe).</p> <p>Diese Subgruppe CAFE-like wurde vom pU separat ausgewertet. Nach 52 Wochen ergab sich für die Subgruppe ein Zusatznutzen z. B. bei den Morbiditätsparametern EASI 75, EASI 90, Juckreiz(Peak Pruritus NRS)-Anteil mit Abnahme NRS ≥ 3 (nicht dagegen bei NRS ≥ 4), SCORAD 50 (nicht aber SCORAD 75), POEM-Anteil ≥ 4, Zeit bis zum ersten symptomatischen Schub. Hinweise für einen erhöhten Schaden boten sich bis Woche 52 in CAFE-like nicht.</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Dupilumab zur Behandlung der mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, liegen aus der CHRONOS Studie Ergebnisse im Vergleich zu Placebo+TCS zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>Zusammenfassend zeigen sich anhand der vorgelegten Daten unter der Endpunktkategorie Morbidität für die Symptome Juckreiz und Schlafstörungen, die patientenberichtete Symptomatik, den Gesundheitszustand, der Verbesserung des EASI Scores um 75 % bzw. 90 % sowie der Verbesserung des SCORAD Scores um 75 % ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab+TCS gegenüber Placebo+TCS.</p> <p>Ebenso ergibt sich in der Endpunktkategorie der Lebensqualität beim Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab+ TCS gegenüber Placebo+TCS.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich Nachteile für die Behandlung mit Dupilumab hinsichtlich der Endpunkte Augenerkrankungen und Konjunktivits.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Diese (begrenzten) Daten für die Subgruppe CAFE-like aus CHRONOS zeigen, dass Dupilumab wahrscheinlich eine relevante Erweiterung der Therapiemöglichkeiten gerade bei schweren Formen der AD darstellt – nach derzeitigem Kenntnisstand auch mit einem akzeptablen Verträglichkeitsprofil.</p> <p>Von Bedeutung wären Vergleichsdaten mit Ciclosporin, die bisher nicht vorliegen, sowie Daten für Patienten, die Ciclosporin nicht vertragen oder gar nicht erst bekommen dürfen. Für letztere wären längerfristige Daten der CAFE-Studie relevant, die aber bisher nicht vorliegen. Die Ergebnisse der Subgruppe CAFE-like bieten zumindest Anhaltspunkte, dass Dupilumab für diese Patienten einen Zusatznutzen bietet.</p> <p>Insgesamt ist jedoch auf Basis der vorliegenden Daten der Zusatznutzen von Dupilumab in dieser Indikation nicht quantifizierbar.</p>	<p>Somit zeigen sich positive Effekte für Morbidität und Lebensqualität sowie ein nachteiliger Effekt hinsichtlich Nebenwirkungen. Diese negativen Effekte stellen die beträchtlichen positiven Effekte von Dupilumab jedoch nicht in Frage.</p> <p>Im relevanten Dupilumab-Arm werden die Patienten auch bei Läsionsfreiheit kontinuierlich weiterbehandelt. In beiden Armen konnte die topische Begleittherapie bei läsionsfreien sowie fast läsionsfreien Patienten abgesetzt werden. Im Vergleichsarm wurde bei 16 % der Patienten die topische Therapie abgesetzt, was das Gesamtergebnis nicht infrage stellt.</p> <p>Allerdings steht mit Dupilumab erstmalig eine systemische Therapieoption als Langzeitbehandlung für Patienten mit atopischer Dermatitis zur Verfügung. Die systemischen Therapien, welche für ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime gemäß bestimmter zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Verfügung stehen, sind im Gegensatz dazu für eine Langzeitbehandlung über 52 Wochen und länger nicht geeignet. Eine kontinuierliche Gabe der topischen Glukokortikoide wird weder klinisch (aufgrund von Nebenwirkungen) noch gemäß Zulassung empfohlen. Trotz beschriebener Einschränkungen in der CHRONOS Studie kann davon ausgegangen werden, dass die bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie in Form eines patientenindividuell optimierten Therapieregimes weitestgehend adäquat umgesetzt wurde. In der Gesamtschau werden die positiven Effekte von Dupilumab auf alle untersuchten Morbiditäts-Endpunkte und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als bisher nicht erreichte</p>
	<p>Fazit</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht für Dupilumab ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich eingestuft.

Literaturverzeichnis

1. Weidinger S, Novak N: Atopic dermatitis. Lancet 2016; 387: 1109-1122.
2. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H: [Prevalence of allergic diseases in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013; 56: 698-706.
3. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W et al.: S2k Leitlinie Neurodermitis (atopische Ekzem; atopische Dermatitis): http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0271_S2k_Neurodermitis_2016-06-verlaengert.pdf (letzter Zugriff: 16. März 2018). AWMF-Registernummer: 013-027, März 2015.
4. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M et al.: ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2016; 30: 729-747.
5. Sanofi-Aventis Groupe: Fachinformation "Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze". Stand: Januar 2018.
6. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M et al.: 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. Lancet 2017; 389: 2287-2303.
7. de Bruin-Weller M, Thaci D, Smith CH et al.: Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to ciclosporin A, or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase 3 clinical trial (LIBERTY AD CAFE). Br J Dermatol 2017: Epub ahead of print.
8. Schmitt J, Schakel K, Schmitt N, Meurer M: Systemic treatment of severe atopic eczema: a systematic review. Acta Derm Venereol 2007; 87: 100-111.

5.18 Stellungnahme: Dr. med. Ralph von Kiedrowski

Datum	22. März 2018
Stellungnahme zu	Dupilumab/Dupixent IQWiG Bericht A17-63
Stellungnahme von	Dr. med. Ralph von Kiedrowski iV Präsident des Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD) e.V. Robert-Koch-Platz 7 10115 Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph von Kiedrowski

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das zu kommentierende Nutzendossier des IQWiG bewertet die Behandlung einer der häufigsten chron.-entzündlichen Dermatosen in der Routineversorgung der niedergelassenen Hautärztinnen und Hautärzte in Deutschland, nämlich die Dermatitis atopica, auch Neurodermitis genannt.</p> <p>Hinsichtlich der medizinisch-wissenschaftlichen Beschreibung der Erkrankung in Bezug auf Prävalenz, klinischem Erscheinungsbild, Diagnostik, Komorbidität und Krankheitslast schließen wir uns vollinhaltlich den Ausführungen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft in der Stellungnahme von Prof. Augustin an.</p> <p>In der hautärztlichen Praxis ist die Neurodermitis ein sehr häufiges Krankheitsbild, gemäß Diagnose-Statistiken (L20.8 und L20.9) der KVen oder des ZI mit über 6% unter den 5 häufigsten Erkrankungen überhaupt.</p> <p>Der Versorgungsalltag war bislang geprägt durch nur wenige Therapieoptionen für die erforderliche Krankheitskontrolle dieser chronisch-rezidivierenden, oftmals großflächigen Dermato­se mit dem Leitsymptom des Juckreizes. In der topischen (äußerlichen) Behandlung mit verschiedenen Steroiden (TCS) und/oder den beiden Calcineurininhibitoren (TCI) ist die betroffene Fläche nicht selten der limitierende Faktor (Verordnungsmenge, perkutane Aufnahme mit dann doch systemischer Wirkung für TCS) in der Akut- oder Proaktiven-Therapie, zumal bei letzterer für TCS auch wissenschaftliche Daten fehlen.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph von Kiedrowski

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine (ggf. additive) UV-Therapie, ungeachtet der regionalen Verfügbarkeit und patientenseitigen Realisierbarkeit, stellt zum einen keine „Systemtherapie“ im eigentlichen Sinne dar und ist zum anderen selbst in Form einer Akutintervention kritisch bei gleichzeitiger Anwendung von TCS und kontraindiziert bei TCI zu sehen. Eine Langzeitbehandlung scheidet zudem vor dem Hintergrund der UV-bedingten Carzinogenese aus.</p> <p>Die zugelassenen Systemtherapeutika sind limitiert in der Anzahl, - orale Steroide und Ciclosporin A -, und vor allem hinsichtlich der Nebenwirkungen, weswegen ihr Einsatz auf die kurzfristige Akutintervention begrenzt ist. Eine Dauerbehandlung mit dem Ziel eine anhaltenden Entzündungskontrolle ist mit beiden Substanzen nicht möglich!</p> <p>Diese medizinische Tatsache erklärt die grundsätzliche Kritik am Bericht des IQWiG im Hinblick auf die ZVT und die daraus abgeleiteten Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab. Um es vereinfacht aus der täglichen Routine zusammen zu fassen:</p> <p>Bei einem durch den Schweregrad der AD definierten Anteil von mittelschwer- bis schwer-betroffenen Patienten, bei denen zudem die Chronizität und/oder die Schubfrequenz eine Dauertherapie dringend indiziert erscheinen lässt, existiert(e) in der realen Praxis bis dato keine ZVT!</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>Gemäß systemischer Übersichtsarbeiten und dem Therapiehinweis von Tacrolimus bestehen Nachteile hinsichtlich der Wirksamkeit von Pimecrolimus gegenüber Tacrolimus. Demnach wird der Einsatz von Tacrolimus aus der Wirkstoffklasse der topischen Calcineurininhibitoren vorzugweise empfohlen.</p> <p>Der Einsatz von Antihistaminika wird für die Behandlung der atopischen Dermatitis nicht empfohlen.</p> <p>Die systemischen Glukokortikoide sollen insbesondere aufgrund des Nebenwirkungsprofils nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie eingesetzt werden. Auch kann für Ciclosporin aufgrund des Nebenwirkungsprofils keine Empfehlung für eine längere Gabe abgeleitet werden.</p> <p>Gemäß Zulassung sind jene Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, die für eine systemische Therapie in Frage kommen; dies schließt den Einsatz von phototherapeutischen Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht aus, auch wenn diese nicht den systemischen Therapien zugeordnet werden. Unter Abwägung des Nutzen-Schaden Verhältnisses in Verbindung mit patientenindividuellen Faktoren sowie Krankheitsverläufen stellen nach ärztlicher Maßgabe</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph von Kiedrowski

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>phototherapeutische Verfahren in Form der NB-UV-B-Bestrahlung sowie der UVA-Therapie mögliche und geeignete Therapieoptionen dar.</p> <p>Da das Anwendungsgebiet von Dupilumab die Behandlung der moderaten bis schweren atopischen Dermatitis umfasst, können je nach Ausprägung der Erkrankung und Vorbehandlung der Patienten sowohl topische Therapien als auch systemische Therapien zur Anwendung kommen. Bei der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vorausgesetzt, dass in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime zum Einsatz kommt. Bei einer Unverträglichkeit kommen andere, alternative Wirkstoffe zur Anwendung. Insbesondere da es sich bei der atopischen Dermatitis um eine Erkrankung mit fluktuierender Symptomatik – auch saisonal bedingt – handelt, muss die Behandlung individuell angepasst werden. Eine bestimmte Therapie, die für alle Patienten zweckmäßig ist, kann nicht bestimmt werden.</p> <p>Eine Therapieanpassung während der Schübe ist abzugrenzen von einer Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen. Eine Therapieanpassung während eines Schubes (z.B. kurzfristige Gabe von systemischen Glukokortikoiden) kann notwendig sein. Dies wäre als ein Bestandteil des patientenindividuell optimierten Therapieregimes im Rahmen des angestrebten Anwendungsgebietes anzusehen. Neben der Behandlung der Schübe sollte ebenso eine Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen möglich sein.</p> <p>Zusammenfassend wird für die Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis als zweckmäßige Vergleichstherapie für Dupilumab ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime unter Berücksichtigung aller weiteren zugelassenen Therapieoptionen (topische Glukokortikoide Klasse 2-4, Tacrolimus, systemische</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph von Kiedrowski

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Glukokortikoide - nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie - und Ciclosporin) sowie erstattungsfähigen nicht-medikamentösen Behandlungen (UVA-Therapie und NB-UVB) bestimmt.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph von Kiedrowski

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3/4	<p>Zitat: „Der G-BA beschreibt, dass eine Therapieanpassung während der Schübe abzugrenzen ist von einer Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen und vorausgesetzt wird, diese jedoch nicht als patientenindividuell optimiertes Therapieregime im Rahmen des angestrebten Anwendungsgebietes anzusehen ist. Neben der Behandlung der Schübe sollte ebenso eine Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen im Rahmen der Studie möglich sein.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Die geforderte Standardisierung von Behandlungskonzepten, zudem noch in akuten- und chronischen Krankheitsphasen wird der hohen interindividuellen und hochvariablen Erkrankung in keinsten Weise gerecht und lässt sich damit auch nicht in einem Studienprotokoll festschreiben. Hier fehlt es (wie an vielen anderen Stellen) am grundsätzlichen Krankheits- und Therapieverständnis!</p>	<p>Es wird auf die vorhergehende Kommentierung sowie auf die Herleitung der zVT in den Tragenden Gründen verwiesen.</p> <p>Eine Therapieanpassung während der Schübe ist abzugrenzen von einer Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen. Eine Therapieanpassung während eines Schubes (z.B. kurzfristige Gabe von systemischen Glukokortikoiden) kann notwendig sein. Dies wäre als ein Bestandteil des patientenindividuell optimierten Therapieregimes im Rahmen des angestrebten Anwendungsgebietes anzusehen. Neben der Behandlung der Schübe sollte ebenso eine Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen möglich sein.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph von Kiedrowski

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
4	<p>Zitat: „Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestbehandlungsdauer von 6 Monaten herangezogen. Eine solche Mindestbehandlungsdauer wurde auch vom G-BA empfohlen. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der RCTs mit einer Mindestbehandlungsdauer von 12 Wochen berücksichtigt.“</p> <p>Stellungnahme: Auch diese Forderung ist realitätsfern, denn es ist medizinisch nicht machbar und unethisch, Patienten über einen solch langen Zeitraum im Rahmen von RCT´s nicht zu behandeln. Bei einem so hochakut verlaufenden Krankheitsbild waren schon die 12-16 Wochen-Placebophase für vielen Patienten/Portanden kaum tollerabel.</p>	<p>Begründung:</p> <p>Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte CHRONOS Studie.</p> <p>Im Dossier zieht der pharmazeutische Unternehmer außerdem die Studie CAFE für den Nachweis des Zusatznutzens heran. Die CAFE Studie stellt eine randomisierte, doppelblinde Phase-3-Studie dar, in welcher Dupilumab mit Placebo verglichen wird. Eine standardisierte Hintergrundtherapie steht für alle Pateinten zur Verfügung. Die Behandlungsdauer von 16 Wochen ist jedoch nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab als Langzeitbehandlung bei der chronisch verlaufenden sowie saisonal fluktuierenden atopischen Dermatitis zu machen.</p> <p>[...]</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Auswertungen zum finalen Datenschnitt vom Dezember 2016 herangezogen, da zu diesem Zeitpunkt alle randomisierten Patienten Woche 52 erreicht hatten.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph von Kiedrowski

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
5	<p>Zitat: „Für die Studie CHRONOS besteht die Einschränkung, dass ein proaktiver Therapieansatz nicht vorgesehen war.“</p> <p>Stellungnahme: Es muss grundsätzlich angemerkt werden, dass eine proaktive Therapie nicht gleichzusetzen ist mit einer Systemtherapie. Auch die Leitlinie zielt nicht auf eine obligate „proaktive Therapie“ ab, denn diese kommt nur für wenige Patienten mit chron.-stationären Arealen in Frage.</p> <p>Zitat: „Zudem wurde zu Studienbeginn nicht patientenindividuell entschieden, welche Therapie für die Patientinnen und Patienten im Einzelfall optimal gewesen wäre. Vielmehr erhielten alle Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms – trotz vorigen unzureichenden Ansprechens auf topische und / oder systemische Therapien – zu Studienbeginn zunächst eine einheitlich vorgegebene Therapie mit mittelstarken topischen Therapien. Diese potenziell unzureichende Behandlung kann die Ergebnisse zu Studienbeginn beeinflussen.“</p> <p>Stellungnahme: Dieses Studiendesign spiegelt am ehestens die reale Versorgung eines Neurodermitikers wieder; das Weglassen einer, -wenn auch</p>	<p>Gemäß Zulassung sind jene Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, die für eine systemische Therapie in Frage kommen; dies schließt den Einsatz von phototherapeutischen Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht aus, auch wenn diese nicht den systemischen Therapien zugeordnet werden. Unter Abwägung des Nutzen-Schaden Verhältnisses in Verbindung mit patientenindividuellen Faktoren sowie Krankheitsverläufen stellen nach ärztlicher Maßgabe phototherapeutische Verfahren in Form der NB-UV-B-Bestrahlung sowie der UVA-Therapie mögliche und geeignete Therapieoptionen dar.</p> <p>Da das Anwendungsgebiet von Dupilumab die Behandlung der moderaten bis schweren atopischen Dermatitis umfasst, können je nach Ausprägung der Erkrankung und Vorbehandlung der Patienten sowohl topische Therapien als auch systemische Therapien zur Anwendung kommen. Bei der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vorausgesetzt, dass in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime zum Einsatz kommt. Bei einer Unverträglichkeit kommen andere, alternative Wirkstoffe zur Anwendung. Insbesondere da es sich bei der atopischen Dermatitis um eine Erkrankung mit fluktuierender Symptomatik – auch saisonal bedingt – handelt, muss die Behandlung individuell angepasst werden. Eine bestimmte Therapie, die für alle Patienten</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph von Kiedrowski

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unzureichenden-, Lokalthherapie vor/bei Einleitung einer Systemtherapie würde eine weitere Exazerbation möglich/wahrscheinlich machen.</p>	<p>zweckmäßig ist, kann nicht bestimmt werden.</p> <p>Eine Therapieanpassung während der Schübe ist abzugrenzen von einer Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen. Eine Therapieanpassung während eines Schubes (z.B. kurzfristige Gabe von systemischen Glukokortikoiden) kann notwendig sein. Dies wäre als ein Bestandteil des patientenindividuell optimierten Therapieregimes im Rahmen des angestrebten Anwendungsgebietes anzusehen. Neben der Behandlung der Schübe sollte ebenso eine Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen möglich sein.</p> <p>Zusammenfassend wird für die Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis als zweckmäßige Vergleichstherapie für Dupilumab ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime unter Berücksichtigung aller weiteren zugelassenen Therapieoptionen (topische Glukokortikoide Klasse 2-4, Tacrolimus, systemische Glukokortikoide - nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie - und Ciclosporin) sowie erstattungsfähigen nicht-medikamentösen Behandlungen (UVA-Therapie und NB-UVB) bestimmt.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph von Kiedrowski

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
6	<p>Zitat: „Die Studie CAFE ist aufgrund der Behandlungsdauer von 16 Wochen nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen einer langfristigen Dupilumab-Gabe bei der chronisch verlaufenden atopischen Dermatitis zu treffen. Die Studie wird in der vorliegenden Nutzenbewertung zur Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Grundsätzlich verweise ich auch auf meine Anmerkungen zur Seite 4 hinsichtlich der Therapiedauer. Wenn aber ein Zusatznutzen gegenüber den (zweifelhaften) ZVT´s systemischen Steroiden und Ciclosporin beurteilt werden soll, sollte gerade ein 12-16 Wochen-Intervall gewählt werden, weil beide Substanzen sogar eher kürzer verabreicht werden, zumindest die Steroide (Prednisolon-Stoßtherapie über 10-14 Tage mit absteigender Dosierung)!</p>	<p>Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte CHRONOS Studie.</p> <p>Im Dossier zieht der pharmazeutische Unternehmer außerdem die Studie CAFE für den Nachweis des Zusatznutzens heran. Die CAFE Studie stellt eine randomisierte, doppelblinde Phase-3-Studie dar, in welcher Dupilumab mit Placebo verglichen wird. Eine standardisierte Hintergrundtherapie steht für alle Pateinten zur Verfügung. Die Behandlungsdauer von 16 Wochen ist jedoch nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab als Langzeitbehandlung bei der chronisch verlaufenden sowie saisonal fluktuierenden atopischen Dermatitis zu machen.</p> <p>Die vorgelegte Studie CHRONOS (n=740) ist eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-3-Studie in welcher Dupilumab in Kombination mit topischen Glukokortikoiden (TCS) gegenüber Placebo in Kombination mit TCS verglichen wird. In der Studie werden zwei verschiedene Dupilumab Dosierungen (300 mg Dupilumab 1-mal pro Woche (n= 319) oder 300 mg Dupilumab 1-mal alle zwei Wochen (n=106)) gegenüber Placebo+ TCS (n=315) verglichen.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Auswertungen zum finalen Datenschnitt vom Dezember 2016 herangezogen, da zu diesem Zeitpunkt alle randomisierten Patienten Woche 52 erreicht hatten.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph von Kiedrowski

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
6	<p>Zitat: „Für die Endpunkte Juckreiz (Peak Pruritus Numerical Rating Scale [NRS]), Schlafstörungen (visuelle Analogskala [VAS] des Scoring Atopic Dermatitis [SCORAD]), patientenberichtete Symptomatik (Patient-Oriented Eczema Measure [POEM]), Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimension [EQ-5D]-VAS) sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen über den Dermatology Life Quality Index (DLQI), wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.“</p> <p>Stellungnahme: Irrige Meinung des IQWiG. Diese PRO's sind in der täglichen Routine etabliert und neben den Aktivitätsscores in der Lage, das Krankheitsbild bestmöglich und valide einzustufen und Therapieeffekte zu monitorieren.</p>	<p>Bei den für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkten (Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), Patientenberichtete Symptomatik (POEM), Lebensqualität (DLQI), Schlafstörungen (SCORAD-VAS)) zeigte sich ein relevanter, zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlicher Anteil fehlender Werte von etwa 7 % im Dupilumab-Arm und 16 % im Kontrollarm. Beim Endpunkt Juckreiz (Peak Pruritus NRS) liegt ein Anteil fehlender Werte von insgesamt über 30 % vor. Der pharmazeutische Unternehmer zieht in seinem Dossier keine Auswertungsstrategien heran in welcher die beobachteten Werte nach einer Rescue-Behandlung herangezogen werden und fehlende Werte ersetzt werden. Für stetige Endpunkte wird daher für die Nutzenbewertung von Dupilumab die in der CHRONOS Studie prädefinierte Sensitivitätsanalyse herangezogen, dabei werden fehlende Werte mittels multipler Imputation ersetzt. Für Endpunkte (dichotome Zielgrößen) mit fehlenden Analysen führte das IQWiG eigene Berechnungen durch. Dabei wurden fehlende Werte in beiden Behandlungsarmen gemäß dem Ereignisanteil in der</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph von Kiedrowski

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Kontrollgruppe ersetzt. [...]</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis von einer randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Phase-III-Studie. Aus der dreiarmigen Studie sind der Vergleichsarm (Placebo+TCS) sowie der Dupilumab - Arm mit zulassungskonformer Dosierung relevant. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft ebenso wie die Endpunkte Gesamtmortalität und alle berücksichtigten Nebenwirkungsendpunkte.</p> <p>Durch einen relevanten, zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlichen Anteil fehlender Werte wurde das ITT-Prinzip bei den Auswertungen zu den Morbiditätseindpunkten verletzt und somit das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.</p> <p>Da für die Symptom-Endpunkte patientenberichtete Symptomatik (POEM) und Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität jeweils valide Sensitivitätsanalysen vorliegen, wird die Ergebnissicherheit dieser Endpunkte trotz hohem Verzerrungspotenzial nicht herabgestuft.</p> <p>Insgesamt wird daher für die Aussagesicherheit ein Hinweis abgeleitet.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph von Kiedrowski

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
13	<p>Zitat: „Die Studie CAFE ist aufgrund der Behandlungsdauer von 16 Wochen nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen einer langfristigen Dupilumab-Gabe bei atopischer Dermatitis zu treffen.“</p> <p>Stellungnahme: Siehe Kommentare zu Seite 4 und 6. Vielleicht sollte der G-BA eine Nutzenbewertung nur dort in Auftrag geben, wo zumindest ein rudimentäres Verständnis für die Erkrankung selbst und patientenindividuelle Therapiekonzepte besteht.</p>	s. vorherige Kommentierungen
19	<p>Zitat: „In der Studie CHRONOS erhielten die Patientinnen und Patienten im Dupilumab-Arm eine kontinuierliche Gabe von Dupilumab (1-mal alle 2 Wochen) auch bei läsionsfreiem oder fast läsionsfreiem Hautbild. Dies wird als eine dem proaktiven Therapieansatz vergleichbare Therapiestrategie in diesem Studienarm eingeschätzt.“</p> <p>Stellungnahme: Siehe die vorstehenden Kommentare! Aber selbst ohne Medizinstudium und Facharztausbildung ist eine solche Einschätzung nicht nachvollziehbar: wie kann ich die lokale Unterdrückung eine Ekzemreaktion durch das umschriebene Auftragen eine Creme/Salbe vergleichen mit der Downregulation einer Entzündung durch die systemische Blockade von Zytokinen (Botenstoffen). Kann die TCI-Creme an der rechten Ellbeuge das</p>	<p>Die vorgelegte Studie CHRONOS (n=740) ist eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-3-Studie in welcher Dupilumab in Kombination mit topischen Glukokortikoiden (TCS) gegenüber Placebo in Kombination mit TCS verglichen wird. In der Studie werden zwei verschiedene Dupilumab Dosierungen (300 mg Dupilumab 1-mal pro Woche (n= 319) oder 300 mg Dupilumab 1-mal alle zwei Wochen (n=106)) gegenüber Placebo+ TCS (n=315) verglichen.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens werden ausschließlich jene Patienten herangezogen, welche die in Deutschland zugelassene Dosierung von Dupilumab (1-mal alle 2 Wochen) während der Studie verabreicht bekommen haben.</p> <p>In diese Studie wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis eingeschlossen. Der</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph von Kiedrowski

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Auftreten eines neuen Ekzemherdes irgendwo anders am Integument unterdrücken? – Nein!	<p>Schweregrad der atopischen Dermatitis war in der Studie definiert über einen Investigator's Global Assessment (IGA) ≥ 3, Läsionen $\geq 10\%$ der Körperoberfläche, Eczema Area and Severity Index (EASI) ≥ 16 sowie einen Peak Pruritus NRS ≥ 3. Es wurden Patienten in die Studie eingeschlossen die in den letzten 6 Monaten vor Studieneinschluss auf topische und/oder systemische Therapien versagt haben.</p> <p>Zu Beginn der Studie erhielten alle Patienten nach einer Auswaschphase eine standardisierte Hintergrundtherapie mit mittelstark wirksamen TCS. Im Verlauf der Studie waren abhängig vom Krankheitsverlauf weitere Anpassungen der Begleitbehandlung vorgesehen. Stellen mit empfindlicher Haut wurden mit schwach wirksamen TCS oder topischen Calcineurininhibitoren (TCI) behandelt und konnten patientenindividuell angepasst werden. Die Therapie mit mittelstark wirksamen TCS wurde bei läSIONsfreiem oder beinahe läSIONsfreiem Hautbild auf schwach wirksame TCS reduziert und danach abgesetzt. Bei erneutem Auftreten der Läsionen wurde die Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS reinitiiert. Falls die Läsionen unter mittelstarkwirksamen TCS fortbestanden oder sich verschlechterten war eine Therapieeskalation möglich. Als Rescue-Therapie waren stark oder sehr stark wirksame TCS, systemische Glukokortikoide, systemische nicht steroidale Immunsuppressiva und Phototherapie möglich.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph von Kiedrowski

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Eine Rescue-Therapie, welche in den ersten zwei Wochen nach Studienbeginn eingesetzt wurden, führte zum Abbruch der Studie für die Patienten. Erfolgte die Rescue-Therapie mit systemischen Therapieoptionen oder Phototherapie nach Woche 2 der Studie so konnte die Behandlung nach einer Auswaschphase weitergeführt werden.</p> <p>Die als Begleittherapie eingesetzten topischen Glukokortikoide wurden demnach zulassungskonform bei allen Patienten abgesetzt, wenn sie läsionsfrei oder fast läsionsfrei waren (16 % der Patienten im Vergleichsarm). Die Patienten im relevanten Dupilumab Studienarm wurden, entsprechend der Zulassung, kontinuierlich über den gesamten Studienzeitraum mit Dupilumab behandelt. In der CHRONOS Studie standen systemische Therapieoptionen (u.a. Ciclosporin und systemische Glukokortikoide) als Rescue-Therapie für die Behandlung eines Schubes zur Verfügung. Während im Interventionsarm alle Patienten mit der systemischen Therapie Dupilumab behandelt wurden, erhielten im Vergleichsarm 26 % eine systemische Therapie im Rahmen einer Rescue-Therapie.</p>
22	<p>Zitat: „Für die vorliegende Nutzenbewertung wird den Kriterien des pU zur Eignung der Patientinnen und Patienten für eine systemische Therapie nicht gefolgt, zumal in der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie auch topische Therapien umfasst sind.“</p>	<p>Gemäß Zulassung sind jene Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, die für eine systemische Therapie in Frage kommen; dies schließt den Einsatz von phototherapeutischen Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht aus, auch wenn diese nicht den systemischen Therapien zugeordnet werden. Unter Abwägung des Nutzen-Schaden Verhältnisses in Verbindung mit</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph von Kiedrowski

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stellungnahme: Eine ausschließlich topische Therapie widerspricht dem Label von Dupilumab.</p>	<p>patientenindividuellen Faktoren sowie Krankheitsverläufen stellen nach ärztlicher Maßgabe phototherapeutische Verfahren in Form der NB-UV-B-Bestrahlung sowie der UVA-Therapie mögliche und geeignete Therapieoptionen dar.</p> <p>Da das Anwendungsgebiet von Dupilumab die Behandlung der moderaten bis schweren atopischen Dermatitis umfasst, können je nach Ausprägung der Erkrankung und Vorbehandlung der Patienten sowohl topische Therapien als auch systemische Therapien zur Anwendung kommen. Bei der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vorausgesetzt, dass in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime zum Einsatz kommt. Bei einer Unverträglichkeit kommen andere, alternative Wirkstoffe zur Anwendung. Insbesondere da es sich bei der atopischen Dermatitis um eine Erkrankung mit fluktuierender Symptomatik – auch saisonal bedingt – handelt, muss die Behandlung individuell angepasst werden. Eine bestimmte Therapie, die für alle Patienten zweckmäßig ist, kann nicht bestimmt werden.</p> <p>Eine Therapieanpassung während der Schübe ist abzugrenzen von einer Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen. Eine Therapieanpassung während eines Schubes (z.B. kurzfristige Gabe von systemischen Glukokortikoiden) kann notwendig sein. Dies wäre als ein Bestandteil des patientenindividuell optimierten</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph von Kiedrowski

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Therapieregimes im Rahmen des angestrebten Anwendungsgebietes anzusehen. Neben der Behandlung der Schübe sollte ebenso eine Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen möglich sein.
36	<p>Zitat: „Auf Basis der verfügbaren Daten können für die in Tabelle 14 und Tabelle 15 dargestellten Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für einzelne Endpunkte Belege ableitet.“</p> <p>Stellungnahme: Auch hier sind die Schlussfolgerungen des IQWiG in keinster Weise nachvollziehbar. Es liegen nicht nur Hinweise für einen „Zusatznutzen, sondern bei allen relevanten und klinisch entscheidenden Eckpunkten – zu denen neben den PRO’s explizit auch SCORAD 50/75/90 und EASI 50/75/90 gehören – valide Daten für einen beträchtlichen patientenrelevanten Zusatznutzen vor.</p>	<p>Ein SCORAD 75 – bzw. ein SCORAD 90 - Response wird als patientenrelevant gewertet. [...]</p> <p>Ein EASI 75 – bzw. ein EASI 90 - Response wird als patientenrelevant gewertet. [...]</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Dupilumab zur Behandlung der mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, liegen aus der CHRONOS Studie Ergebnisse im Vergleich zu Placebo+TCS zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>Zusammenfassend zeigen sich anhand der vorgelegten Daten</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph von Kiedrowski

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>unter der Endpunktkategorie Morbidität für die Symptome Juckreiz und Schlafstörungen, die patientenberichtete Symptomatik, den Gesundheitszustand, der Verbesserung des EASI Scores um 75 % bzw. 90 % sowie der Verbesserung des SCORAD Scores um 75 % ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab+TCS gegenüber Placebo+TCS.</p> <p>Ebenso ergibt sich in der Endpunktkategorie der Lebensqualität beim Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab+ TCS gegenüber Placebo+TCS.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich Nachteile für die Behandlung mit Dupilumab hinsichtlich der Endpunkte Augenerkrankungen und Konjunktivits.</p> <p>Somit zeigen sich positive Effekte für Morbidität und Lebensqualität sowie ein nachteiliger Effekt hinsichtlich Nebenwirkungen. Diese negativen Effekte stellen die beträchtlichen positiven Effekte von Dupilumab jedoch nicht in Frage.</p> <p>Im relevanten Dupilumab-Arm werden die Patienten auch bei Läsionsfreiheit kontinuierlich weiterbehandelt. In beiden Armen konnte die topische Begleittherapie bei läsionsfreien sowie fast läsionsfreien Patienten abgesetzt werden. Im Vergleichsarm wurde bei 16 % der Patienten die topische Therapie abgesetzt, was das Gesamtergebnis nicht infrage stellt. Allerdings steht mit Dupilumab</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph von Kiedrowski

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>erstmalig eine systemische Therapieoption als Langzeitbehandlung für Patienten mit atopischer Dermatitis zur Verfügung. Die systemischen Therapien, welche für ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime gemäß bestimmter zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Verfügung stehen, sind im Gegensatz dazu für eine Langzeitbehandlung über 52 Wochen und länger nicht geeignet. Eine kontinuierliche Gabe der topischen Glukokortikoide wird weder klinisch (aufgrund von Nebenwirkungen) noch gemäß Zulassung empfohlen. Trotz beschriebener Einschränkungen in der CHRONOS Studie kann davon ausgegangen werden, dass die bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie in Form eines patientenindividuell optimierten Therapieregimes weitestgehend adäquat umgesetzt wurde.</p> <p>In der Gesamtschau werden die positiven Effekte von Dupilumab auf alle untersuchten Morbiditäts-Endpunkte und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich eingestuft.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph von Kiedrowski

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
41	<p>Zitat: „Aus diesem Grund wird der Endpunkt Juckreiz abweichend von der Einschätzung des pU der Endpunktkategorie nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen zugeordnet.“</p> <p>Stellungnahme: Ich wähle abschließend diese Passage aus, um die unzureichende Eignung dieses Gutachtens in Bezug auf das Krankheitsverständnis und damit auf die Bewertung von Therapieoptionen und Therapienutzen zu dokumentieren: wer das Symptom Juckreiz als „nicht schwerwiegend“ bei der Neurodermitis einstuft, hat wirklich keine Ahnung! Es handelt sich um eines der Kardinalsymptome sowohl was die Häufigkeit, die Verschlimmerung und Unterhaltung der Erkrankung (sowie das Entstehen von bakteriellen und viralen Sekundärinfektionen) der Erkrankung angeht. Die Krankheitslast (nicht zuletzt durch die enormen Schlafstörungen) wird wesentlich von und durch den Juckreiz beeinflusst. In diesem Zusammenhang sei trotz chronischer Erkrankung auch auf die Bedeutung der Schnelligkeit des Wirkeintritts und der Symptomverbesserung hingewiesen (Seite 50/51 der Nutzenbewertung).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von Juckreiz (Peak Pruritus NRS), EASI, SCORAD, Schlafstörungen (SCORAD–VAS), patientenberichteter Symptomatik (POEM) und Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) dargestellt.</p> <p><i>Juckreiz (Peak Pruritus NRS)</i></p> <p>Der Juckreiz wurde mittels der Peak Pruritus NRS Skala erfasst, wobei ein Wert von 0 kein Juckreiz und ein Wert von 10 den schlimmsten vorstellbaren Juckreiz entsprach.</p> <p>Es wird die Verbesserung um ≥ 4 Punkte bis Woche 52 betrachtet. Für den Endpunkt Juckreiz zeigte sich für die relevante Teilpopulation der CHRONOS Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Dupilumab-Arm zeigte sich bei 69,7 % der Patienten eine Verbesserung des Juckreizes im Kontrollarm hingegen kam es bei 36,9 % der Patienten zu einer Verbesserung (Relatives Risiko (RR) 1,89; 95 %-Konfidenzintervall</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph von Kiedrowski

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
		<p>(KI) [1,50; 2,39]; $p < 0,0001$). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zeigen ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Dupilumab beim Erreichen einer Verbesserung des Juckreizes (RR: 1,64; 95 %-KI [1,27; 2,12]).</p>
<p>Fazit</p>	<p>Ich halte die vorliegende Nutzenbewertung für überwiegend unzureichend, da wesentliche Kenntnis des Erkrankungsbildes, - auch was gängige Literatur angeht-, der Krankheitsschwere (Juckreiz, Schlafstörung) und der etablierten Behandlungsalgorithmen (Akuttherapie, Intervalltherapie, Proaktivtherapie und Systemtherapie) inkl. der S2k-Leitlinie NICHT berücksichtigt sind, so dass die getroffene Bewertung unzutreffend ist. In Anbetracht des bisherigen Fehlens einer effektiven und verträglichen, sowie hinsichtlich von Langzeitnebenwirkungen auch akzeptablen, Dauerbehandlungsoption liegt bei Dupilumab/Dupilumab ein beträchtlicher therapeutischer Zusatznutzen vor!</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Dupilumab zur Behandlung der mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, liegen aus der CHRONOS Studie Ergebnisse im Vergleich zu Placebo+TCS zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>Zusammenfassend zeigen sich anhand der vorgelegten Daten unter der Endpunktkategorie Morbidität für die Symptome Juckreiz und Schlafstörungen, die patientenberichtete Symptomatik, den Gesundheitszustand, der Verbesserung des EASI Scores um 75 % bzw. 90 % sowie der Verbesserung des SCORAD Scores um 75 % ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab+TCS gegenüber Placebo+TCS.</p> <p>Ebenso ergibt sich in der Endpunktkategorie der Lebensqualität beim Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab+ TCS gegenüber Placebo+TCS.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph von Kiedrowski

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich Nachteile für die Behandlung mit Dupilumab hinsichtlich der Endpunkte Augenerkrankungen und Konjunktivits.</p> <p>Somit zeigen sich positive Effekte für Morbidität und Lebensqualität sowie ein nachteiliger Effekt hinsichtlich Nebenwirkungen. Diese negativen Effekte stellen die beträchtlichen positiven Effekte von Dupilumab jedoch nicht in Frage.</p> <p>Im relevanten Dupilumab-Arm werden die Patienten auch bei Läsionsfreiheit kontinuierlich weiterbehandelt. In beiden Armen konnte die topische Begleittherapie bei läsionsfreien sowie fast läsionsfreien Patienten abgesetzt werden. Im Vergleichsarm wurde bei 16 % der Patienten die topische Therapie abgesetzt, was das Gesamtergebnis nicht infrage stellt. Allerdings steht mit Dupilumab erstmalig eine systemische Therapieoption als Langzeitbehandlung für Patienten mit atopischer Dermatitis zur Verfügung. Die systemischen Therapien, welche für ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime gemäß bestimmter zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Verfügung stehen, sind im Gegensatz dazu für eine Langzeitbehandlung über 52 Wochen und länger nicht geeignet. Eine kontinuierliche Gabe der topischen Glukokortikoide wird weder klinisch (aufgrund von Nebenwirkungen) noch gemäß Zulassung empfohlen. Trotz beschriebener Einschränkungen in der CHRONOS Studie kann davon ausgegangen werden, dass die</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Ralph von Kiedrowski

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie in Form eines patientenindividuell optimierten Therapieregimes weitestgehend adäquat umgesetzt wurde.</p> <p>In der Gesamtschau werden die positiven Effekte von Dupilumab auf alle untersuchten Morbiditäts-Endpunkte und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich eingestuft.</p>

5.19 Stellungnahme: Prof. Dr. Matthias Augustin für Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Datum	19.03.2018
Stellungnahme zu	DUPILUMAB IQWiG Bericht A17-63
Stellungnahme von	Prof. Dr. Matthias Augustin für Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf unter Mitarbeit von Prof. Dr. Thomas Bieber (Bonn), Prof. Dr. Diamant Thaci (Lübeck), Prof. Dr. Thomas Werfel (Hannover)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---

<p>Das vorgelegte Nutzendossier zu Dupilumab betrifft die Versorgung der Neurodermitis in Deutschland. Neurodermitis (auch atopische Dermatitis oder atopisches Ekzem genannt) ist eine in Deutschland häufige chronisch-entzündliche Hautkrankheit, die mit einer erheblichen Krankheitslast, ausgeprägten Einbußen an Lebensqualität und einem potentiell lebenslangen Verlauf einhergeht. Sie weist unter Berücksichtigung von Primär- und Sekundärdatenanalysen eine Jahresprävalenz von etwa 10% bei Kindern und Jugendlichen sowie 1,7% bei Erwachsenen auf^{1,6, 7}. Somit sind in Deutschland jährlich etwa 1,2 Mio. Erwachsene und 1,3 Mio. Kinder entsprechend 2,5 Mio. Personen pro Jahr betroffen. Die Lebenszeitprävalenz nach Eigenangabe betrug in der DEGS1-Studie 3,5%².</p> <p>Die Einbußen der Lebensqualität sind bei den Betroffenen im Durchschnitt höher als bei den meisten anderen Hautkrankheiten wie auch bei vielen anderen chronischen internistischen</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dupilumab wie folgt bewertet:</p> <p>Zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Begründung:</p> <p>Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte CHRONOS Studie.</p> <p>[...]</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p>
--	--

¹ Augustin M, Herberger K, Hintzen S, Heigel H, Franzke N, Schaefer I: Prevalence of Skin Lesions and Need for Treatment in a Cohort of 90 880 Workers. Br J Dermatol 2011; 165 (4): 865-873.

² Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. Prevalence of allergic diseases in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2013 May;56(5-6):698-706.

Krankheiten wie Diabetes, Arthritis, Herzkrankheiten oder Hypertonus. So lag der EQ-5D-VAS von Personen mit Neurodermitis in Deutschland bei $63,6 \pm 22,0$ und damit weitaus niedriger als bei den meisten anderen chronischen Krankheiten¹¹.

Signifikante klinische Prädiktoren der eingeschränkten Lebensqualität sind Pruritus, Gesichtsbefall, Xerosis, die betroffene Fläche, Genitalbefall sowie Schlafstörungen³. Weitere signifikante Prädiktoren des Verlustes an Lebensqualität waren nach einer weiteren deutschen Studie neben dem Juckreiz auch der Gesamt-Schweregrad (SCORAD) sowie soziale Ängste, Hilflosigkeit und fehlende Krankheitsbewältigung⁴. Auch die Willingness-to-pay (Zahlungsbereitschaft) ist bei Personen mit Neurodermitis höher als bei den anderen vorgenannten Erkrankungen³.

Wichtige Bereiche der eingeschränkten Lebensqualität bei Neurodermitis sind das körperliche Befinden (quälender Juckreiz, flächige Ekzeme, chronische Trockenheit der Haut, gestörter Nachtschlaf), die psychische Krankheitslast (signifikante erhöhte Raten an Depression, Angst, Hilflosigkeit), die Einschränkungen der Funktionsfähigkeit in Schule, Alltag und Beruf, die Einbußen an sozialen Kontakten wie auch die Belastungen durch die Therapie selbst (täglicher Therapieaufwand, erlebte oder befürchtete Nebenwirkungen). Neben den Betroffenen sind auch die nahestehenden Personen häufig mit belastet.

Neben der hohen persönlichen Krankheitslast sind auch die ökonomischen Folgen der Erkrankung mit hohen direkten und

Für die Nutzenbewertung von Dupilumab zur Behandlung der mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, liegen aus der CHRONOS Studie Ergebnisse im Vergleich zu Placebo+TCS zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Zusammenfassend zeigen sich anhand der vorgelegten Daten unter der Endpunktkategorie Morbidität für die Symptome Juckreiz und Schlafstörungen, die patientenberichtete Symptomatik, den Gesundheitszustand, der Verbesserung des EASI Scores um 75 % bzw. 90 % sowie der Verbesserung des SCORAD Scores um 75 % ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab+TCS gegenüber Placebo+TCS.

Ebenso ergibt sich in der Endpunktkategorie der Lebensqualität beim Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab+ TCS gegenüber Placebo+TCS.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich Nachteile für die Behandlung mit Dupilumab hinsichtlich der Endpunkte Augenerkrankungen und Konjunktivits.

Somit zeigen sich positive Effekte für Morbidität und Lebensqualität sowie ein nachteiliger Effekt hinsichtlich Nebenwirkungen. Diese negativen Effekte stellen die beträchtlichen positiven Effekte von Dupilumab jedoch nicht in Frage.

Im relevanten Dupilumab-Arm werden die Patienten auch bei Läsionsfreiheit kontinuierlich weiterbehandelt. In beiden Armen konnte die topische Begleittherapie bei läsionsfreien sowie fast läsionsfreien

³ Beikert FC, Langenbruch AK, Radtke MA, Kornek T, Purwins S, Augustin M: Willingness to Pay and Quality of Life in Patients with Atopic Dermatitis. Arch Dermatol Res 2014; 306 (3): 279-286.

⁴ Lange S, Zschocke I, Seidenglanz K, Schiffler A, Zoellinger A, Amon U, Augustin M: Predictors of the Quality of Life in Patients with Atopic Dermatitis. Dermatol Psychosom 2000; 1: 66-70.

<p>Kosten zu nennen. Die Belastung des Arbeitslebens ist jeweils signifikant höher als bei nicht Betroffenen⁵.</p> <p>Über die Ekzemerkrankung hinaus tragen auch eine erhöhte Komorbidität für atopische Erkrankungen sowie die deutlich größere Häufigkeit von Superinfektionen der Haut zur Minderung der Lebensqualität bei⁶. Diese Komorbidität findet sich bereits bei Kindern mit Neurodermitis⁷ und kann zu Komplikationen bis hin zu lebensbedrohlichen Superinfektionen wie dem Eczema herpeticum führen⁸. Klinische Befunde sprechen dafür, dass das Risiko infektiöser Komplikationen durch eine Kontrolle der kutanen Entzündung vermindert wird. Diese wie auch die kumulierende Krankheitslast legen eine frühzeitige und konsequente Therapie wie auch Prävention nahe^{9,10}.</p> <p>Aus den vorgenannten hohen Belastungen der Patienten und ihrer Angehörigen sowie den Gefahren einer Krankheitsprogression resultiert ein erheblicher klinischer und psychosozialer Versorgungsbedarf. Die „patient needs“ gehen</p>	<p>Patienten abgesetzt werden. Im Vergleichsarm wurde bei 16 % der Patienten die topische Therapie abgesetzt, was das Gesamtergebnis nicht infrage stellt. Allerdings steht mit Dupilumab erstmalig eine systemische Therapieoption als Langzeitbehandlung für Patienten mit atopischer Dermatitis zur Verfügung. Die systemischen Therapien, welche für ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime gemäß bestimmter zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Verfügung stehen, sind im Gegensatz dazu für eine Langzeitbehandlung über 52 Wochen und länger nicht geeignet. Eine kontinuierliche Gabe der topischen Glukokortikoide wird weder klinisch (aufgrund von Nebenwirkungen) noch gemäß Zulassung empfohlen. Trotz beschriebener Einschränkungen in der CHRONOS Studie kann davon ausgegangen werden, dass die bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie in Form eines patientenindividuell optimierten Therapieregimes weitestgehend adäquat umgesetzt wurde.</p> <p>In der Gesamtschau werden die positiven Effekte von Dupilumab auf alle untersuchten Morbiditäts-Endpunkte und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß des</p>
---	--

⁵ Nørreslet LB, Ebbenhøj NE, Ellekilde Bonde JP, Thomsen SF, Agner T. The impact of atopic dermatitis on work life - a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Jan;32(1):23-38..

⁶ Radtke MA, Schaefer I, Glaeske G, Jacobi A, Augustin M: Prevalence and Comorbidities in Adults with Psoriasis Compared to Atopic Eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31 (1): 151-157.

⁷ Augustin M, Radtke MA, Glaeske G, Reich K, Christophers E, Schaefer I, Jacobi A: Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema. *Dermatology* 2015; 231: 35-40.

⁸ Wetzelschellner S, Wollenberg A. Eczema herpeticum. *Hautarzt*. 2004 Jul;55(7):646-52.

⁹ Sampogna F. Life course impairment and quality of life over time. *Curr Probl Dermatol*. 2013;44:47-51.

¹⁰ Augustin M: Cumulative Life Course Impairment: Identifying Patients at Risk, in: Kimball AB, Linder MD, Itin P, Jemec G (Hrsgg.): *Dermatological Diseases and Cumulative Life Course Impairment*. (Current Problems in Dermatology, Vol. 44). Basel: Karger Verlag 2013: 74-81.

<p>dabei weit über die Abheilung der Hautveränderungen hinaus und betreffen alle Lebensbereiche¹¹.</p> <p>Zur Erfassung des klinischen Schweregrades der Neurodermitis werden verschiedene Scores eingesetzt, von denen am häufigsten der EASI¹² und der SCORAD¹³ verwendet werden. Ein gleichlautender internationaler Standard wurde hier bisher nicht entwickelt¹⁴. Auch für die Erfassung der Lebensqualität bei Neurodermitis stehen zahlreiche Methoden zur Verfügung¹⁵. Am häufigsten wird hier der Dermatology Life Quality Index (DLQI) eingesetzt¹⁶.</p> <p>Bei den meisten Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis kommt es zu Langzeitverläufen mit unterschiedlichen Verlaufsmustern, die chronisch persistierend, periodisch schubweise oder saisonal sein können. Eine Arzneimitteltherapie ist in den meisten Fällen, eine Basistherapie mit wirkstofffreien Externa praktisch immer notwendig. Standard</p>	<p>Zusatznutzens als beträchtlich eingestuft.</p>
--	---

¹¹ Steinke S, Langenbruch A, Ständer S, Franzke N, Augustin M: Therapeutic Benefits in Atopic Dermatitis Care from the Patients' Perspective. Results of the German National Health Care Study 'Atopic Health'. *Dermatology* 2014; 1 (4): 358- 364.

¹² Leshem YA et al, *British Journal of Dermatology* (2015) 172, pp1353–1357 1353.

¹³ Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Patel N, Immaneni S, White T, Kantor R, Hsu DY, Silverberg JI. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2017 Nov;177(5):1316-1321..

¹⁴ Laird M, Lo Sicco K. Defining and Measuring the Scope of Atopic Dermatitis. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1027:93-104.

¹⁵ Blome C, Radtke MA, Eissing L, Augustin M: Quality of Life in Patients with Atopic Dermatitis: Disease Burden, Measurement, and Treatment Benefit. *Am J Clin Dermatol* 2016; 17 (2): 163-169.

¹⁶ Augustin M, Zschocke I, Lange S, Seidenglanz K, Amon U: Lebensqualität bei Hauterkrankungen: Vergleich verschiedener Lebensqualitäts-Fragebögen bei Psoriasis und atopischer Dermatitis [Quality of Life in Skin Diseases: Methodological and Practical Comparison of Different Quality of Life Questionnaires in Psoriasis and Atopic Dermatitis]. *Hautarzt* 1999; 50: 715-722.

der Therapie ist die S2K-Leitlinie der AWMF, die letztmals 2016 aktualisiert wurde¹⁷. In schweren Fällen sind die Krankheitsverläufe nicht mit topischen Therapien oder UV-Licht beherrschbar, so dass Systemtherapeutika indiziert sind. Bisher stehen für die Langzeittherapie jedoch keine zugelassenen Systemtherapeutika zur Verfügung, so dass lediglich intervallweise Ciclosporin und systemische Glukokortikosteroide¹⁸ sowie - im Off-label use - Immunsuppressiva wie Azathioprin, Mycophenolatmofetil oder Methotrexat eingesetzt werden können. Wichtige flankierende Maßnahmen zur Arzneimitteltherapie sind eine individuelle psychosoziale Begleitung der Patienten sowie die Sekundär- und Tertiärprävention, welche in einer wissenschaftlichen Leitlinie zur Allergieprävention für atopische Erkrankungen verankert ist¹⁹. Insbesondere strukturierte Schulungsprogramme haben sich als äußerst hilfreich für die Versorgung bei Kindern und ihren Eltern wie auch bei Erwachsenen erwiesen^{20,21}.

Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

¹⁷ Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, Fölster-Holst R, Gieler U, Kahle J, Kapp A, Nast A, Nemat K, Ott H, Przybilla B, Roecken M, Schlaeger M, Schmid-Grendelmeier P, Schmitt J, Schwennesen T, Staab D, Worm M: S2k Guideline on Diagnosis and Treatment of Atopic Dermatitis - Short Version. J Dtsch Dermatol Ges 2016; 14 (1): 92-106..

¹⁸ Schmitt J, Schaekel K, Fölster-Holst R, Bauer A, Oertel R, Augustin M, Aberer W, Luger T, Meurer M: Prednisolone vs Ciclosporin for Severe Adult Eczema - An Investigator-Initiated Double-Blind Placebo-Controlled Multicentre Trial. Br J Dermatol 2010; 162 (3): 661-668.

¹⁹ AWMF S3-Leitlinie Allergieprävention. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/061-016l_S3_Allergiepraevention_2014-07.pdf; letzter Zugriff 04.3.2018

²⁰ Staab D, Diepgen TL, Fartasch M, Kupfer J, Lob-Corzilius T, Ring J, Scheewe S, Scheidt R, Schmid-Ott G, Schnopp C, Szczepanski R, Werfel T, Wittenmeier M, Wahn U, Gieler U. Age related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicentre, randomised controlled trial. BMJ. 2006 Apr 22;332(7547):933-8.

²¹ Heratizadeh A, Werfel T, Wollenberg A, Abraham S, Plank-Habibi S, Schnopp C, Sticherling M, Apfelbacher C, Biedermann T, Breuer K, Fell I, Fölster-Holst R, Heine G, Grimm J, Hennighausen L, Kugler C, Reese I, Ring J, Schäkel K, Schmitt J, Seikowski K, von Stebut E, Wagner N, Waßmann-Otto A, Wienke-Graul U, Weisshaar E, Worm M, Gieler U, Kupfer J; Arbeitsgemeinschaft

Die dermatologische Versorgung der Neurodermitis in Deutschland ist inzwischen gut charakterisiert²². Für die Beobachtung der Arzneimitteltherapie unter Alltagsbedingungen wurde ferner das Neurodermitis-Register TREAT gegründet²³. Bei Neurodermitis der Erwachsenen sind Dermatologen und Hausärzte, im jungen Erwachsenenalter zum Teil auch noch Kinderärzte die häufigsten Verordner. In den Versorgungstudien AtopicHealth 1 und 2 findet sich eine relevante Anzahl von Patienten mit hohem Bedarf, der mit den bisherigen Therapieoptionen nicht hinreichend gedeckt werden konnte. Lücken in der Versorgung betreffen dabei sowohl den Einsatz von Systemtherapeutika wie auch die erforderlichen Maßnahmen der Prävention und Edukation.

Die Arzneimittelversorgung weist in Deutschland erhebliche regionale Disparitäten auf und ist insgesamt sehr heterogen. Aus allen Schriften wie auch aus den patientenbezogenen Studien geht hervor, dass ein hochgradiger Bedarf nach wirksamen, innovativen Therapieoptionen besteht³³. Angesichts der hohen chronischen Belastung vieler Patienten mit Neurodermitis sowie einer Vielzahl von bisher nur unzureichend gedeckten „patient

Neurodermitisschulung für Erwachsene (ARNE) Study Group. Effects of structured patient education in adults with atopic dermatitis: Multicenter randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Sep;140(3):845-853.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.029. Epub 2017 Feb 24.

²² Langenbruch A, Radtke M, Franzke N, Ring J, Foelster-Holst R, Augustin M: Quality of Health Care of Atopic Eczema in Germany: Results of the National Health Care Study AtopicHealth. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28 (6): 719- 726.

²³ Schmitt J, Abraham S, Trautmann F, Stephan V, Fölster-Holst R, Homey B, Bieber T, Novak N, Sticherling M, Augustin M, Kleinheinz A, Elsner P, Weidinger S, Werfel T: Einsatz und Wirksamkeit von Systemtherapien bei Erwachsenen mit schwerer Neurodermitis: Erste Ergebnisse des deutschen Neurodermitis-Registers TREATgermany [Usage and Effectiveness of Systemic Treatments in Adults with Severe Atopic Eczema: First Results of the German Atopic Eczema Registry Treatgermany]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017; 15 (1): 49-59.

needs“ besteht bei den schwereren Formen ein erheblicher Bedarf nach wirksamen, zugelassenen systemischen Therapeutika. Die Deutsche Dermatologische Gesellschaft begrüßt daher die Entwicklung neuer Wirkstoffe, von denen Dupilumab nunmehr als erstes in die Versorgung gelangt ist.

Vor diesem Hintergrund nimmt Prof. Dr. Augustin für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft zur Dupilumab-Dossierbewertung des IQWiG vom 01.03.2018 Stellung.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

<p>3/4</p>	<p>Zitat: „Der G-BA beschreibt, dass eine Therapieanpassung während der Schübe abzugrenzen ist von einer Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen und vorausgesetzt wird, diese jedoch nicht als patientenindividuell optimiertes Therapieregime im Rahmen des angestrebten Anwendungsgebietes anzusehen ist. Neben der Behandlung der Schübe sollte ebenso eine Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen im Rahmen der Studie möglich sein.“</p> <p>Stellungnahme: Die Definition von Schüben der Neurodermitis ist komplex und wird in der Literatur uneinheitlich gehandhabt. Auch ist der Verlauf der Neurodermitis hochvariabel und zudem nicht zwingend schubweise. Für die Behandlung von Schüben wie auch das Langzeitmanagement nach Schüben („Langzeitmanagement“) gilt daher grundsätzlich das Gebot einer patientenindividuell adaptierten Therapie. Für letztere gibt es jedoch im Langzeitverlauf keine mit hinreichender Evidenz belegten Empfehlungen, so dass für das Design von Interventionsstudien derzeit keine standardisierten Empfehlungen abzuleiten sind.</p>	<p>Da das Anwendungsgebiet von Dupilumab die Behandlung der moderaten bis schweren atopischen Dermatitis umfasst, können je nach Ausprägung der Erkrankung und Vorbehandlung der Patienten sowohl topische Therapien als auch systemische Therapien zur Anwendung kommen. Bei der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vorausgesetzt, dass in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime zum Einsatz kommt. Bei einer Unverträglichkeit kommen andere, alternative Wirkstoffe zur Anwendung. Insbesondere da es sich bei der atopischen Dermatitis um eine Erkrankung mit fluktuierender Symptomatik – auch saisonal bedingt – handelt, muss die Behandlung individuell angepasst werden. Eine bestimmte Therapie, die für alle Patienten zweckmäßig ist, kann nicht bestimmt werden.</p> <p>Eine Therapieanpassung während der Schübe ist abzugrenzen von einer Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen. Eine Therapieanpassung während eines Schubes (z.B. kurzfristige Gabe von systemischen Glukokortikoiden) kann notwendig sein. Dies wäre als ein Bestandteil des patientenindividuell optimierten Therapieregimes im Rahmen des angestrebten Anwendungsgebietes anzusehen. Neben der Behandlung der Schübe sollte ebenso eine Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen möglich sein.</p>
<p>4</p>	<p>Zitat: „Eine separate Betrachtung der Patientenpopulation mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie mit Ciclosporin nicht infrage kommt, erfolgt abweichend vom Vorgehen des pU nicht.“</p> <p>Stellungnahme: Diese Schlussfolgerung ist nachvollziehbar, da Gegenstand der Bewertung die gesamte Patientenpopulation ist, für die eine Systemtherapie in Frage kommt. Allerdings handelt es nach Zulassungstext nicht um „schwere atopische Dermatitis“, sondern um „mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis“.</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

4	<p>Zitat: „Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestbehandlungsdauer von 6 Monaten herangezogen. Eine solche Mindestbehandlungsdauer wurde auch vom G-BA empfohlen. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der RCTs mit einer Mindestbehandlungsdauer von 12 Wochen berücksichtigt.“</p> <p>Stellungnahme: Die Beschränkung auf randomisierte kontrollierte Studien mit einer Mindestbehandlungsdauer von sechs Monaten und damit der Ausschluss von Studien kürzerer Behandlungsdauer ist nicht akzeptabel. Angesichts der hohen Krankheitslast von Neurodermitis bedeutet für die betroffenen jeder krankheitsgeminderte Tag („disease controlled day“) einen erheblichen Wert. Auch eine Behandlungsdauer von 12-16 Wochen stellt somit bei rasch ansprechenden Therapien einen relevanten Therapiezeitraum dar, in dem der patientenrelevante Zusatznutzen dargelegt werden kann. Es widerspricht den Grundsätzen der medizinischen Ethik, kürzere Behandlungszeiten nicht in die Betrachtung aufzunehmen und mittelbar Patienten randomisierte Behandlungen von mehr als 16 Wochen zuzumuten, in denen ihnen eine patientenindividualisierte Behandlungsfreiheit nicht ermöglicht wird. Dem Gemeinsamen Bundesausschuss wird nochmals nahegelegt, seine restriktive Haltung zur Mindestbeobachtungsdauer bei Studien an Patienten mit schweren chronisch-entzündlichen Hautkrankheiten zu revidieren. Eine entsprechende Kommentierung ist bereits in den Stellungnahmen zur Psoriasis erfolgt (Brodalumab - 2017-12-20, A17-42, DMF – 2018-01-23A17). Vor diesem Hintergrund sollten die Daten der sog. CAFE-Studie verwendet werden, zumal diese nach der 16wöchigen Behandlungszeit auch noch eine längerfristige Nachbeobachtungszeit beinhaltet.</p>	<p>Begründung:</p> <p>Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte CHRONOS Studie.</p> <p>Im Dossier zieht der pharmazeutische Unternehmer außerdem die Studie CAFE für den Nachweis des Zusatznutzens heran. Die CAFE Studie stellt eine randomisierte, doppelblinde Phase-3-Studie dar, in welcher Dupilumab mit Placebo verglichen wird. Eine standardisierte Hintergrundtherapie steht für alle Patienten zur Verfügung. Die Behandlungsdauer von 16 Wochen ist jedoch nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab als Langzeitbehandlung bei der chronisch verlaufenden sowie saisonal fluktuierenden atopischen Dermatitis zu machen.</p> <p>[...]</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Auswertungen zum finalen Datenschnitt vom Dezember 2016 herangezogen, da zu diesem Zeitpunkt alle randomisierten Patienten Woche 52 erreicht hatten.</p>
---	---	--

5	<p>Zitat: „Für die Studie CHRONOS besteht die Einschränkung, dass ein proaktiver Therapieansatz nicht vorgesehen war.“</p> <p>Stellungnahme: Am Fehlen eines proaktiven Therapieansatzes ist nichts zu beanstanden. Grund: eine proaktive Therapie stellt keinesfalls eine evidenzbasierte Handlungsgrundlage für die Langzeittherapie dar. Für die Behandlungsdauer von 52 Wochen – wie in der vorliegenden Studie CHRONOS gewählt – gibt es keine publizierten Studiendaten, die die Überlegenheit einer proaktiven Therapie mit topischen Glukokortikosteroiden gegenüber einer reaktiven Therapie belegen. Die S2k-Leitliniengruppe zur Neurodermitis hat deswegen auf eine Empfehlung verzichtet, stets einen proaktiven Therapieansatz im mittel- und langzeitigen Management der Erkrankung zu wählen. Aus diesem Grunde stellt der Verzicht auf einen proaktiven Therapieansatz in der Studie CHRONOS keinen zu beanstandenden Nachteil dar.</p>	<p>Die vorgelegte Studie CHRONOS (n=740) ist eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-3-Studie in welcher Dupilumab in Kombination mit topischen Glukokortikoiden (TCS) gegenüber Placebo in Kombination mit TCS verglichen wird. In der Studie werden zwei verschiedene Dupilumab Dosierungen (300 mg Dupilumab 1-mal pro Woche (n= 319) oder 300 mg Dupilumab 1-mal alle zwei Wochen (n=106)) gegenüber Placebo+ TCS (n=315) verglichen.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens werden ausschließlich jene Patienten herangezogen, welche die in Deutschland zugelassene Dosierung von Dupilumab (1-mal alle 2 Wochen) während der Studie verabreicht bekommen haben.</p> <p>In diese Studie wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis eingeschlossen. Der Schweregrad der atopischen Dermatitis war in der Studie definiert über einen Investigator's Global Assessment (IGA) ≥ 3, Läsionen $\geq 10\%$ der Körperoberfläche, Eczema Area and Severity Index (EASI) ≥ 16 sowie einen Peak Pruritus NRS ≥ 3. Es wurden Patienten in die Studie eingeschlossen die in den letzten 6 Monaten vor Studieneinschluss auf topische und/oder systemische Therapien versagt haben.</p>
5	<p>Zitat: „Den Studienunterlagen ist zu entnehmen, dass im Studienverlauf etwa 16 % der Patientinnen und Patienten der Vergleichsgruppe läsionsfrei oder fast läsionsfrei waren und die Therapie somit gemäß den Vorgaben der Studie unterbrochen wurde. Inwieweit für einen Teil der Patientinnen und Patienten der proaktive Therapieansatz die patientenindividuell optimale Therapiestrategie dargestellt hätte, geht aus den Studienunterlagen nicht hervor. Diese Einschränkung wird bei der Ableitung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie berücksichtigt.“</p> <p>Stellungnahme: Aus medizinischer Sicht ist es nicht zweckmäßig, die 16 % von Patientinnen und Patienten der Vergleichsgruppe aus der Betrachtung auszuschließen. Wie vorausgehend ausgeführt, gibt es weder Studienevidenz noch eine Leitlinienvorgabe, die bei diesen Patienten im erscheinungsfreien Zeitraum eine proaktive Therapie zwingend nahegelegt hätte. Für diese Patienten der CHRONOS-Studie ist zudem keinesfalls klar, ob überhaupt eine längerfristige Unterbrechung der Behandlung erfolgt ist.</p>	<p>Zu Beginn der Studie erhielten alle Patienten nach einer Auswaschphase eine standardisierte Hintergrundtherapie mit mittelstark wirksamen TCS. Im Verlauf der Studie waren abhängig vom Krankheitsverlauf weitere Anpassungen der Begleitbehandlung vorgesehen. Stellen mit empfindlicher Haut wurden mit schwach wirksamen TCS oder topischen Calcineurininhibitoren (TCI) behandelt und konnten patientenindividuell angepasst werden. Die Therapie mit mittelstark wirksamen TCS wurde bei läsionsfreiem oder beinahe läsionsfreiem Hautbild auf schwach wirksame TCS reduziert und danach abgesetzt. Bei erneutem Auftreten der Läsionen wurde die Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS reinitiiert. Falls die Läsionen unter mittelstarkwirksamen TCS fortbestanden oder sich verschlechterten war eine Therapieeskalation möglich. Als Rescue–Therapie waren stark oder sehr stark wirksame TCS,</p>

5	<p>Zitat: „Zudem wurde zu Studienbeginn nicht patientenindividuell entschieden, welche Therapie für die Patientinnen und Patienten im Einzelfall optimal gewesen wäre. Vielmehr erhielten alle Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms – trotz vorigen unzureichenden Ansprechens auf topische und / oder systemische Therapien – zu Studienbeginn zunächst eine einheitlich vorgegebene Therapie mit mittelstarken topischen Therapien. Diese potenziell unzureichende Behandlung kann die Ergebnisse zu Studienbeginn beeinflussen.“</p> <p>Stellungnahme: Die Einleitung der Therapie mit mittelstarken topischen Glukokortikosteroiden kann nicht als studienbedingter Nachteil angesehen werden. Vielmehr ist es naheliegend, in der Initialtherapiephase eine für alle Patienten gleichlautende Initialtherapie zu definieren.</p>	<p>systemische Glukokortikoide, systemische nicht steroidale Immunsuppressiva und Phototherapie möglich.</p> <p>Eine Rescue-Therapie, welche in den ersten zwei Wochen nach Studienbeginn eingesetzt wurden, führte zum Abbruch der Studie für die Patienten. Erfolgte die Rescue-Therapie mit systemischen Therapieoptionen oder Phototherapie nach Woche 2 der Studie so konnte die Behandlung nach einer Auswaschphase weitergeführt werden.</p> <p>Die als Begleittherapie eingesetzten topischen Glukokortikoide wurden demnach zulassungskonform bei allen Patienten abgesetzt, wenn sie läsionsfrei oder fast läsionsfrei waren (16 % der Patienten im Vergleichsarm). Die Patienten im relevanten Dupilumab Studienarm wurden, entsprechend der Zulassung, kontinuierlich über den gesamten Studienzeitraum mit Dupilumab behandelt. In der CHRONOS Studie standen systemische Therapieoptionen (u.a. Ciclosporin und systemische Glukokortikoide) als Rescue-Therapie für die Behandlung eines Schubes zur Verfügung. Während im Interventionsarm alle Patienten mit der systemischen Therapie Dupilumab behandelt wurden, erhielten im Vergleichsarm 26 % eine systemische Therapie im Rahmen einer Rescue-Therapie.</p>
---	--	--

<p>6</p>	<p>Zitat: „Die Studie CAFE ist aufgrund der Behandlungsdauer von 16 Wochen nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen einer langfristigen Dupilumab-Gabe bei der chronisch verlaufenden atopischen Dermatitis zu treffen. Die Studie wird in der vorliegenden Nutzenbewertung zur Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen.“</p> <p>Stellungnahme: Es ist nochmals ausdrücklich darauf hinzuweisen, dass eine Behandlungsdauer von 16 Wochen bei der vorliegenden Indikation Neurodermitis durchaus geeignet ist, um Aussagen zum Zusatznutzen einer systemischen Arzneimitteltherapie zu treffen. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund, dass die in Frage kommenden systemischen Vergleichstherapien (Glukokortikosteroide, Ciclosporin) regelhaft ebenfalls nicht in längeren konsekutiven Behandlungsperioden eingesetzt werden.</p>	<p>Begründung:</p> <p>Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte CHRONOS Studie.</p> <p>Im Dossier zieht der pharmazeutische Unternehmer außerdem die Studie CAFE für den Nachweis des Zusatznutzens heran. Die CAFE Studie stellt eine randomisierte, doppelblinde Phase-3-Studie dar, in welcher Dupilumab mit Placebo verglichen wird. Eine standardisierte Hintergrundtherapie steht für alle Patienten zur Verfügung. Die Behandlungsdauer von 16 Wochen ist jedoch nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab als Langzeitbehandlung bei der chronisch verlaufenden sowie saisonal fluktuierenden atopischen Dermatitis zu machen.</p> <p>[...]</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Auswertungen zum finalen Datenschnitt vom Dezember 2016 herangezogen, da zu diesem Zeitpunkt alle randomisierten Patienten Woche 52 erreicht hatten.</p>
<p>6</p>	<p>Zitat: „Für die Endpunkte Juckreiz (Peak Pruritus Numerical Rating Scale [NRS]), Schlafstörungen (visuelle Analogskala [VAS] des Scoring Atopic Dermatitis [SCORAD]), patientenberichtete Symptomatik (Patient-Oriented Eczema Measure [POEM]), Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimension [EQ-5D]-VAS) sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen über den Dermatology Life Quality Index (DLQI), wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.“</p> <p>Stellungnahme: Das Verzerrungspotenzial für die genannten Endpunkte, von denen Juckreiz, Schlafstörungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI) von höchster Relevanz sind, ist nach Auffassung des Stellungnehmenden nicht als hoch einzustufen, da die Datenlage eindeutig und die gewählten Parameter valide sind.</p>	<p>Bei den für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkten (Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), Patientenberichtete Symptomatik (POEM), Lebensqualität (DLQI), Schlafstörungen (SCORAD-VAS)) zeigte sich ein relevanter, zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlicher Anteil fehlender Werte von etwa 7 % im Dupilumab-Arm und 16 % im Kontrollarm. Beim Endpunkt Juckreiz (Peak Pruritus NRS) liegt ein Anteil fehlender Werte von insgesamt über 30 % vor. Der pharmazeutische Unternehmer zieht in seinem Dossier keine Auswertungsstrategien heran in welcher die beobachteten Werte nach einer Rescue-Behandlung herangezogen werden und fehlende Werte ersetzt werden. Für stetige Endpunkte wird daher für die Nutzenbewertung von Dupilumab die in der CHRONOS Studie prädefinierte Sensitivitätsanalyse herangezogen, dabei werden fehlende Werte mittels multipler Imputation ersetzt. Für Endpunkte (dichotome Zielgrößen) mit fehlenden Analysen führte das IQWiG eigene Berechnungen durch. Dabei wurden fehlende Werte in beiden Behandlungsarmen gemäß dem Ereignisanteil in der</p>

<p>9</p>	<p>Zitat: „Gleichzeitig wird wegen des Anteils der Patienten, die potenziell nicht patientenindividuell optimiert behandelt wurden (etwa 16 %), nicht davon ausgegangen, dass die vorliegenden Effekte vollständig aufgehoben würden. Deshalb wird das Ausmaß des Zusatznutzens zusammenfassend als nicht quantifizierbar eingestuft.“</p> <p>Stellungnahme: Für die Schlussfolgerung, dass das Ausmaß des Zusatznutzens zusammenfassend als nicht quantifizierbar einzustufen ist, fehlt eine hinreichende Grundlage. Die 16 % zitierten Patienten stellen keine „nicht patientenindividuell optimiert“ behandelte Gruppe dar, so dass hieraus keine Schlussfolgerungen auf einen nicht quantifizierbaren Nutzen zu stellen sind.</p>	<p>Kontrollgruppe ersetzt.</p> <p>[...]</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis von einer randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Phase-III-Studie. Aus der dreiarmigen Studie sind der Vergleichsarm (Placebo+TCS) sowie der Dupilumab - Arm mit zulassungskonformer Dosierung relevant. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft ebenso wie die Endpunkte Gesamtmortalität und alle berücksichtigten Nebenwirkungsendpunkte.</p> <p>Durch einen relevanten, zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlichen Anteil fehlender Werte wurde das ITT-Prinzip bei den Auswertungen zu den Morbiditätseindpunkten verletzt und somit das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.</p> <p>Da für die Symptom-Endpunkte patientenberichtete Symptomatik (POEM) und Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität jeweils valide Sensitivitätsanalysen vorliegen, wird die Ergebnissicherheit dieser Endpunkte trotz hohem Verzerrungspotenzial nicht herabgestuft.</p> <p>Insgesamt wird daher für die Aussagesicherheit ein Hinweis abgeleitet.</p>
<p>13</p>	<p>Zitat: „Die Studie CAFE ist aufgrund der Behandlungsdauer von 16 Wochen nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen einer langfristigen Dupilumab-Gabe bei atopischer Dermatitis zu treffen.“</p> <p>Stellungnahme: Die Studie CAFE kann trotz einer Behandlungsdauer von 16 Wochen relevante Informationen für die Nutzenbewertung der atopischen Dermatitis beitragen, vgl. hierzu die vorausgehenden Kommentare zu Seite 6.</p>	<p>Im Dossier zieht der pharmazeutische Unternehmer außerdem die Studie CAFE für den Nachweis des Zusatznutzens heran. Die CAFE Studie stellt eine randomisierte, doppelblinde Phase-3-Studie dar, in welcher Dupilumab mit Placebo verglichen wird. Eine standardisierte Hintergrundtherapie steht für alle Patienten zur Verfügung. Die Behandlungsdauer von 16 Wochen ist jedoch nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab als Langzeitbehandlung bei der chronisch verlaufenden sowie saisonal fluktuierenden atopischen Dermatitis zu machen.</p> <p>[...]</p>

<p>19</p>	<p>Zitat: „Für die Behandlung der atopischen Dermatitis wird in den Leitlinien neben einem reaktiven auch ein proaktiver Therapieansatz empfohlen.“</p> <p>Stellungnahme: Die Aussage, dass in der S2k-Leitlinie zur Neurodermitis neben einer reaktiven auch eine proaktive Therapie empfohlen wird, heißt nicht, dass diese proaktive Therapie einen zwingend anzuwendenden Standard darstellt. Die Wortwahl lautet „kann empfohlen werden“ und bezieht sich vornehmlich auf kürzere Phasen. Für die proaktive Therapie mit Glukokortikosteroiden fehlen aber die Langzeitdaten, um diese im Vergleich zu einer reaktiven Therapie zu empfehlen. Dieser Sachverhalt wird auch in dem von der Leitlinie zitierten Review konstatiert¹.</p>	<p>Gemäß Zulassung sind jene Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, die für eine systemische Therapie in Frage kommen; dies schließt den Einsatz von phototherapeutischen Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht aus, auch wenn diese nicht den systemischen Therapien zugeordnet werden. Unter Abwägung des Nutzen-Schaden Verhältnisses in Verbindung mit patientenindividuellen Faktoren sowie Krankheitsverläufen stellen nach ärztlicher Maßgabe phototherapeutische Verfahren in Form der NB-UV-B-Bestrahlung sowie der UVA-Therapie mögliche und geeignete Therapieoptionen dar.</p> <p>Da das Anwendungsgebiet von Dupilumab die Behandlung der moderaten bis schweren atopischen Dermatitis umfasst, können je nach Ausprägung der Erkrankung und Vorbehandlung der Patienten sowohl topische Therapien als auch systemische Therapien zur Anwendung kommen. Bei der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vorausgesetzt, dass in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime zum Einsatz kommt. Bei einer Unverträglichkeit kommen andere, alternative Wirkstoffe zur Anwendung. Insbesondere da es sich bei der atopischen Dermatitis um eine Erkrankung mit fluktuierender Symptomatik – auch saisonal bedingt – handelt, muss die Behandlung individuell angepasst werden. Eine bestimmte Therapie, die für alle Patienten zweckmäßig ist, kann nicht bestimmt werden.</p> <p>Eine Therapieanpassung während der Schübe ist abzugrenzen von einer Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen. Eine Therapieanpassung während eines Schubes (z.B. kurzfristige Gabe von systemischen Glukokortikoiden) kann notwendig sein. Dies wäre als ein Bestandteil des patientenindividuell optimierten Therapieregimes im Rahmen des angestrebten Anwendungsgebietes anzusehen. Neben der Behandlung der Schübe sollte ebenso eine Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen möglich sein.</p>
-----------	--	---

¹ Schmitt J, von Kobyletzki L, Svensson A, Apfelbacher C. Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and

19	<p>Zitat: „In der Studie CHRONOS erhielten die Patientinnen und Patienten im Dupilumab-Arm eine kontinuierliche Gabe von Dupilumab (1-mal alle 2 Wochen) auch bei läsionsfreiem oder fast läsionsfreiem Hautbild. Dies wird als eine dem proaktiven Therapieansatz vergleichbare Therapiestrategie in diesem Studienarm eingeschätzt.“</p> <p>Stellungnahme: Die kontinuierliche Gabe von Dupilumab im Abstand von zwei Wochen bei läsionsarmem Hautbild stellt keinen Widerspruch gegenüber dem Zulassungstext dar, sondern ist Ausdruck des Konzeptes, die immunologisch determinierte Entzündungsreaktion kontinuierlich zu kontrollieren. Sie ist daher im Studienprotokoll zu vertreten, zumal für eine patientenindividuelle Modifizierung der Dosierung die Datengrundlage wie auch das Zulassungslabel fehlen.</p>	Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
20	<p>Zitat: „Der Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 1) ist zu entnehmen, dass im Studienverlauf ab Woche 20 bis Woche 52 etwa 16 % der Patientinnen und Patienten der Vergleichsgruppe läsionsfrei oder fast läsionsfrei (IGA 0 oder 1) waren und die Therapie somit gemäß den Vorgaben der Studie unterbrochen wurde.“</p> <p>Stellungnahme: Zur Bewertung der 16% Patienten mit Erreichen eines IGA 0 oder 1 siehe vorausgehende Kommentare.</p>	Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

<p>22</p>	<p>Zitat: „Für die vorliegende Nutzenbewertung wird den Kriterien des pU zur Eignung der Patientinnen und Patienten für eine systemische Therapie nicht gefolgt, zumal in der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie auch topische Therapien umfasst sind.“</p> <p>Stellungnahme: Das Zitat entzieht sich der Nachvollziehbarkeit. Eine vom GBA festgelegte ausschließliche topische Therapie als Vergleichstherapie widerspricht dem Zulassungstext des Gutachtenpräparates.</p>	<p>Gemäß Zulassung sind jene Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, die für eine systemische Therapie in Frage kommen; dies schließt den Einsatz von phototherapeutischen Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht aus, auch wenn diese nicht den systemischen Therapien zugeordnet werden. Unter Abwägung des Nutzen-Schaden Verhältnisses in Verbindung mit patientenindividuellen Faktoren sowie Krankheitsverläufen stellen nach ärztlicher Maßgabe phototherapeutische Verfahren in Form der NB-UV-B-Bestrahlung sowie der UVA-Therapie mögliche und geeignete Therapieoptionen dar.</p> <p>Da das Anwendungsgebiet von Dupilumab die Behandlung der moderaten bis schweren atopischen Dermatitis umfasst, können je nach Ausprägung der Erkrankung und Vorbehandlung der Patienten sowohl topische Therapien als auch systemische Therapien zur Anwendung kommen. Bei der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vorausgesetzt, dass in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime zum Einsatz kommt. Bei einer Unverträglichkeit kommen andere, alternative Wirkstoffe zur Anwendung. Insbesondere da es sich bei der atopischen Dermatitis um eine Erkrankung mit fluktuierender Symptomatik – auch saisonal bedingt – handelt, muss die Behandlung individuell angepasst werden. Eine bestimmte Therapie, die für alle Patienten zweckmäßig ist, kann nicht bestimmt werden.</p>
-----------	--	---

36

Zitat: „Auf Basis der verfügbaren Daten können für die in Tabelle 14 und Tabelle 15 dargestellten Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für einzelne Endpunkte Belege ableitet.“

Stellungnahme:

Es ist nicht nachvollziehbar, warum angesichts der guten Datenlage und der signifikanten Überlegenheit von Dupilumab bei den patientenrelevanten Endpunkten nur Hinweise für einen Zusatznutzen vorliegen sollen. Bei den relevanten und klinisch entscheidenden Eckpunkten – zu denen ausdrücklich auch SCORAD 50/75/90 und EASI 50/75/90 gehörten - liegen jeweils gut belegte, relevante Daten für einen beträchtlichen patientenrelevanten Zusatznutzen vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Dupilumab zur Behandlung der mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, liegen aus der CHRONOS Studie Ergebnisse im Vergleich zu Placebo+TCS zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Zusammenfassend zeigen sich anhand der vorgelegten Daten unter der Endpunktkategorie Morbidität für die Symptome Juckreiz und Schlafstörungen, die patientenberichtete Symptomatik, den Gesundheitszustand, der Verbesserung des EASI Scores um 75 % bzw. 90 % sowie der Verbesserung des SCORAD Scores um 75 % ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab+TCS gegenüber Placebo+TCS.

Ebenso ergibt sich in der Endpunktkategorie der Lebensqualität beim Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab+ TCS gegenüber Placebo+TCS.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich Nachteile für die Behandlung mit Dupilumab hinsichtlich der Endpunkte Augenerkrankungen und Konjunktivits.

Somit zeigen sich positive Effekte für Morbidität und Lebensqualität sowie ein nachteiliger Effekt hinsichtlich Nebenwirkungen. Diese negativen Effekte stellen die beträchtlichen positiven Effekte von Dupilumab jedoch nicht in Frage.

Im relevanten Dupilumab-Arm werden die Patienten auch bei Läsionsfreiheit kontinuierlich weiterbehandelt. In beiden Armen konnte die topische Begleittherapie bei läsionsfreien sowie fast läsionsfreien Patienten abgesetzt werden. Im Vergleichsarm wurde bei 16 % der Patienten die topische Therapie abgesetzt, was das Gesamtergebnis nicht infrage stellt.

Zitat: „Die Unsicherheit aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte von über 30 % kann jedoch durch die Sensitivitätsanalyse nicht vollständig aufgehoben werden. Angesichts des hierdurch bedingten hohen Verzerrungspotenzials (siehe Abschnitt 2.4.2) ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.“

Stellungnahme:

Auch hier ist die Anzahl fehlender Werte nicht ausreichend, um einen patientenrelevanten Zusatznutzen zu relativieren.

Allerdings steht mit Dupilumab erstmalig eine systemische Therapieoption als Langzeitbehandlung für Patienten mit atopischer Dermatitis zur Verfügung. Die systemischen Therapien, welche für ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime gemäß bestimmter zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Verfügung stehen, sind im Gegensatz dazu für eine Langzeitbehandlung über 52 Wochen und länger nicht geeignet. Eine kontinuierliche Gabe der topischen Glukokortikoide wird weder klinisch (aufgrund von Nebenwirkungen) noch gemäß Zulassung empfohlen. Trotz beschriebener Einschränkungen in der CHRONOS Studie kann davon ausgegangen werden, dass die bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie in Form eines patientenindividuell optimierten Therapieregimes weitestgehend adäquat umgesetzt wurde. In der Gesamtschau werden die positiven Effekte von Dupilumab auf alle untersuchten Morbiditäts-Endpunkte und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich eingestuft.

38

Zitat: „Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“

Stellungnahme:

Für den Endpunkt Juckreiz ergibt sich aus fachgutachterlicher Sicht eindeutig ein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie.

Morbidität

Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von Juckreiz (Peak Pruritus NRS), EASI, SCORAD, Schlafstörungen (SCORAD–VAS), patientenberichteter Symptomatik (POEM) und Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) dargestellt.

Juckreiz (Peak Pruritus NRS)

Der Juckreiz wurde mittels der Peak Pruritus NRS Skala erfasst, wobei ein Wert von 0 kein Juckreiz und ein Wert von 10 den schlimmsten vorstellbaren Juckreiz entsprach.

Es wird die Verbesserung um ≥ 4 Punkte bis Woche 52 betrachtet. Für den Endpunkt Juckreiz zeigte sich für die relevante Teilpopulation der CHRONOS Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Dupilumab-Arm zeigte sich bei 69,7 % der Patienten eine Verbesserung des Juckreizes im Kontrollarm hingegen kam es bei 36,9 % der Patienten zu einer Verbesserung (Relatives Risiko (RR) 1,89; 95 %-Konfidenzintervall (KI) [1,50; 2,39]; $p < 0,0001$). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zeigen ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Dupilumab beim Erreichen einer Verbesserung des Juckreizes (RR: 1,64; 95 %-KI [1,27; 2,12]).

41	<p>Zitat: „Aus diesem Grund wird der Endpunkt Juckreiz abweichend von der Einschätzung des pU der Endpunktkategorie nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen zugeordnet.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Der Einschätzung des IQWiGs, dass Pruritus nicht der Kategorie „schwere Symptome/Folge Komplikationen“ zuzuordnen sei, ist aus folgenden fachlichen Gründen zu widersprechen.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Pruritus hat sich in der bisher größten deutschen Studie zur Versorgung der Neurodermitis (AtopicHealth 2011) als der von Patient am häufigsten genannte „patient need“ erwiesen, der von 97,4% der Patienten in der Routineversorgung als relevant angegeben wurde¹¹. Das Therapieziel hieraus lautete „Keinen Juckreiz mehr haben“.2. In zwei unabhängigen deutschen Studien zur Versorgung der Neurodermitis war Pruritus signifikanter Prädiktor eingeschränkter Lebensqualität^{4,3}.3. Pruritus weist bei Neurodermitis nach deutschen Studien eine hohe Korrelation ($r=0,61$; $p<0,001$) mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (DLQI) auf⁴.4. Pruritus geht signifikant mit den weiteren schwerwiegenden Symptomen „Blutigkratzen der Haut“ und mit „quälender Schlaflosigkeit“ einher²². <p>Zusammengefasst stellt Pruritus bei Neurodermitis aufgrund seiner großen Häufigkeit, der fast immer quälenden und die Betroffenen schwer beeinträchtigenden Erscheinungsweise, seiner Interaktion mit allen Bereich der Lebensqualität ein schweres Symptom dar, das als solches in der Nutzenbewertung von Arzneimitteln berücksichtigt werden muss.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
----	---	--

42	<p>Zitat: „Daher wird der Endpunkt Schlafstörungen abweichend von der Einschätzung des pU der Endpunktkategorie nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen zugeordnet.“</p> <p>Stellungnahme: Schlafstörungen müssen ebenso wie Juckreiz (siehe vorausgehenden Kommentar zu S. 41) als schwerwiegende Symptom geführt werden, denn für Schlafstörungen gilt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schlafstörungen sind bei Neurodermitis ein signifikanter Prädiktor einer stark eingeschränkten Lebensqualität. 2. Juckreiz und Schlaflosigkeit sind klinisch eng assoziiert und gemeinsam häufiger Grund für die Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (Ergebnisse der AtopicHealth Studie 2011) 3. Schlafstörungen treten bei Neurodermitis in einem besonders hohen Maße auf und sind Prädiktoren für einen schweren Verlauf. 4. Nach der WHO-Klassifikation und aktuellen epidemiologischen Studien gelten Schlafstörungen als relevante Erkrankungen². 	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
----	---	--

² Saverio Stranges, William Tigbe, Francesc Xavier Gómez-Olivé, Margaret Thorogood, and Ngianga-Bakwin Kandala. Sleep Problems: An Emerging Global Epidemic? Findings From the INDEPTH WHO-SAGE Study Among More Than 40,000 Older Adults From 8 Countries Across Africa and Asia. *Sleep*. 2012 Aug 1; 35(8): 1173–1181.

<p>49/50</p>	<p>Zitat: „So stufen die europäischen Leitlinien [24] einen SCORAD > 40 als schwere Form der atopischen Dermatitis ein, das Positionspapier der European Task Force on Atopic Dermatitis / European Academy of Dermatology and Venerology Eczema Task Force [12] schlage dagegen einen SCORAD > 50 oder das Vorliegen eines persistierenden Ekzems als schwere atopische Dermatitis vor.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Die klinische Relevanz des SCORAD für die Operationalisierung des Schweregrades der Neurodermitis steht außer Frage. Zusammen mit dem EASI-Score wird er in den relevanten Leitlinien (Deutschland, europäische LL), den Empfehlungen von regulations- und HTA-Behörden (z.B. NICE) wie auch im weiteren Schrifttum (z.B. 1,14) empfohlen und in internationalen klinischen Studien verwendet. Das Studienregister Clinicaltrials.gov listet 17 klinische Studien, in denen der SCORAD eingesetzt wird³.</p> <p>Der Schwellenwert für eine mittelschwere bis schwere Form der Neurodermitis wird international nicht einheitlich gehandhabt, was jedoch den Wert des SCORAD für die patientenrelevante Nutzenbewertung in keiner Weise schmälert.</p> <p>Es ist in diesem Zusammenhang nicht nachvollziehbar, dass das IQWiG in seiner Bewertung die patientenrelevanten Endpunkte SCORAD50, SCORAD75 und SCORAD90 nicht in die Bewertung aufnimmt. Diese reflektieren in valider Weise eine patientenrelevante Verbesserung der Therapie und sind sogar geeigneter als der SCORAD100. Gleiches gilt für die Systematik des EASI.</p> <p>Es ist im Gegenteil davon abzuraten, SCORAD100 und EASI100 überhaupt zu verwenden, da die Erkrankung Neurodermitis auch in aktuell entzündungsfreier Form noch sog. „atopische Stigmata“ wie Xerosis, Lichenifikationen, Pulpitis sicca oder Keratosis pilaris sowie die weiteren Merkmale der defekten Hautbarriere aufweist.</p>	<p><i>Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD)</i></p> <p>Der SCORAD stellt ein weiteres etabliertes Instrument zur Beurteilung des Schweregrads der atopischen Dermatitis dar. Er setzt sich aus drei Komponenten zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beurteilung des flächenhaften Ausmaßes der Hautveränderungen durch den Arzt. - Beurteilung der Intensität der Hautveränderungen für 6 Symptome (Erythem, Ödem / Pappelbildung, Nässen / Krustenbildung, Hautabschürfung, Lichenifikation sowie Trockenheit nicht befallener Haut) durch den Arzt - patientenberichtete Erhebung der Symptome Schlaflosigkeit und Juckreiz der letzten 3 Tage oder Nächte jeweils auf einer VAS von 0 (keine Symptome) bis 10 (schwerste Symptome) <p>Aus den drei Komponenten des SCORAD wird ein Gesamtscore errechnet. Der SCORAD kann Werte zwischen 0 und 103 annehmen.</p> <p>Die Operationalisierung des SCORAD erfolgte anhand der Anzahl der Patienten, die vom Studienbeginn zu Woche 52 jeweils eine Verbesserung des SCORAD-Scores um 90 % (SCORAD 90) und 75 % (SCORAD 75) erreichten. Im Gesamtscore sind die Symptome Schlaflosigkeit und Juckreiz enthalten. Für den Endpunkt Schlaflosigkeit können die Auswertungen der SCORAD-VAS Skala verwendet werden. Für den Endpunkt Juckreiz liegen keine separaten Auswertungen vor.</p> <p><i>SCORAD 75 und SCORAD 90</i></p> <p>Ein SCORAD 75 – bzw. ein SCORAD 90 - Response wird als patientenrelevant gewertet.</p>
--------------	---	---

³ www.clinicaltrials.gov; Recherche vom 04.03.2018

Bereits bei der Nutzenbewertung von Therapeutika gegen Psoriasis wurde von den Fachexperten einheitlich darauf aufmerksam gemacht, dass die Verwendung eines Abheilungsscores von 100 % nicht sachgerecht für Entscheidungen der Versorgung ist und auch in der Bewertung der therapeutischen Nutzen 50-, 75- und 90-prozentige Verbesserungen der Basis-Scorewerte valide und patientenrelevante Outcomes darstellen. Dies gilt in noch stärkerem Maße für Neurodermitis, bei der auch ein komplett abgeheilter Befund nicht mit Scores von null einhergeht.

Zitat: „Der pU lässt außer Acht, dass auch Patientinnen und Patienten, die in der Vergangenheit systemische Therapien zur Behandlung der atopischen Dermatitis erhalten haben, grundsätzlich für eine systemische Therapie geeignet sind. Da es sich bei der atopischen Dermatitis um eine fluktuierende Erkrankung handelt, besteht die Möglichkeit, dass bei einem Krankheitsschub aufgrund dessen Schwere oder Verschlechterung der Symptomatik eine systemische Therapie erforderlich wurde, auch wenn zu einem anderen Zeitpunkt die Gabe topischer Therapien ausreichend war.“

Stellungnahme:

Das IQWiG spricht die Tatsache an, dass der Verlauf der Neurodermitis inter- und intraindividuell unterschiedlich sein kann und dass aufgrund der kurzfristigen Verschlechterung der Symptomatik in unterschiedlicher zeitliche Länge topische und/oder systemische Therapeutika erforderlich sein können. Diese Argumentation ist zutreffend, sie weist aber auch nochmals darauf hin, dass eine Behandlungsdauer von 12-16 Wochen unter kontrollierten Bedingungen zu relevanten Ergebnissen in der Neurodermitis-Versorgung führt. Dies unterstreicht die fehlende Sinnhaftigkeit, die Daten der CAFE-Studie nicht auch in die Nutzenbewertung einzubeziehen.

Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Dupilumab zur Behandlung der mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, liegen aus der CHRONOS Studie Ergebnisse im Vergleich zu Placebo+TCS zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

[...]

Somit zeigen sich positive Effekte für Morbidität und Lebensqualität sowie ein nachteiliger Effekt hinsichtlich Nebenwirkungen. Diese negativen Effekte stellen die beträchtlichen positiven Effekte von Dupilumab jedoch nicht in Frage.

Im relevanten Dupilumab-Arm werden die Patienten auch bei Läsionsfreiheit kontinuierlich weiterbehandelt. In beiden Armen konnte die topische Begleittherapie bei läsionsfreien sowie fast läsionsfreien Patienten abgesetzt werden. Im Vergleichsarm wurde bei 16 % der Patienten die topische Therapie abgesetzt, was das Gesamtergebnis nicht infrage stellt. Allerdings steht mit Dupilumab erstmalig eine systemische Therapieoption als Langzeitbehandlung für Patienten mit atopischer Dermatitis zur Verfügung. Die systemischen Therapien, welche für ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime gemäß bestimmter zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Verfügung stehen, sind im Gegensatz dazu für eine Langzeitbehandlung über 52 Wochen und länger nicht geeignet. Eine kontinuierliche Gabe der topischen Glukokortikoide wird weder klinisch (aufgrund von Nebenwirkungen) noch gemäß Zulassung empfohlen. Trotz beschriebener Einschränkungen in der CHRONOS Studie kann davon ausgegangen werden, dass die bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie in Form eines patientenindividuell optimierten Therapieregimes weitestgehend adäquat umgesetzt wurde.

In der Gesamtschau werden die positiven Effekte von Dupilumab auf alle untersuchten Morbiditäts-Endpunkte und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierlevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich eingestuft.

50/51	<p>Zitat: „Als Begründung führt er an, dass in der Therapie der atopischen Dermatitis neben der langfristigen Behandlung auch eine schnelle Symptombesserung relevant sei.“</p> <p>Stellungnahme: Es ist außer Frage, dass die schnelle Symptombesserung von hoher Patientenrelevanz ist, da – wie vorausgehend ausgeführt - jeder krankheitskontrollierte Tag aus Patientensicht einen eigenen Wert darstellt. Somit ist sowohl die Zeit bis zum Erreichen einer Krankheitskontrolle wie auch die Anzahl der krankheitskontrollierten Tage von vorrangiger Bedeutung.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
51	<p>Zitat: „Es ist nicht in Abrede zu stellen, dass neben einer langfristigen Krankheitskontrolle der atopischen Dermatitis auch schnelle Behandlungserfolge innerhalb eines Schubs von Bedeutung für die Patientinnen und Patienten sind, für eine umfassende Bewertung des Therapieerfolgs ist aber die vorgesehene Mindestbehandlungsdauer notwendig.“</p> <p>Stellungnahme: Selbstverständlich ist eine Mindestbehandlungsdauer notwendig, um einen therapeutischen Effekt abzugreifen. Für die vorliegende Erkrankung und deren Verlauf sind dafür Perioden von 12-16 Wochen bereits relevant.</p>	<p>[...]</p> <p>Eine Therapieanpassung während der Schübe ist abzugrenzen von einer Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen. Eine Therapieanpassung während eines Schubes (z.B. kurzfristige Gabe von systemischen Glukokortikoiden) kann notwendig sein. Dies wäre als ein Bestandteil des patientenindividuell optimierten Therapieregimes im Rahmen des angestrebten Anwendungsgebietes anzusehen. Neben der Behandlung der Schübe sollte ebenso eine Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen möglich sein.</p>

57/58	<p>Zitat: „Für die Dauer der Erkrankung liegen lediglich Angaben aus der Querschnittsstudie AtopicHealth vor (Mittelwert: 22,1 Jahre). In den Studien CHRONOS und CAFE war die mittlere Dauer der Erkrankung von etwa 30 Jahren etwas höher. Da es sich in den beiden Studien und der Querschnittsstudie jedoch jeweils um jahrzehntelang erkrankte Patientinnen und Patienten handelt, geht der pU von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse aus. Ergänzend weist der pU darauf hin, dass es für das Merkmal Region keine Effektmodifikation gibt. Zudem beschreibt er für jeden Endpunkt, dass sich die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen.“</p> <p>Stellungnahme: Hier ist in der Tat eine weitgehende Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Versorgungsalltag gegeben, was die gewählten Endpunkte angeht.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
-------	---	--

60	<p>Zitat: „Aufgrund der Anlage des Instruments erlauben Auswertungen zu EASI 90 und EASI 75 deshalb keine Rückschlüsse darauf, wie belastend die verbleibenden Symptome für die Patientinnen und Patienten sind. Eine Einschätzung der klinischen Relevanz der Änderungen im EASI ist aufgrund der Gestaltung des Instrument schwierig. Um diese Unsicherheiten aufzuheben, ist die Betrachtung des EASI 100 notwendig, durch den eine vollständige Remission der Erkrankung abgebildet ist. Die Auswertung des EASI 100 war in der Studie CHRONOS nicht geplant, der pU legt auch keine post hoc definierte Auswertung des EASI100 vor.“</p> <p>Stellungnahme: Dieser Aussage ist erneut zu widersprechen. EASI50, 75 und 90 erlauben valide Rückschlüsse darauf, ob die Therapie zu einer patientenrelevanten Besserung der Erkrankung geführt. Der EASI wurde nach clinicaltrials.gov in weltweit n=178 klinischen Studien eingesetzt und stellt somit den am häufigsten verwendeten Outcomes-Score dar. In der weit überwiegenden Anzahl der Fälle wurden dabei EASI50, EASI75 und EASI90 als relevante Endpunkte verwendet, nicht aber EASI100. Eine Bewertung des patientenrelevanten Nutzens auf der Basis von EASI 100 ist daher aus den zuvor ausgeführten Gründen unzweckmäßig und sollte nicht in die Nutzenbewertung aufgenommen werden.</p>	<p>Der EASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von Relevanz. Der EASI dient in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Ermittlung des Schweregrades der atopischen Dermatitis. Die Symptome Erythem, Ödem / Papelbildung, Abschürfungen sowie Lichenifikation der Haut werden jeweils für die Körperregionen Kopf und Hals, Rumpf, Arme und Beine vom Arzt mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 3 (sehr schwer) bewertet. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Basierend auf der Bewertung der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtscore gebildet. Der EASI-Score kann zwischen 0 (keine Anzeichen von atopischer Dermatitis) und 72 liegen.</p> <p>[...]</p> <p>Ein EASI 75 – bzw. ein EASI 90 - Response wird als patientenrelevant gewertet.</p> <p><i>Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD)</i></p> <p>Der SCORAD stellt ein weiteres etabliertes Instrument zur Beurteilung des Schweregrads der atopischen Dermatitis dar. Er setzt sich aus drei Komponenten zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beurteilung des flächenhaften Ausmaßes der Hautveränderungen durch den Arzt. - Beurteilung der Intensität der Hautveränderungen für 6 Symptome (Erythem, Ödem / Pappelbildung, Nässen / Krustenbildung, Hautabschürfung, Lichenifikation sowie Trockenheit nicht befallener Haut) durch den Arzt - patientenberichtete Erhebung der Symptome Schlaflosigkeit und Juckreiz der letzten 3 Tage oder Nächte jeweils auf einer VAS von 0 (keine Symptome) bis 10 (schwerste Symptome)
60	<p>Zitat: „Die Endpunkte EASI 90 und EASI 75 werden für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab nicht herangezogen. Die Ergebnisse beider Endpunkte zu Woche 52 sind in Anhang A des vorliegenden Berichts ergänzend dargestellt.“</p> <p>Stellungnahme: Die Herausnahme der Endpunkte EASI75 und EASI90 widerspricht den Grundsätzen der patientenrelevanten Nutzenbewertung und ist als unzweckmäßig abzulehnen.</p>	

62

Zitat: „Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Die Hautveränderungen sowie die Symptome Juckreiz und Schlaflosigkeit, die über den SCORAD bewertet werden, sind zwar patientenrelevant; allerdings werden bei dem SCORAD, ähnlich wie auch beim EASI (siehe oben), alle Symptome in einem Gesamtscore zusammengeführt. Aufgrund der Anlage des Instruments erlauben Auswertungen des Gesamtscores somit keine Rückschlüsse darauf, wie belastend die einzelnen Symptome (Hautveränderungen, Juckreiz, Schlaflosigkeit) separat für die Patientinnen und Patienten sind.“

Stellungnahme:

Diese Darstellung ist unzutreffend.

Ad 1) Beim EASI laufen nicht „alle Symptome“ in einen Gesamtscore. Dieser enthält weder Juckreiz noch Schlaflosigkeit als Items.

Ad 2) Auch der oSCORAD („objektive SCORAD“) enthält diese Items nicht, lediglich der pSCORAD.

Ad 3) Dessen ungeachtet stellt die Tatsache, dass oSCORAD und EASI als Gesamtscores jeweils eine Aggregation von klinischen Teilbefunden darstellen, keinen Nachteil in der Bewertung des klinischen Verlaufes dar – im Gegenteil ist der Sinn eines Gesamtscores ja die Aggregation von Teilbefunden. Sowohl SCORAD wie auch EASI sind in dieser Funktion konvergent validiert worden und reflektieren patientenrelevante Verläufe.

Das IQWiG wirft – wie schon bei der Psoriasis - die Annahme auf, dass nur ein gänzlich abgeheilter Befund – und damit die theoretischen Werte SCORAD100 und EASI100 patientenrelevant sei. Es begründet dies mit der Fehlannahme, dass die Restbefunde von EASI75 oder EASI90 sich genau an denjenigen Stellen lokalisieren könnten, die allein oder überwiegend die Patientenlast darstellen. Diese Annahme ist klinisch wenig nachvollziehbar. Sie wird jedoch insbesondere dadurch widerlegt, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Verbesserung des objektiven Schweregrades der Neurodermitis und der Verbesserung der Lebensqualität besteht. Es findet sich somit bei Vorliegen residueller Hautbefunde im Status von SCORAD75 oder EASI75 nicht eine weiterhin disparitätisch stark belastete Lebensqualität.

Aus den drei Komponenten des SCORAD wird ein Gesamtscore errechnet. Der SCORAD kann Werte zwischen 0 und 103 annehmen.

Die Operationalisierung des SCORAD erfolgte anhand der Anzahl der Patienten, die vom Studienbeginn zu Woche 52 jeweils eine Verbesserung des SCORAD-Scores um 90 % (SCORAD 90) und 75 % (SCORAD 75) erreichten. Im Gesamtscore sind die Symptome Schlaflosigkeit und Juckreiz enthalten. Für den Endpunkt Schlaflosigkeit können die Auswertungen der SCORAD-VAS Skala verwendet werden. Für den Endpunkt Juckreiz liegen keine separaten Auswertungen vor.

SCORAD 75 und SCORAD 90

Ein SCORAD 75 – bzw. ein SCORAD 90 - Response wird als patientenrelevant gewertet.

62	<p>Zitat: „Eine Einschätzung der klinischen Relevanz der Änderungen im SCORAD-Gesamtscore ist aufgrund der Gestaltung des Instruments schwierig. Um diese Unsicherheiten aufzuheben, ist die Betrachtung des SCORAD 100 notwendig, durch den eine vollständige Remission der Erkrankung abgebildet ist. Die Auswertung des SCORAD 100 war in der Studie CHRONOS nicht geplant, der pU legt auch keine post hoc definierte Auswertung des SCORAD 100 vor.“</p> <p>Stellungnahme: Das Gegenteil ist der Fall – der SCORAD100 ist absolut nicht notwendig, sondern schafft Unsicherheiten, die bei SCORAD 50,75 und 90 nicht vorliegen. Es sei im Übrigen auf die vorausgehenden Begründungen hingewiesen.</p>	
63	<p>Zitat: „Die vom pU herangezogene MID wird als nicht valide erachtet, da sich auf Grundlage der vom pU vorgelegten Publikation [39] keine eindeutige MID ableiten lässt.“</p> <p>Stellungnahme: Die MID ist der zitierten Publikation in der Tat nicht zu entnehmen, da sich diese auf die Diagnose Psoriasis beschränkt.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

65	<p>Zitat: „Aus diesem Grund berücksichtigt der pU den Endpunkt Schmerz in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Der Endpunkt Schmerz wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als patientenrelevanter Endpunkt eingeschlossen.“</p> <p>Stellungnahme: Schmerz ist grundsätzlich ein patientenrelevanter Endpunkt, der inzwischen bei Neurodermitis in seiner Bedeutung für den Patienten gut charakterisiert ist^{4,11}. Bei Neurodermitis ist er zwar in Ausmaß, Häufigkeit und Patientenbelastung dem Juckreiz nachgeordnet, dennoch ist ihm eine hohe Bedeutung zuzumessen.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
67	<p>Zitat: „Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität spezifisch für Hautkrankheiten durch den DLQI wird als patientenrelevant eingestuft.“</p> <p>Stellungnahme: Diese Aussage ist zuzustimmen. Der DLQI stellt eine höchst relevante Zielgröße zur Erfassung der Lebensqualität da und muss als Ausdruck einer hohen Erkrankungslast interpretiert werden.</p>	<p><u>Lebensqualität</u></p> <p><i>Dermatology Life Quality Index (DLQI)-Response</i></p> <p>Beim DLQI handelt es sich um einen validierten Fragebogen zur Ermittlung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit dermatologischen Erkrankungen. Erfasst werden 10 Items zu 6 Domänen: Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung; der Fragebogen wird vom Patienten ausgefüllt. Jedes Item hat 4 Antwortkategorien, die von 0 (gar nicht) bis 3 (sehr stark) gehen. Daraufhin wird ein Gesamtscore gebildet (Werte von 0 bis 30). Je niedriger der Score, desto besser ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität.</p> <p>Für den Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zeigt sich zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab (45,5 % der Patienten) im Vergleich zu Placebo+TCS (17,8 % der Patienten) (RR 2,55; 95 %-KI [1,82; 3,58] p < 0,001).</p>

⁴ Vakharia PP, Chopra R, Sacotte R, Patel KR, Singam V, Patel N, Immaneni S, White T, Kantor R, Hsu DY, Silverberg JI. Burden of skin pain in atopic dermatitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2017 Dec;119(6):548-552.e3. doi: 10.1016/j.anai.2017.09.076..

72	<p>Zitat: „In Anlehnung an das Schema der Stufentherapie aus der Leitlinie Neurodermitis der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. [9], geht der pU davon aus, dass auf diese Weise eine Abgrenzung der mittelschweren / schweren Erkrankung von den leichteren Verlaufsformen erfolgt.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Die Abgrenzung der mittelschweren bis schweren Erkrankung von den leichteren Verlaufsformen beruht auf einer komplexen klinischen Entscheidung, in der komplementär zur objektiven und subjektiven Krankheitslast die Notwendigkeit einer stationären Therapie und einer Systemtherapie den wichtigsten Indikator des Schweregrades darstellen.</p>	Auch diese Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
75	<p>Zitat: „Auf diese Weise berechnet der pU eine Anzahl von 51 622 bis 53 036 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.“</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Die epidemiologischen Grundlagen für die Berechnung der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation weichen von den uns vorliegenden Primär- und Sekundärdaten ab⁵, was jedoch für die unmittelbare Nutzenbewertung im vorliegenden Vorgang nicht von Bedeutung ist.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

⁵ Nørreslet LB, Ebbehøj NE, Ellekilde Bonde JP, Thomsen SF, Agner T. The impact of atopic dermatitis on work life - a systematic review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Jan;32(1):23-38..

78	<p>Zitat: „Für die Verbrauchsberechnung der topischen Arzneimittel gibt der pU zunächst auf Grundlage einer Publikation aus dem Jahr 1991 [60] an, dass der Salbenverbrauch für die gesamte Körperoberfläche (KOF) für Frauen und Männer im Mittel 18,4 g beträgt. Mit Verweis auf die CHRONOS-Studie [61] geht er davon aus, dass bei den Patientinnen und Patienten 56,1 % der KOF betroffen und somit auch zu behandeln sind. Auf diese Weise berechnet er einen Salbenverbrauch von 10,3 g pro Anwendung.“</p> <p>Stellungnahme: Die zitierte Publikation als Grundlage für den Salbenverbrauch (60) gilt nach wie vor und wird auch in der neueren Literatur sowie in der S2k-Topika-Leitlinie 2017 empfohlen^{6,7}.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).</p>
79	<p>Zitat: „Der Verbrauch von Ciclosporin richtet sich nach dem Körpergewicht. Für seine Berechnungen legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht (76,3 kg) gemäß der aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 zugrunde [62].“</p> <p>Stellungnahme: Bei der Diagnose Neurodermitis stellt das durchschnittliche Körpergewicht aus dem aktuellen Mikrozensus (76,3 kg) keine hinreichende Grundlage dar. In den Versorgungsdaten aus Atopic Health 1 beträgt das mittlere Gewicht vielmehr in der Gesamtkohorte 73,2 kg. Angesichts der Gewichts-adaptierten Dosierung von Ciclosporin ergibt sich hieraus eine Überschätzung der Arzneimittelkosten im vorliegenden Bericht.</p>	

⁶ Homayoon D, Dahlhoff P, Augustin M. Adequate prescription and application of topicals: How to calculate the right volume for the prescription of ointment needed? Hautarzt. 2017, ePub first

⁷ Wohlrab J, Staubach P, Augustin M, Eisert L, Hünerbein A, Nast A, Reimann H, Strömer K, Mahler V. S2k-Leitlinie zum Gebrauch von Präparationen zur lokalen Anwendung auf der Haut (Topika). J Dtsch Dermatol Ges. 2018 Mar;16(3):376-392.

80	<p>Zitat: „Zusätzlich besteht Unsicherheit aufgrund der fraglichen Repräsentativität der vom pU für die Berechnung des Salbenverbrauchs herangezogenen Publikationen [60,61].“</p> <p>Stellungnahme: Die im Dossier herangezogenen Publikationen für die Berechnung des Salbenverbrauches sind in der Dermatologie allgemein akzeptiert⁶. Sie schaffen zwar lediglich eine Näherung, die aber für den vorliegenden Zweck hinreichend ist.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.
81	<p>Zitat: „Dazu zählen laut pU unter anderem Patientinnen und Patienten mit durchschnittlich mehr als 1 Verschreibung systemischer Glukokortikoide pro Jahr. Auf Basis der durchgeführten Routinedatenanalyse [44] geht er von 17 517 bis 17 906 Personen mit besonders hohem medizinischen Bedarf aus.“</p> <p>Stellungnahme: Die Anzahl an Personen mit einem besonders hohen medizinischen Bedarf kalkuliert sich aus versorgungswissenschaftlicher Sicht auf der Basis der für Deutschland vorliegenden Primär- und Sekundärdaten anders. Die vorgelegten Daten stellen aber als hochkonservative Schätzung eine akzeptable erste Grundlage dar.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

<p>Fazit</p>	<p>Der Dossierbericht des IQWiG ist in mehrererlei Hinsicht für die Nutzenbewertung von Dupilumab nur eingeschränkt geeignet. Er versäumt es in wichtigen Bereichen, relevante Literatur und klinische Erkenntnisse in die Bewertung einfließen zu lassen. Des Weiteren werden relevante klinische Nutzen aus den durchgeführten klinischen Studien (CHRONOS, CAFE) nicht berücksichtigt, so dass der Patientenperspektive mit der vorliegenden Dossierbewertung nur unzureichend Rechnung getragen wird.</p> <p>Wesentliche Kritikpunkte sind zusammenfassend folgende:</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Das IQWiG unterläßt es entgegen allen verfügbaren Publikationen und Daten zur Patientenrelevanz, die Endpunkte EASI50, EASI75 und EASI90 sowie SCORAD50, SCORAD75 und SCORAD90 in die Nutzenbewertung einzubeziehen. 6. Die Dossierbewertung unterläßt es ferner, nachweislich höchst Patienten-relevante Symptome wie Juckreiz und Schlaflosigkeit als schwerwiegende Symptome anzuerkennen. 7. Hieraus resultiert eine markante Unterschätzung des Patientennutzens der Dupilumab-Therapie in den vorgelegten Studien. 8. Anders als in der Fachwelt und der Leitlinie formuliert, wird das Fehlen einer proaktiven Therapie bemängelt, für die jedoch bei Langzeitanwendung topischer Glukokortikosteroide kein evidenzbasierter Standard vorliegt, so dass diese nicht zwingend in die Nutzbewertung einfließen darf. 9. Dass IQWiG fehlinterpretiert einen Anteil von 16% der Patienten, die zeitweise einen geringen Schweregrad unter der Therapie aufweisen, als falsch kategorisiert und schließt diesen Teil aus der Nutzenbewertung aus. 10. Das IQWiG konstatiert in der Gesamtbewertung den Zusatznutzen von Dupilumab bei mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis als „Hinweis“, obwohl klare Belege und Studiendaten für einen belegten beträchtlichen, wenn nicht erheblichen Nutzen vorliegen. 11. Wenngleich ein therapeutischer Zusatznutzen konstatiert wird, wird das Ausmaß desselben als „nicht quantifizierbar“ bezeichnet, was angesichts der klaren Datenlage und der breiten Anzahl an patientenrelevanten Endpunkten mit signifikante Überlegenheit gegenüber der ZVT nicht angemessen ist. 	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dupilumab wie folgt bewertet:</p> <p>Zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p>
--------------	---	--

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Dupilumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 9. April 2018

von 14.08 Uhr bis 15.15 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Herr Goetz
Frau Sellenthin

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Almirall Hermal GmbH:**

Frau Drechsel
Frau Dr. Sickold

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Galderma Laboratorium GmbH:**

Herr Dr. Brückner
Frau Löllgen-Waldheim

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Darowski
Frau Schlöbe

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Bahr
Herr Dr. Erdmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Hacker
Herr Dr. Stegmeier

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Frau Dr. Kisser
Frau Dr. Herrath

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Frau Böhm
Herr PD Dr. Jahn
Frau Dr. Rosenfeld
Frau Zietze

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Swedish Orphan Biovitrum GmbH:**

Frau Dr. Beckert
Herr Dr. Gerke

Angemeldeter Teilnehmer des **Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen (BVDD):**

Herr Dr. von Kiedrowski

Angemeldete Teilnehmer des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Frau Hein

Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)**:

Herr Prof. Dr. Augustin

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)**:

Herr Prof. Dr. Werfel

Angemeldeter Teilnehmer vom **Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck (UKSH)**:

Herr Prof. Dr. Thaci

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14.08 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, für diejenigen, die jetzt neu anwesend sind, sage ich noch einmal herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel zur Anhörung gemäß § 35a zu Dupilumab zur Behandlung der atopischen Dermatitis, Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Basis sind zum einen das Nutzenbewertungsdossier des pharmazeutischen Unternehmers und zum anderen die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Februar 2018.

Zu dieser Dossierbewertung haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Sanofi-Aventis und zum anderen die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Stellung genommen, weiter die DDG und die DGAKI, ferner Herr Professor Thaci von der Uni Lübeck, dann weitere pharmazeutische Unternehmen, namentlich Medac, Lilly, Galderma GmbH, Almirall Hermal GmbH, AbbVie, Pfizer, Novartis, LEO Pharma und Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Von den Verbänden haben der Berufsverband der Deutschen Dermatologen, dann die Selbsthilfegemeinschaft Haut e. V., der Deutsche Allergie- und Asthmabund e. V., der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Stellung genommen.

Ich muss jetzt für das Protokoll wieder die Anwesenheit feststellen. Für Sanofi müssten zum einen Frau Böhm und zum anderen Herr Dr. Jahn, Frau Dr. Rosenfeld und Frau Zietze hier sein – jawohl. Für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft müsste Herr Professor Augustin da sein – er ist noch da –; Herr Professor Thaci ist auch noch da. Ebenso müsste Herr Dr. von Kiedrowski vom Berufsverband der Deutschen Dermatologen noch da sein – jawohl –, weiter Herr Professor Dr. Werfel von der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie – jawohl. Das müssten die Wissenschaftler sein.

Ferner müssten von AbbVie Herr Goetz und Frau Sellenthin da sein – ja –, dann Frau Drechsel und Frau Dr. Sickold von Almirall – ja –, dann Frau Hein und Herr Dr. Wilken vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie – ja –, weiter Herr Dr. Brückner und Frau Löllgen-Waldheim von Galderma – ja –, dann Frau Darowski und Frau Schlöbe von Lilly – ja. Weiter sind sowohl Herr Bahr als auch Herr Dr. Erdmann von medac noch anwesend, ebenso Frau Dr. Hacker von Novartis, während Herr Dr. Stegmeier immer noch fehlt. – Er hat sich heute krankgemeldet. Anwesend sein müssten ferner Frau Dr. Kisser von Pfizer – ja –, dann Frau Dr. Beckert und Herr Dr. Gerke von Swedish Orphan – ja – sowie Herr Rasch und Herr Werner vom vfa.

Ist jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Wer sind Sie?

(Zuruf)

– Frau Dr. Herrath von Pfizer. Ich hatte von Pfizer nur Frau Kisser. – Okay, dann nehmen wir das noch auf. – Danke schön.

Wie gesagt, Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Februar 2018. Wir führen wie üblich wieder Wortprotokoll; deshalb bitte ich Sie, jeweils Namen und entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft zu nennen sowie das Mikrofon einzuschalten, bevor Sie das Wort ergreifen.

Wir werden dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, zunächst einführend aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung darzutun. Zwei, drei Punkte würden uns interessieren, so zum einen, ob es gerechtfertigt ist, Patienten mit

systemischen Glukokortikoiden sowie Ciclosporin dauerhaft zu behandeln, zum anderen, wie Sie den proaktiven Therapieansatz und dessen regelhafte Anwendung in der Versorgung einschätzen. Welchen Stellenwert hat er in Abgrenzung zu einem reaktiven Therapieansatz? Weiter nenne ich die übliche Frage, die wir immer diskutieren – da weiß man auch schon, was dazu zu Protokoll erklärt werden wird; aber wir müssen es immer wieder abfragen –: Welchen Stellenwert haben EASI 75/90 sowie SCORAD 75/90 neben EASI 100 und SCORAD 100, sollten diese Operationalisierungen berücksichtigt werden? Das, was dazu gesagt worden ist, füllt ja schon Bände. Dann sollte noch die Fragestellung angesprochen werden, welche Kriterien für Patienten herangezogen werden sollten, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Das sind aber nur zwei, drei Punkte, die auf alle Fälle diskutiert werden sollten.

Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer mit der Einführung beginnen? – Frau Rosenfeld, bitte.

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi): Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für Ihre einleitenden Worte und für die Gelegenheit, mit Ihnen jetzt über die Nutzenbewertung zu Dupilumab in der Indikation atopische Dermatitis sprechen zu können.

Bevor ich auf das Produkt eingehe, würde ich gerne meine Kollegen vorstellen. Herr Privatdozent Dr. Jahn ist Dermatologe und verantwortlich für die Medizin, Frau Zietze war federführend verantwortlich für die Erstellung des Dossiers, Frau Böhm hat die biostatistischen Analysen maßgeblich begleitet, und ich selbst bin Ärztin und leite den Bereich Value und Access und Evidenzbasierte Medizin.

Wir sprechen heute über Dupilumab, Handelsname Dupixent. Hierbei handelt es sich um einen vollständig humanen monoklonalen Antikörper, der gezielt die Signaltransduktion von Interleukin-4 und IL-13 hemmt. Dupilumab wird zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei erwachsenen Patienten angewendet, die für eine Systemtherapie infrage kommen. Die atopische Dermatitis oder Neurodermitis, wie sie im deutschen Sprachgebrauch auch genannt wird, ist eine chronisch rezidivierende entzündliche Hauterkrankung. Die Erkrankung ist durch gerötete, nässende und stark juckende Läsionen und eine gestörte Barrierefunktion der Haut charakterisiert. Der von vielen Patienten als unerträglich beschriebene Juckreiz ist ein Leitsymptom der atopischen Dermatitis und beeinträchtigt die Lebensqualität der Patienten stark.

Die Erkrankung wird, einem Stufenschema folgend, zunächst mit lokal angewendeten topischen Glukokortikosteroiden oder Calcineurin-Inhibitoren behandelt. In schweren Fällen, in denen die Erkrankung mit lokalen Therapien nicht mehr adäquat kontrolliert werden kann, standen bisher nur unspezifische systemische Immunsuppressiva wie orale Kortikosteroide oder Ciclosporin zur Verfügung. Aufgrund des ausgeprägten Nebenwirkungsprofils können diese systemischen Behandlungsoptionen gemäß Leitlinien nur zeitlich befristet eingesetzt werden. Für die schwer betroffenen Patienten, die einen hohen, bislang ungedeckten medizinischen Bedarf aufweisen und die überdies zum Teil mit belastenden Off-Label-Therapien behandelt werden, stellt Dupilumab einen erheblichen Fortschritt im Therapiespektrum dar.

Wir haben positiv zur Kenntnis genommen, dass das IQWiG für Dupilumab einen Zusatznutzen ausgesprochen hat und insbesondere im Bereich der Lebensqualität einen

erheblichen Zusatznutzen sieht. Wir begrüßen diese Einschätzung, möchten jedoch weitergehende Aspekte thematisieren, bei denen wir eine klare Gegenposition zum IQWiG einnehmen. Dies bezieht sich insbesondere auf zwei Punkte, nämlich erstens die Kritik an der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der CHRONOS-Studie und zweitens die fehlende Anerkennung der Patientenrelevanz der etablierten Studienendpunkte. Auf beide Punkte möchte ich nun gerne kurz eingehen.

Die Kritik des IQWiG an der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie innerhalb der CHRONOS-Studie bezieht sich auf den Kontrollarm und dabei im Wesentlichen auf Patienten, die ein weitgehend läsionsfreies Hautbild erreicht hatten, also Patienten mit einem IGA 0 bis 1. Bei diesen Patienten wäre laut IQWiG eine proaktive Weiterbehandlung mit Topika angezeigt gewesen. Gemäß Studienprotokoll sei jedoch die Gabe topischer Therapien nach Abklingen der Hautläsionen sukzessive beendet worden.

In diesem Zusammenhang möchten wir folgende Argumente anführen. Erstens. Die topischen Therapien wurden im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zulassungskonform eingesetzt. So ist die empfohlene Behandlungsdauer in den Fachinformationen zu den topischen Kortikosteroiden zeitlich begrenzt bzw. eine Weiterführung der Therapie nach Abklingen der Symptomatik nicht vorgesehen. – Zweitens. Bei Tacrolimus sah das Studienprotokoll im Einklang mit regulatorischen Vorgaben dagegen die Option einer andauernden Behandlung vor. – Drittens. Wir stimmen der Einschätzung des IQWiG zu, dass diese kleine Gruppe an Patienten die Gesamtaussage zum Zusatznutzen der Studie keineswegs infrage stellt.

Insgesamt vertreten wir die Position, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in der CHRONOS-Studie korrekt und zulassungskonform eingesetzt wurde und dass somit durchaus eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf dieser Basis möglich ist.

Nun zur Anerkennung der Studienendpunkte: Das IQWiG sieht unter anderem einen quantifizierbaren erheblichen Zusatznutzen im Bereich der Lebensqualität, gemessen anhand des DLQI, und einen quantifizierbaren beträchtlichen Zusatznutzen in Bezug auf das Leitsymptom der atopischen Dermatitis, den Juckreiz. Demgegenüber berücksichtigt das IQWiG die Instrumente EASI und SCORAD nicht. Sanofi ist jedoch der Meinung, dass beide Scores als patientenrelevante Endpunkte in die Nutzenbewertung aufgenommen werden sollten. Beide Scores spielen bei der klinischen Einordnung und Verlaufsbeobachtung der atopischen Dermatitis eine zentrale Rolle. Sie werden uneingeschränkt und prominent in allen Leitlinien und auch von den regulatorischen Behörden verwendet.

Dementsprechend wurde der EASI als koprimärer Endpunkt in der CHRONOS-Studie abgebildet, und sowohl EASI als auch SCORAD zeigten konsistent statistisch signifikante Ergebnisse. Dabei bilden die Scores im Rahmen von CHRONOS jeweils die Verbesserung der Ausprägung der Erkrankung ab. Das heißt, ein EASI 75 bedeutet eine 75-prozentige Verbesserung gegenüber dem Zustand bei Studienbeginn. So erreichten circa drei Viertel der Patienten in der CHRONOS-Studie im Dupilumab-Arm einen EASI 75 gegenüber nur der Hälfte im Kontrollarm. Beim EASI 90 war die Diskrepanz zwischen Dupilumab-Arm und Kontrollarm sogar noch ausgeprägter. Hier erreichten unter Dupilumab etwa 60 Prozent diesen Wert, während es in der Vergleichsgruppe nur halb so viele Patienten waren. Eine hundertprozentige Verbesserung, wie vom IQWiG empfohlen, war im Statistischen Analyseplan nicht vordefiniert und ist aus medizinischer Sicht wenig realistisch, da sich viele

Krankheitssymptome, beispielsweise die Lichenifikation, nicht innerhalb eines Studienzeitraums von einem Jahr zurückbilden können.

Darüber hinaus zeigten sich in der CHRONOS-Studie sowohl für den SCORAD als auch für den EASI Verbesserungen, die deutlich über den publizierten MCID-Werten lagen, das heißt, den minimalen für Patienten und Arzt klinisch bedeutsamen Unterschieden. Dies haben wir ausführlich in der Stellungnahme dargestellt. Auf weitere relevante Endpunkte wie die notwendige Anerkennung des hohen Schweregrades der patientenrelevanten Endpunkte Juckreiz und Schlafstörung haben wir ebenfalls in unserer Stellungnahme verwiesen.

Nun möchte ich zum Schluss kommen. In der Originalpublikation im *Lancet* im Jahr 2016 wird beschrieben, dass es sich bei der CHRONOS-Studie um die erste Langzeitstudie mit einem systemischen Therapeutikum überhaupt in der Indikation atopische Dermatitis handelt. Somit übertrifft die CHRONOS-Studie hinsichtlich ihrer Evidenzgüte vorausgehende Studien und ist daher als Datengrundlage zur Quantifizierung des Zusatznutzens vollumfänglich geeignet. Angesichts der positiven Studieneffekte hinsichtlich der Wirksamkeit und des überschaubaren Nebenwirkungsprofils stellt Dupilumab für die betroffenen Patienten einen erheblichen Therapiefortschritt dar, der in der Indikation atopische Dermatitis dringend benötigt wird. – Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit und freue mich auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Erste Frage von mir an die Praktiker: Was auffällt, ist die natürlich auch vom IQWiG adressierte unterschiedliche Therapie in den beiden Armen der Studie. Im Dupilumab-Arm haben wir ja einen proaktiven Therapieansatz – das heißt eben, auch in symptomfreien Phasen hat es eine durchgehende Therapie gegeben –, während dies im Kontrollarm eben nicht der Fall war. Deshalb hatte ich eingangs schon die Frage gestellt, die ich jetzt an die Praktiker richte: Wie sehen Sie das im real existierenden Behandlungsumfeld? Es stellt sich die Frage, was der gemeinhin zugrunde zu legende Standard ist; denn für mich würde das wiederum nahelegen, dass ich sage, okay, ich mache das im Vergleichsarm genauso, wie ich es hier im Interventionsarm mache, und dann brauche ich am Ende nicht darüber zu diskutieren, ob ich möglicherweise der Vergleichsgruppe eine Therapieoption oder eine Weitertherapie vorenthalten habe. Welche Positionen gibt es dazu? – Wer möchte? – Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Wir sehen in der unterschiedlichen Handhabung keinen Widerspruch dazu, wie wir in praxi verfahren; denn die sogenannte proaktive Therapie der atopischen Glukokortikosteroide ist keinesfalls ein Standard, schon gar nicht bei dem hohen Schweregrad und dem großen Flächenbefall, um den es sich hier handelt. Auch die Leitlinie, die hier zitiert wurde, die als Erstautor Herr Professor Werfel, der neben mir sitzt, verfasst hat und an der wir teilnahmen, sieht nicht vor, dass obligat eine proaktive Therapie gemacht werden muss; vielmehr kann sie im Einzelfall durchgeführt werden, vor allem bei kleinerflächigen Läsionen. Auch die Studienlage dazu ist nicht so stark, dass wir hier fordern müssten, eine proaktive Therapie zu machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gut, dass man es nicht fordern müsste, wäre für mich ja noch nachvollziehbar. Für mich ist nur die Frage: Wieso fordere ich es in einem Studienarm, während ich in dem anderen Studienarm sage, das brauchen wir nicht? Das ist eben die spannende Frage. – Vor diesem Hintergrund vielleicht Herr Professor Werfel.

Herr Prof. Dr. Werfel (DGAKI): Eine proaktive Therapie, so wie sie leitliniengerecht empfohlen wird, ist in der Studie überhaupt nicht durchgeführt worden. Das ist eine zweimal pro Woche angewandte topische Therapie mit Kortikosteroiden an denjenigen Stellen, an denen die Läsionen bereits abgeheilt sind, oder mit topischen Calcineurin-Inhibitoren. Das ist eine Empfehlung aus der deutschen Leitlinie und auch aus der europäischen Leitlinie, die aber – das wurde bereits vorgetragen – jenseits der Zulassung ist. Das ist sozusagen eine leitliniengerechte Empfehlung, die hier in diesem Falle aber so in dieser Form überhaupt nicht durchgeführt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Dazu vielleicht zur Ergänzung Folgendes, weil auch in den Stellungnahmen teilweise beschrieben worden ist, dass wir eine nicht zulassungskonforme Anwendung gefordert hätten: In der Beschreibung in unserer Dossierbewertung steht nicht, dass durchgehend Kortikosteroide lokal oder topisch gegeben werden sollen.

Vielmehr haben wir beschrieben – das kann sich selbstverständlich im Rahmen der Zulassung für die topischen Kortikosteroide bewegen –, dass nach Abheilen der Läsion eben nicht mit der topischen Kortikosteroidtherapie aufgehört werden soll, sondern, so das denn die Zulassung für die Kortikosteroide erlaubt – da gibt es durchaus unterschiedliche Zulassungen; teilweise gibt es diese Möglichkeit –, eine weitere Behandlung, dann aber begrenzt auf einen Maximalzeitraum, tatsächlich durchzuführen, dies in der Studie zu ermöglichen. Also, der Punkt unsererseits ist nicht, eine nicht zulassungskonforme Behandlung durchzuführen, sondern die zulassungskonformen Möglichkeiten der topischen Kortikosteroide auszunutzen. Das ist in dieser Studie nicht der Fall. Insbesondere ist es so, dass ein Absetzen dieser Kortikosteroide schon dann möglich war, wenn die Läsionen fast vollständig abgeheilt waren, während die Zulassung ja darauf hinausgeht, dass es vollständig abgeheilt sein soll. Es gibt da also verschiedene Punkte.

Ich denke, ohne dass ich die Diskussion beenden will – das ist ohnehin nicht meine Rolle –, dass dieser Punkt gar nicht so groß ist. Ich glaube, dass in der Studie andere Punkte enthalten sind, die relativ groß sind; denn wir haben ja auch geschrieben, dass aus unserer Sicht diese Studie trotzdem relevant ist. Man muss sich dann fragen, weil das eben auch nur 16 oder 17 Prozent der Patienten insgesamt betrifft, welches Ausmaß der Effekt hat, den man dadurch möglicherweise beeinflusst. Wir denken nicht, dass man aus einer solchen Studiensituation grundsätzlich keinen Effekt von Dupilumab ableiten würde; vielmehr ist der Effekt von Dupilumab vorhanden, und er ist auch deutlich. Aber er ist eben durch diese Art der Begrenzung beeinflusst, die auch gemäß Zulassung so nicht nötig gewesen wäre. Das ist unser Punkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Werfel.

Herr Prof. Dr. Werfel (DGAKI): Vielleicht nur noch ergänzend dazu: So, wie die Studie vom Protokoll her aufgebaut war, spiegelt sie aber doch die Versorgungsrealität wider. Das ist das, was in der Versorgung allgemein gemacht wird, dass Läsionen, wenn sie nahezu komplett abgeheilt sind, in der Regel nicht mehr mit topischen Kortikosteroiden behandelt werden, wenngleich wir in der Leitlinie sagen, okay, es wäre besser, zweimal pro Woche weiterzumachen, um eine subklinische oder gerade noch sichtbare Entzündung weiter zu

behandeln. Aber in der Versorgung findet das bei dem Gros der Patienten nicht statt. Insofern spiegelt das Studienprotokoll die Versorgungsrealität wider.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht dann für mich zur Zusammenfassung: Damit haben wir im Grunde genommen drei Situationen. Die eine Situation ist das, was in der Leitlinie beschrieben ist, das nach meiner Interpretation, wenn ich die Leitlinie sehe, auch noch einmal über die Zulassung hinausgeht; so haben Sie es eben auch beschrieben. Wir haben außerdem eine Situation zur Vorgehensweise, die in der Studie angewandt worden ist und von der Sie sagen, die findet in der Regel in der Versorgung so statt – das nehmen wir jetzt einmal so hin –, die innerhalb der Zulassung ist; aber die Zulassung würde noch etwas dazwischen erlauben. Das ist der Punkt, auf den wir eingegangen sind. Wir haben also zwischen dem, was in der Studie gemacht worden ist, und dem, was in der Leitlinie als Empfehlung beschrieben ist, auch noch zulassungskonforme Möglichkeiten, die in der Studie so nicht ausgeschöpft worden sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Thaci, bitte.

Herr Prof. Dr. Thaci (UKSH): Ich war der Erstautor der proaktiven Therapie vor zehn Jahren. Wir haben die Therapie mit topischen Calcineurin-Inhibitoren damals mit dem Grund designt, diejenigen Stellen, die eigentlich therapierefraktär sind und an denen es häufig zu einer wiederkehrenden Symptomatik kommt, prophylaktisch oder proaktiv zweimal pro Woche zu behandeln. Dazu muss man aber wissen, an welchen Stellen die Symptomatik wiederkehrt. Hier, bei dieser Population, sind durchschnittlich 50 Prozent der Körperoberfläche betroffen. Wenn wir das zweimal die Woche machen würden, bedeutete das, dass wir die Hälfte des Körpers damit eincremen würden. Das würde von dem Design – ich war auch an der Designer-Studie beteiligt – auch nicht dem ursprünglichen Ansatz bei der proaktiven Therapie entsprechen. Selbstverständlich war es der Freiheit des Arztes überlassen, dass er dann, wenn er der Meinung ist, so etwas einsetzen zu können, es auch einsetzen kann. Aber es war nicht fest vorgeschrieben, und ich glaube, das war kein Nachteil, sondern das war ein Vorteil. Sie sollten noch einmal schauen: Bei topischen Kortikosteroiden ist ein Einsatz über 30 Prozent nicht unbedingt etwas, was wir im Alltag machen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, dann Herr Dr. von Kiedrowski.

Herr Dr. Kaiser: Ja, das kann ich völlig nachvollziehen. Es ist ja auch nicht die Forderung, auch nicht unsere Forderung, dass insgesamt dann auf allen Arealen diese proaktive Therapie gemacht werden sollte. Aber sind denn nicht Situationen vorstellbar – die Patienten kommen ja nicht therapienaiv in diese Studie –, in denen aufgrund des bisherigen Krankheitsverlaufes und der Anamnese mit den Patienten eben besonders anfällige Stellen bekannt sind, die auch schon im Vorfeld behandelt worden sind, sodass man eben eine topische Therapie, auch eine proaktive Fortsetzung der proaktiven Therapie, dann vielleicht auf bestimmte, besonders anfällige Stellen beziehen würde? Das heißt ja nicht, dass man sofort immer 50 Prozent topisch behandeln muss. Das ist ja der Vorteil der topischen Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Thaci.

Herr Prof. Dr. Thaci (UKSH): Genau. Ich glaube, das Problem ist folgendes: Wir reden von einer Studie über ein Jahr, wobei die Ärzte verblindet waren; sie wussten nicht, was jemand hat, ob ein Patient Dupilumab bekommt. Die Rescue-Medikation war erlaubt, damit man überhaupt die Möglichkeit hatte, die Patienten gleich zu behandeln. Wenn Sie einfach Placebo bei einem Patienten anwenden, dann wissen Sie nicht, was Sie machen und ob Sie mit Kortikosteroiden übertherapieren. Deswegen war es eigentlich klar definiert, wann man eingreifen soll, damit wir überhaupt die zwei Kollektive voneinander trennen.

Meines Erachtens ist dies das Entscheidende, weil Sie in den doppelblind randomisierten Studien doch einen Effekt von topischen Kortikosteroiden sehen, wenn man es in den doppelblind randomisierten Studien vergleicht. Es ist auch ein Effekt da, und das ist ein positiver Effekt, weil wir an den Langzeitdaten, die wir in Zukunft sehen werden, den Vorteil sehen, wenn man das einfach bei Patienten macht. Ich glaube, das Entscheidende ist: Mit Dupilumab ist es nicht proaktiv. Das ist eine kontinuierliche Therapie; es ist keine proaktive Therapie. Das machen wir bei allen chronisch entzündlichen Erkrankungen, so behandeln wir. Mit Kortikosteroiden können wir das nicht machen, weil sie im Grunde genommen für eine Langzeittherapie – genauso wie Ciclosporin, genauso wie die oralen Kortikosteroide – nicht geeignet sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr von Kiedrowski, dann Frau Rosenfeld oder Frau Zietze und anschließend Herr Lenzen.

Herr Dr. von Kiedrowski (BVDD): Ich glaube, dass es tatsächlich in dem Gesamtpatientenkollektiv nur ganz kleine Gruppen sind, die wir auch in der täglichen Praxis für eine proaktive Therapie, die ich persönlich auch eher mit den topischen Calcineurin-Inhibitoren als mit einem Steroid durchführen würde, sehen werden; denn es bedeutet zum einen, dass man tatsächlich kleinflächige Areale mit einer hohen Rezidivquote haben muss. Nur dann macht das kontinuierliche oder das proaktive Anwenden nach einer vermeintlichen Abheilung Sinn.

Zum anderen wird das proaktive Behandeln mit einem Calcineurin-Antagonisten vom Patienten in der Praxis in aller Regel auch eher akzeptiert als die Behandlung mit einem Steroid; denn der Neurodermitiker an sich ist ein Stück weit durch jahrelange Kortisonbehandlung von einer Kortisonphobie geprägt. Die allererste Frage, wenn man etwas verschreibt, lautet, ob das Kortison ist, egal, welche Wirkstärke, egal, welche Applikationsform man überhaupt wählt. Deswegen ist es auch so, dass Sie das nicht so standardisieren können. Wir hatten in dieser Studie insgesamt Patienten, die von der Schwere her eigentlich von vornherein für eine topische Therapie und damit auch für eine proaktive Therapie gar nicht infrage kommen können, weil sie einfach von der Fläche her nicht topisch zu behandeln sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Zietze, dann Herr Lenzen, bitte.

Frau Zietze (Sanofi): Ich möchte nur noch einmal darauf hinweisen, dass Ziel der proaktiven Therapie ja auch die Verhinderung von Schüben ist, dies also ein Endpunkt war, der für Dupilumab gar nicht bewertet wurde. Wenn man das heranzieht, was Herr Augustin oder Herr Werfel vorhin zugrunde gelegt hat, die Evidenz, die für diese proaktive Therapie vorliegt, so wurde zum Beispiel der EASI nur in einer Studie überhaupt als anderer Endpunkt gemessen. Es zeigte sich eine Verschlechterung des EASI um 0,5 Punkte in der proaktiven

Gruppe und eine Verschlechterung um 3,0 Punkte in der Kontrollgruppe. Das heißt, der Effekt auf die anderen Endpunkte als Schub ist durchaus fraglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Lenzen.

Herr Dr. Lenzen: Herr von Kiedrowski hat gerade aus seiner klinischen Erfahrung dargestellt, dass er, wenn proaktiv, dann mit topischen Calcineurin-Inhibitoren behandeln würde. Das ist ja auch durch die Zulassung abgedeckt. In der Leitlinie Ihrer Fachgesellschaften heißt es eindeutig:

Eine zeitlich begrenzte Intervalltherapie mit topischen Calcineurininhibitoren über die Phase der Abheilung hinaus wird empfohlen.

Frau Rosenfeld, Sie haben eben gesagt, dass die Studienärzte in der Studie die Möglichkeit hatten, auch proaktiv mit topischen Calcineurin-Inhibitoren zu behandeln. Wie viele der Patienten, die dafür infrage kamen, bekamen denn diese Therapie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer hat die Zahlen? – Niemand?

(Frau Böhm [Sanofi]: Ich würde es herausuchen!)

– Ja, gut; dann suchen wir.

(Herr Dr. Lenzen: Vielleicht können Sie es sonst nachreichen!)

Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich kann jetzt nicht die Zahlen nachreichen. Ich möchte nur zu dem Punkt etwas sagen, den Sie eben erwähnt haben, dass eigentlich die Studie, wie sie durchgeführt worden ist, Patienten eingeschlossen hat, für die dieser topische Therapieansatz gar nicht so infrage kommt. Ehrlich gesagt, stellt das natürlich die Eignung der Studie infrage. Was heißt das denn? Welche Therapie hätten diese Patienten denn dann bekommen sollen, wenn die Therapie in der Studie hier in der Vergleichsgruppe auf eine topische Therapie beschränkt worden ist? Ist das dann eine Unterbehandlung? Haben sie andere Therapieoptionen gehabt? Das ist die unmittelbare Konsequenz aus Ihrer Aussage: Eigentlich ist die topische Therapie für dieses Patientenkollektiv gar nicht das Richtige.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zunächst Frau Zietze, dann Herr Augustin.

Frau Zietze (Sanofi): Ich möchte darauf eingehen. Es war ja für alle Patienten die topische Hintergrundtherapie mit mittelstarken topischen Kortikosteroiden vorgesehen. Die Patienten konnten diese individuell anpassen. Sie konnten sie eskalieren, sie konnten sie bei Besserung der Läsionen aber auch heruntertitrieren. Das heißt, die Patienten hatten die Möglichkeit, Rescue-Therapien zu erhalten, höher potente topische Kortikosteroide oder eben dann systemische Therapien, wenn die Symptomatik dies erforderte. Sie hatten auch zu jeder Zeit die Möglichkeit, das zu bekommen. Im Vergleichsarm der Studie erhielten im Laufe der Zeit 17 Prozent der Patienten systemische Steroide und circa 5 Prozent Ciclosporin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht nur zur Ergänzung: Ich teile auch nicht die Einschätzung, dass die Studie nicht relevant ist. Worauf ich hinweisen wollte, ist Folgendes. Wenn man sagt, dass dieses Kollektiv für eine topische Therapie nicht geeignet ist, dann muss man sich über die Relevanz der Studie Gedanken machen. Ich teile das, wie gesagt, nicht. Nur kann man das Argument auf der einen Seite nicht so gestalten und dann auf der anderen Seite die Folgen des Arguments nicht beachten.

(Frau Dr. Rosenfeld [Sanofi]: Darf ich an dieser Stelle vielleicht noch einmal direkt darauf eingehen?)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Rosenfeld, Herr Augustin, Herr Lenzen.

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi): Können Sie noch einmal die letzte Frage nennen? Ich habe jetzt gerade den Faden verloren, weil ich so darauf fixiert war zu antworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn Sie die Antwort haben, dann brauchen Sie die Frage ja nicht mehr zu wissen. – Herr Kaiser, stellen Sie sie noch einmal.

Herr Dr. Kaiser: Ich weiß nicht, welche Frage Sie jetzt meinen, weil eine davon nicht von mir kam.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die letzte war, sie müsse sich schon entscheiden, ob sie so oder so argumentiere.

Herr Dr. Kaiser: Genau. – Das kommt ja nicht von Ihnen. Aber wenn man das Argument benutzt, wir müssten hier gar nicht lange über die topische Therapie reden, wie sie in der Studie umgesetzt worden ist, weil diese Patienten gar nicht für eine topische Therapie infrage gekommen seien, dann stellt man die Eignung der Studie infrage.

(Frau Dr. Rosenfeld [Sanofi]: Ja!)

Das würde ich nicht machen. Ich glaube, dass es durchaus berechtigt ist, so wie das hier gelaufen ist und wie die Studie und ihr Einschluss waren, dass das eine sachgerechte Therapie war. Ich wollte nur darauf hinweisen: Diese Argumente beißen sich.

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi): Dazu wollte ich einfach noch sagen, dass es ja um eine fluktuierende Erkrankung und eine saisonale Erkrankung geht. Da halte ich es für ganz wichtig, dem auch Rechnung zu tragen und nicht einfach durchgehend weiterzubehandeln. – Das war die Antwort auf Ihren Einwand.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Deshalb hatte ich ja auch in der Eingangsbemerkung gefragt: Ist es gerechtfertigt, hier eben dauerhaft zu behandeln? Wir hatten ja noch andere Therapieoptionen, und das war einfach der Punkt. – Jetzt haben wir aber noch die Wissenschaft, die jetzt auch noch ganz erregt ist. Da fangen wir jetzt alphabetisch an, ganz vorn im Alphabet – Herr Augustin –, dann gehen wir zum Schluss, zu Herrn Werfel, und anschließend kommen Herr Thaci und dann Herr Lenzen.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Noch einmal direkt zu dem Thema, das eben anklang: Wir haben hier bei Neurodermitis eine ganz andere Situation als bei Psoriasis, bei der wir schon lange nicht mehr die Versorgung kennen, ohne dass ein Wirkstoff in der Versorgung wäre, der hier für unsere Patienten hinreichend wäre. Vielmehr behelfen wir uns bei der

mittelschweren bis schweren Neurodermitis entweder mit nur kurz einsetzbaren Systemtherapeutika oder mit einer topischen Therapie mit all ihren Grenzen.

Auf die Frage, was denn in dieser Situation überhaupt eine geeignete zVT ist, kann man nur sagen: Das, was man gerne als Vergleich hätte, gibt es noch nicht. In dieser Situation ist mit dem vorliegenden Design das gemacht worden, was am versorgungsnächsten ist und was angesichts dieser hohen Dynamik von Auf und Ab der Erkrankung auch durchaus adäquat ist. Wir würden mit anderem genauso an Grenzen stoßen und akzeptieren das Design, so wie es ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Werfel.

Herr Prof. Dr. Werfel (DGAKI): Gut, das geht jetzt ein bisschen in die gleiche Richtung. Die systemische zweckmäßige Vergleichstherapie wäre ja Ciclosporin. Wenn Sie das über ein Jahr gäben, dann wären Sie außerhalb der Zulassung; das ist als Intervalltherapie zugelassen. Also, es gibt wirklich keine zweckmäßige Vergleichstherapie in Form einer Systemtherapie. Initial ist auch bei der schweren Neurodermitis mit einem hohen Schweregrad-Score EASI oder SCORAD zu rechtfertigen, mit topischen Kortikosteroiden zu behandeln, weil man ja nicht weiß, wie es weitergeht. Das wird ja in der Praxis gemacht. Wenn Sie einen Schub mit einer solchen topischen Therapie kupieren können, ist alles gut; wenn das nicht gelingt, dann muss man sich überlegen, wie man weitermacht. Insofern waren diese Patienten natürlich geeignet, sie so einzuschließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Thaci.

Herr Prof. Dr. Thaci (UKSH): Ich glaube, jetzt können Sie nachvollziehen, wie es uns im Praxisalltag geht, dass wir eigentlich nichts haben, was wir im Praxisalltag anwenden können. Ich glaube, wenn Sie die Daten von CAFE sehen, die Sie nicht berücksichtigt haben, können Sie einfach nachvollziehen, warum wir damit kämpfen, jemanden einfach unbehandelt zu lassen, und dass wir maximal für drei bis vier Monate verantworten können –
– Das ist eine chronische Erkrankung, die so enorm schwierig zu behandeln ist, warum wir für Patienten, die nicht geeignet sind und die auf die Ciclosporin-Therapie nicht angesprochen haben, das CAFE-Design gesucht haben, um auch bei diesem Patientengut genau solche Ergebnisse erzielen zu können. Wenn Sie sich die Daten anschauen, so erkennen Sie da keinen Unterschied, ob sie vorbehandelt waren oder nicht vorbehandelt waren. Die Unterschiede sind minimal, und das ist für uns auch extrem praxisrelevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Lenzen, Frau Bickel.

Herr Dr. Lenzen: Ich würde trotzdem gerne noch einmal auf die Frage von Herrn Kaiser eingehen, ob Sie überhaupt die richtigen Patienten in die Studie eingeschlossen haben. Die EMA führt im EPAR aus, dass sie in einem Scientific Advice zu einem aktiven Komparator geraten habe. Jetzt haben Sie letztlich Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen und die ja auch relativ schwer betroffen sind – Frau Rosenfeld führte das am Anfang aus –, die Sie aber nur topisch behandeln. Warum wurde kein aktiver Komparator verwendet? Sind dazu vielleicht noch Studien geplant?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? Wer möchte? – Wer muss?

(Heiterkeit)

Es wäre ganz hübsch, wenn jemand die Frage beantworten würde.

Herr PD Dr. Jahn (Sanofi): Ich schlage jetzt nicht den EPAR auf, aber soweit ich ihn verstanden habe, sieht die EMA die Verwendung des Ciclosporins als aktiven Komparator – mir ist kein anderer bekannt – als kritisch an. Die Durchführung einer Head-to-Head-Untersuchung mit Ciclosporin A erschließt sich aus Studiendesigngründen nach unserer Meinung nicht, da wir es mit einer begrenzten Therapie, einer Rate adjusted Therapie und einer mit hohen Nebenwirkungen belasteten Therapie, zu tun haben. – Vielleicht finden wir die Textstelle ja noch; anderenfalls können wir sie nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lenzen.

Herr Dr. Lenzen: Direkt dazu. – Ich schaue auch gleich noch einmal nach; dann sage ich Ihnen die Seite, wo das steht.

Aber die EMA begründet das jetzt eigentlich nicht mit medizinischen Gründen, sondern führt in der Begründung aus, dass das tatsächliche Studiendesign technische Gründe hätte, was die Versuchspersonenzahl angeht, was ja, anders formuliert, heißt, dass dann der Effekt im Vergleich zu einem Placebo-Design viel kleiner wäre, wenn man einen aktiven Komparator hätte, und das ist soweit auch ganz logisch nachvollziehbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, bitte. – Wir warten auch noch, was kommt, Herr Lenzen.

Frau Bickel: Ergänzend stelle ich die Frage an die Kliniker: Was kann man denn in der Praxis wirklich machen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, das ist der Punkt.

Frau Bickel: Ciclosporin ist wohl nicht wirklich geeignet. Was würden Sie denn als Eskalationstherapie empfehlen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir hatten ja eben die Frage gestellt, und sie haben wir, glaube ich, schon zwei- bis dreimal beantwortet: Was ist für eine dauerhafte Anwendung zugelassen? Da habe ich jetzt mittlerweile mitgenommen und habe es mir auch aufgeschrieben, dass man sagt, beim Ciclosporin maximal ein Jahr.

(Zuruf von der KBV: Aber kumuliert!)

– Ja, klar, natürlich, über alles. Eben habe ich auch die Zahl gehört: Wir hatten 17 Prozent, die mit OCS darin waren, dann 15 Prozent mit Ciclosporin. Deshalb ist die Frage: Was wäre denn die Alternative? Das ist für mich der Punkt. – Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Wir haben es ja schon gesagt: Wir sehen in der Versorgung dieses Patientensegmentes keine Alternative, die praktikabel ist, und wurschteln uns bisher in der Versorgung so durch. Ciclosporin ist es nicht, und es gibt da verschiedene Cut-Offs, was die Therapiedauer angeht. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hat einmal sechs Monate definiert. Aber wegen des toxischen Potenzials und einer ganzen Reihe von weiteren bestehenden Nachteilen setzen es die wenigsten überhaupt ein. Insofern ist das nicht die Alternative in einem Studiendesign, wie es vielleicht von der EMA gefordert wäre.

Herr Prof. Dr. Werfel (DGAKI): Ich hatte Ihre Frage so verstanden, dass Sie uns nach der aktuellen Versorgungsrealität fragen, und da arbeiten wir außerhalb der Zulassung. Weil wir nichts anderes haben, arbeiten wir mit Kurzzeitkortikosteroiden systemisch – Kurzzeit heißt bis zu drei Wochen, nicht länger –, wegen des ungünstigen Nutzen-Nebenwirkungs-Quotienten. Dann steigen wir bei erwachsenen Patienten auf Immunsuppressiva um, Ciclosporin als zugelassene Substanz mit vielen Nebenwirkungen, die dann häufig wieder abgesetzt werden muss, oder dann off-label auf MTX, auf MMF oder auf Azathioprin. Aber das ist alles Off-Label.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel oder Herr Lenzen; das ist mir egal.

Herr Dr. Lenzen: Nummer eins: Auf Seite 95 im EPAR können Sie es noch einmal nachlesen. Mein Kollege hat jetzt gerade noch einmal nachgeschaut: Ciclosporin ist doch bis zu einer Behandlungsdauer von einem Jahr zugelassen. Also verstehe ich jetzt noch nicht so richtig, warum es sich außerhalb des Zulassungsrahmens bewegen sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Zugelassen heißt ja nicht, dass es so empfohlen wird. Es gibt eine viel zu großen Anzahl von Patienten, bei denen wir es gar nicht oder deutlich kürzer einsetzen. Diese Sechsmonatsdauer ist an verschiedenen Stellen von Organen der deutschen Ärzteschaft auch so formuliert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Vielleicht können die Kliniker das auch noch einmal bestätigen. Ich habe das immer so verstanden, dass es eben auch um eine kumulierte Dosis geht, weil die Toxizität erreicht wird, weil man das schon einmal bekommen hat, und man kann es nicht länger als maximal 1 Jahr nehmen.

Herr Prof. Dr. Thaci (UKSH): Ich glaube, bei Ciclosporin A ist das nicht der Fall. Bei Methotrexat war es früher einmal so, ist es aber jetzt nicht mehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das heißt, man kann es nach sechs Wochen Therapiepause oder einem halben Jahr wieder volle Kanne geben?

Herr Prof. Dr. Thaci (UKSH): Ich glaube, das Problem bei Ciclosporin A ist, dass wir deutlich höhere Dosen als in anderen Indikationen brauchen. Wir fangen in der Regel mit der doppelten Dosis an, und dadurch ist auch das Risiko von Nebenwirkungen deutlich höher als zum Beispiel bei Psoriasis. Das ist auch der Grund. Es wird eine Intervention von drei bis sechs Monaten empfohlen, und das ist das, was wir auch benötigen; denn überlegen Sie einmal: Wir behandeln, nach sechs Monaten lässt die Wirkung nach, und dann haben wir nichts mehr in der Hand.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Aber das Ciclosporin ist ja bekanntlich nierentoxisch. Regeneriert sich denn die Niere dann wieder, wenn man sie einmal geschädigt hat? Da ist ja die Frage, ob man es dann überhaupt noch irgendwann einsetzen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Rosenfeld.

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi): Genau. – Ich würde die Frage gerne zusammen mit Frau Zietze beantworten. Aber zunächst zur Nierentoxizität: Es ist einfach so, dass dies eine Langzeitnebenwirkung ist. In denjenigen Indikationen, in denen Ciclosporin üblicherweise eben auch sonst noch angewendet wird, nämlich bei der Organtransplantation, haben die betreffenden Patienten natürlich ein ganz anderes Grundproblem; da gibt es vielleicht auch keine andere Möglichkeit. Aber bei der atopischen Dermatitis muss man schon überlegen, ob man eine solche Nebenwirkung, also eine Niereninsuffizienz, in Kauf nimmt. – Frau Zietze würde jetzt noch einmal auf den eben zitierten EPAR eingehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Frau Zietze.

Frau Zietze (Sanofi): Hinsichtlich des EPAR ist es durchaus so, dass im Vorfeld mit der EMA diskutiert wurde, ob es einen aktiven Vergleich geben sollte. Die EMA hat gesagt, das wäre sicherlich wünschenswert, aber halt auch anerkannt, dass es hinsichtlich des Studiendesigns Begrenzungen gibt, die das eben nicht möglich machen.

Ich weise nur noch einmal auf Folgendes hin, auch im Zusammenhang mit der Anzahl der Patienten, die während der Studie dann Systemtherapien bekommen haben: Man darf nicht außer Acht lassen, wie sie vortherapiert waren. Die Patienten waren ja umfangreich systemisch vortherapiert. Da hatten fast 40 Prozent schon orale Kortikosteroide im letzten Jahr bekommen, fast 30 Prozent waren schon mit Ciclosporin vorbehandelt, 14 bzw. 15 Prozent hatten MTX oder Azathioprin und 11 und 6 Prozent Mycophenolate Mofetil probiert, was ja alles Off-Label-Therapien sind. Das heißt, man hat auf der einen Seite schon einmal einen erheblichen Anteil an Patienten, die bereits Off-Label-Therapien probiert haben. Sie sind also schon am Ende der Fahnenstange; für sie kommen die zugelassenen Alternativen offenbar nicht mehr infrage, und die anderen wurden schon angewendet, wobei es dann eben auch Gründe geben mag, dass genau diese Patienten, die das bereits erhalten, es eben nicht gleich wieder bekommen, sondern auf den höher potenten topischen Kortikosteroiden verbleiben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lenzen, Herr Kaiser.

Herr Dr. Lenzen: Dennoch war es jetzt offensichtlich so, dass Sie Ciclosporin im Rahmen einer patientenindividuell optimierten Therapie komplett ausgeschlossen haben. Hätten da nicht – –

Frau Zietze (Sanofi): Entschuldigung, da vielleicht noch einmal zur Klärung des Designs: Wir hatten diese Hintergrundtherapie mit den mittelpotenten topischen Kortikosteroiden, und dann gab es die Möglichkeit, Rescue-Therapie zu erhalten, und zwar entweder, wenn ein Schub stattfand, oder aber, wenn die Symptomatik sich nicht verbessert hat. Der Patient konnte also zusammen mit dem Arzt jederzeit entscheiden, ich brauche etwas Stärkeres, und dann ist man leitlinienkonform über die höher potenten topischen Kortikosteroide zu den höchst potenten und erst dann eben zu den Systemtherapeutika gegangen; aber es war möglich, und die Patienten haben es ja auch bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das waren, um das nur noch einmal anzumerken, die 15 Prozent, die Sie eingangs erwähnt hatten?

Frau Zietze (Sanofi): Genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Es war eben durchaus möglich, da auch eine aktive Therapie in der Vergleichsgruppe durchzuführen. Herr Thaci, Sie haben eben einen wichtigen Punkt genannt. Sie haben nämlich gesagt: Weil man verhindern wollte, dass in der Kombination mit Dupilumab, also in der Interventionsgruppe, eine Übertherapie stattfindet, musste man das natürlich auf eine gewisse Art und Weise auch begrenzen. Ich denke, da muss man eben – das hat man hier so gemacht – in dem Studiendesign abwägen: Geht man eher in ein offenes Studiendesign, weil man das in einem solchen Design anders steuern kann, oder bleibt man im verblindeten Studiendesign? Damit bestünde die potenzielle Gefahr einer Übertherapie, die sich natürlich auch auf eine potenzielle Kombinationstherapie von systemischen Therapien bezieht, ja nicht nur auf die topischen Kortikosteroide, wenn Sie das insgesamt verblindet haben.

Ich glaube, dass man diese Abwägung bei der vorliegenden Studie getroffen hat. Jetzt kann man überlegen, ob man bei zukünftigen Studien einfach noch einmal darüber nachdenkt, ob man eher in eine Richtung offenes Studiendesign geht, auch wenn mehr Therapiemöglichkeiten bestehen, um das dann in der Vergleichsgruppe tatsächlich mehr oder weniger freizugeben und damit in der Interventionsgruppe keine Übertherapie zu riskieren. Aber ich denke, es ist letztendlich auch durch das verblindete Studiendesign bedingt, dass man hier eine gewisse Beschränkung vornehmen musste.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Frau Bickel.

Frau Bickel: Wenn es jetzt nichts mehr zur zVT gibt, hätte ich eine andere Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Ich glaube, wir haben es jetzt hinreichend rauf- und runtergebetet.

Frau Bickel: Was uns seitens der Stellungnehmer natürlich brennend interessiert, ist die Frage, wie der Stellenwert des EASI eingeschätzt wird, insbesondere des EASI 75 und 90 Prozent, also nicht nur die 100 Prozent. Kann man das ähnlich vergleichen wie den PASI, oder wie ist da Ihre Einschätzung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Der EASI-Score hat eine gewisse Analogie zum PASI, den die meisten besser kennen, indem er sowohl den Flächenbefall als auch die Intensität des Betroffenseins der jeweiligen Körperregionen berücksichtigt. Er ist international Standard und hat sich auch in Validierungsstudien als valide erwiesen, ebenso als patientenrelevant. Es gibt eine Reihe von Arbeiten, die wir in der Stellungnahme auch zitiert haben, in denen gezeigt wurde, dass dieser EASI den Patientennutzen widerspiegelt, und zwar nicht nur der EASI 100, sondern auch EASI 75 und 90.

An diesem Punkt haben wir ja auch eingesetzt und gesagt, dass es falsch ist, nur auf EASI 100 zu fokussieren; vielmehr reichen 75 und 90 als patientenrelevante Outcomes. Im Gegenteil, EASI 100 hat den großen Nachteil, dass er unsicherer ist, weil es eine ganze Reihe von residuellen Befunden an der Haut gibt – das klang vorhin schon an –, die sich aus

der Morphe der chronischen Neurodermitis ergeben, nämlich eine verbleibende Lichenifizierung, also Vergröberung der Haut, und andere Stigmata, also Merkmale der Neurodermitis, die man gar nicht auf null herunterbringen kann. Insofern ist es sehr ratsam, mit EASI 75 und 90 zu arbeiten, was auch in all den Studien, die wir in ClinicalTrials.gov finden, und ebenso von den regulatorischen Behörden weltweit so gehandhabt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Könnten Sie dann auch noch etwas zum SCORAD sagen, zu dem anderen Endpunkt, und zu dessen Patientenrelevanz?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Für den SCORAD gilt das Gleiche; nur die Metrik und die Systematik sind andere. Beide, auch der SCORAD, werden in der klinischen Forschung eingesetzt. Es gibt keine internationale Leitlinie, die besagt, nur den einen oder den anderen zu nehmen. Der SCORAD 75 und 90 sind damit ebenfalls patientenrelevant und können gleichermaßen eingesetzt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich würde gern einen Satz aus der Stellungnahme von Sanofi – ich weiß nicht, ob ich ihn direkt zitiere – jedenfalls inhaltlich wiedergeben. Da wird beschrieben, dass das IQWiG die Patientenrelevanz von EASI 75 und 90 ja nicht grundsätzlich infrage stelle. – Genauso ist es. Die Frage ist ja hier: Was ist eigentlich die Datensituation? Haben wir durch die zusätzliche Betrachtung – das ist unser Punkt an dieser Stelle – von EASI 75 und 90 in dieser konkreten Studiensituation relevante Mehrinformationen, ja oder nein? Geht man nämlich zum Beispiel auf den SCORAD 90, ist man sofort bei einem Bodeneffekt, wenige Ereignisse, und hat kein statistisch signifikantes Ergebnis mehr. Daraus macht man natürlich nicht, dass es keinen relevanten Unterschied zwischen den Gruppen gibt.

Das, was wir also haben, ist Folgendes: Wir haben direkt erhobene Symptome, Juckreiz und Schlafstörung, in dieser Studie. Es ist wunderbar, dass das gemacht worden ist. Wir haben, direkt erhoben in einem Kombinationsinstrument, POEM, diese Symptome mit dem äußeren Erscheinungsbild. Es ist wunderbar, dass das so ist. Zusätzlich haben wir weitere Instrumente, die ergänzend dazu auch noch eine Flächenausdehnung betrachten. Die Betrachtung der Korrelation zwischen dem POEM – das ist äußeres Erscheinungsbild plus Symptome Juckreiz und Schlafstörungen – und den Instrumenten EASI und SCORAD zeigt eine schlechte Korrelation. Das ist eine ganz aktuelle Arbeit aus Dezember 2017.

Das heißt, man muss sich in der Situation, wie wir sie hier in der Studie vorfinden, fragen: Wie kann man eigentlich die beste Bewertung mit den hier vorliegenden Ergebnissen vornehmen? Die Ergebnisse zum EASI 75 und 90 sind bei uns in der Dossierbewertung dargestellt, ebenso zum SCORAD. Sie sehen eine Konsistenz der Ergebnisse, Sie sehen den Bodeneffekt bei SCORAD 90; das Hereinnehmen oder Herauslassen ändert an der Gesamtschlussfolgerung überhaupt nichts. – Dies noch zu dem Punkt EASI 75 und EASI 90 zur Einordnung.

Ich habe eine Nachfrage, weil wir ja doch bei Symptomen sind und weil Sie, Frau Rosenfeld, in Ihrer Einleitung gesagt haben, Sie sähen den Endpunkt Juckreiz als schwer an. Das ist in

den Stellungnahmen ja auch adressiert worden, dass wir das – gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung gibt es eine Einordnung in schwere und nicht schwere Symptome oder Folgekomplikationen – in nicht schwere Folgekomplikationen bzw. Symptome einsortiert haben. Wir haben das allerdings nicht gemacht – so steht das auch in unserem Bericht –, weil wir denken, das seien keine schweren Symptome, sondern weil sich in Ihrem Dossier keinerlei Aufarbeitung dazu fand, was hier eigentlich Stand der Dinge ist. Das ist eben nicht selbstverständlich; denn Sie haben in Ihrer Studie zusätzlich zu dem NRS-Score für den Juckreiz auch einen kategoriellen Score zum Juckreiz erhoben. Dieser kategorielle Score zeigt eben bei etwa 40 Prozent der Patienten einen schweren Juckreiz und bei 60 Prozent einen milden bis moderaten Juckreiz. Das heißt, es ist nicht selbstverständlich, dass man das den schweren Symptomen so zuordnet. Also, nicht jeder Juckreiz ist schwer. Zumindest haben Sie in Ihrer Studie eine solche Erhebung gemacht.

Das Problem dieser kategoriellen Skala ist, dass sie zusätzlich den Einfluss der Schlafstörungen einbezogen hat. Jetzt ist also die Frage – wir hätten uns gewünscht, dass da auch eine etwas stärker an den Daten der Studie orientierte Auseinandersetzung in der Stellungnahme mit durchgeführt worden wäre, insbesondere zu den Schlafstörungen –: Welche Informationen haben Sie dazu, ob es sich hier hauptsächlich um schweren oder nicht schweren Juckreiz, beurteilt durch die Patienten, handelt? Da könnte man sich ja zum Beispiel überlegen, dass man an dieser NRS-Skala Validierungsstudien hat, dass ab einem bestimmten Cut-Off ein Juckreiz als schwer oder als nicht schwer eingestuft wird, nur einmal so als Beispiel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte?

Frau Böhm (Sanofi): Vielen Dank für den Hinweis. Wir haben tatsächlich nicht die beiden Scores kombiniert betrachtet oder abgewogen, sondern sind primär auf den NRS gegangen. Das war der, für den wir Responderanalysen und dementsprechend auch die Analysen hatten, die das IQWiG in der Regel bevorzugt betrachtet. Wir haben, basierend auf dem Baseline-Wert für den NRS, wobei wir ganz klar im Median im oberen Drittel der Skala waren, wirklich hergeleitet, dass wir im schwerwiegenderen Teil der Skala waren, und dementsprechend haben wir das Symptom als schwerwiegend bewertet.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe dazu zwei Nachfragen, wobei sich eine zunächst einmal auf den Juckreiz bezieht: Wie beurteilen Sie dann die Aussage, dass Sie zu Baseline diesen Wert im Median von etwa 7,6 in der Studie gesehen haben – da sagen Sie, im oberen Drittel –, verglichen damit, dass Sie bei einer direkt kategoriellen Erhebung bei weniger als der Hälfte einen schweren Juckreiz als Aussage der Patienten festgestellt haben? Wie beurteilen Sie das, wie passt das zusammen? Das ist die erste Frage.

Die zweite Frage ist dann: Wenn das Ihr Argument ist, welches Argument haben Sie dann dafür, die Schlafstörungen als schwerwiegend einzustufen, wenn sich der Median da in der Studie unter fünf befindet, also in der unteren Hälfte der Skala, also einfach an den Daten?

Frau Böhm (Sanofi): Für die Schlafstörungen haben wir tatsächlich externe Daten verwendet, um die Symptomatik bzw. die Schwere der Symptomatik herzuleiten. Da haben Sie recht, da sind wir nicht von den Daten ausgegangen; da haben wir externe Daten, die wir als valide erachtet haben, herangezogen.

Herr Dr. Kaiser: Die erste Frage war noch nicht beantwortet, die nach der Diskrepanz zwischen Ihrer Einschätzung der Messung des Schweregrades anhand des Medians der NRS-Skala im Vergleich dazu, dass Sie in der kategoriellen Skala bei weniger als der Hälfte der Patienten eine Einstufung als schwer haben. Diese Skala müssen Sie als relevant betrachten; denn sie haben Sie ja als Anker für die Ableitung einer MID für die NRS-Skala benutzt. Insofern muss es eine relevante Skala sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Thaci.

Herr Prof. Dr. Thaci (UKSH): Ich kann Ihnen das vielleicht aus klinischer Sicht sagen, wie das in den Studien eigentlich passiert: Es ist nicht immer ein schwerster Juckreiz, sondern das wird jeden Tag gemessen. Der Patient berichtet jeden Tag, wie es ihm geht, und dann bildet man einen Durchschnitt. Das heißt, auch wenn ein Patient an einem bestimmten Tag keinen Juckreiz hat, bedeutet dies nicht, dass er am nächsten Tag nicht den schwersten Juckreiz haben kann. Das ist das Problem bei atopischer Dermatitis, dass es nicht kontinuierliche Beschwerden so wie bei Rheumatoider Arthritis sind, bei der ein Schmerz besteht, der nicht verschwindet, sondern kontinuierlich da ist. Das Problem beim Juckreiz ist bei diesen Patienten, dass sie in der Tat nur durch Zufügen von Schmerzen in der Lage sind, ihn zu kontrollieren. Wenn der Patient sich aufkratzt und den Juckreiz danach misst, dann ist es auf einmal gut. Wenn er daraufhin einfach eine Rescue-Medikation bekommt, dann geht es ihm vorübergehend besser. Deswegen ist die Erhebung solcher Daten extrem schwierig. Auch in den klinischen Studien gibt es viele verschiedene Versuche, dies zu objektivieren; aber es fällt uns wahnsinnig schwer. Beim SCORAD sehen Sie, dass diese drei Tage, über die der durchschnittliche Juckreiz erhoben wird, wobei der Patient sich erinnert – – Der NRS ist besser, weil Sie das jeden Tag vom Patienten berichtet bekommen.

Jetzt noch einmal zu EASI, SCORAD und IGA: Alle drei Scores sind unterschiedlich, alle bewerten etwas anderes. Beim SCORAD haben Sie die trockene Haut. Sie werden Sie nicht verändern, sie ist genetisch bedingt und wird immer so bleiben. Deswegen verwenden wir sowohl EASI und SCORAD als auch Investigator's Global Assessment, was in den USA maßgebend ist, damit wir folgende Frage wirklich aus allen verschiedenen Blickwinkeln betrachten: Ist das wirklich ein Nutzen, oder ist es kein Nutzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Werfel, Herr Augustin, dann wieder Herr Kaiser.

Herr Prof. Dr. Werfel (DGAKI): Ich bleibe gleich beim EASI und SCORAD. Sie hatten ja vorgeschlagen, sich stattdessen primär den POEM anzugucken. Das ist der patientenorientierte Score. Ich denke aber, es ist absolut notwendig, in solchen Studien – ich glaube, Herr Augustin hat schon gesagt, dass im Augenblick sehr viele Studien mit neuen Systemtherapeutika bei der atopischen Dermatitis laufen – auch einen investigatorbasierten Score zu verwenden; das ist völlig klar. Wenn Sie sich jetzt diese vielen Psoriasis-Studien angucken und die Analogie dieses EASI-Scores nehmen, dann liegt es auf der Hand, dass es wahrscheinlich ganz gut ist, sich in diesen klinischen Studien primär diesen Score anzugucken, weil er eben die verschiedenen Körperregionen und innerhalb der Körperregionen dann auch noch einmal den Schweregrad betrachtet, sich dies also ganz in Analogie zur Psoriasis anguckt und die Schweregradverbesserung aus den Psoriasis-Studien auf die atopische Dermatitis dann auch etwa übertragbar ist, sodass ich ganz

dringend dazu raten würde, den EASI 75 als primären Parameter mit zu berücksichtigen. Das halte ich für ganz naheliegend.

Der SCORAD ist ein bisschen anders konfiguriert. Er hat auch die Ausdehnung des Schweregrads, und er hat qualitativ eine repräsentative Läsion, die man sich anguckt, die zu knapp 70 Prozent in diesen Gesamtscore einfließt, plus die beiden subjektiven Parameter Juckreiz der letzten drei Tage und Schlaflosigkeit. Das ist ein bisschen anders; er ist in Europa konfiguriert worden, auch in vielen Studien. Er ist aber nicht eins zu eins vergleichbar oder nicht so ganz nahe vergleichbar zu dem Psoriasis-PASI-Score. Es ist sicherlich ergänzend auch gut, das zu machen; aber ich würde ganz stark dafür plädieren, nicht nur den POEM zu nehmen, sondern auch wirklich einen, der von den Investigatoren, von den Untersuchern verblindet angewendet wird, und da würde ich mir primär den EASI 75 anschauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Auch meine Äußerung richtet sich an Herrn Kaiser: Sie sagten vorhin, dass die Korrelation zwischen diesen Scores schlecht sei, und zitierten eine Arbeit aus 2017. Ich weiß nicht, ob sie diejenige von Chopra im *British Journal of Dermatology* meinen, weil wir die auch zitiert haben. Das ist aber eine Betrachtung im Querschnitt und ohne Patient Reported Outcomes. Wenn Sie diese Scores nehmen, SCORAD und EASI, und mit patientenberichteten Endpunkten korrelieren, dann korrelieren sie wohl hinreichend, und sie tun es auch als Delta im Verlauf, worum es hier ja geht, im Querschnitt allerdings nur in geringerem Maße, was sich aus dem unterschiedlichen Konstrukt erklärt; das hat Professor Werfel gerade gesagt. Aber ich halte das gesamte Set, das hier eingesetzt wird, als Outcome für passabel und zweckmäßig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich kann das alles nachvollziehen, beispielsweise auch hinsichtlich der Vergleichbarkeit von Studien etc. Meines Erachtens haben wir hier den großen Vorteil, dass viele zusätzliche Endpunkte erhoben worden sind, die vielleicht in anderen Studien so nicht erhoben worden sind, die also eine direkte Aussage ermöglichen, direkt von den Patienten, ohne Beeinflussung, ohne das jetzt negativ oder positiv zu meinen, sondern einfach nur neutral gemeint. Man muss sich dann eben fragen, ob die zusätzlichen Informationen aus dem EASI eine weitere, die Entscheidung beeinflussende Information geben oder nicht. Man muss nur auf die Daten gucken: Das tun sie nicht. Sie bestätigen vielleicht, aber sie widersprechen dem auch nicht. Natürlich würde ich aus einem nicht signifikanten Ergebnis beim Bodeneffekt beim SCORAD 90 nicht plötzlich etwas anderes ableiten. Das ist auch klar; denn Sie haben deutliche Ergebnisse beim POEM.

Auf einen Punkt, den Sie eben gesagt haben, würde ich gerne noch eingehen, nämlich dass das fluktuierend sei. Das führt natürlich dazu, dass man sich fragen muss, ob die Erhebung zu einem bestimmten Zeitpunkt nach Woche 52 dann das geeignete Erhebungsinstrument ist oder ob man nicht eigentlich eine Flächenbetrachtung für ein solches Instrument machen müsste. Aber das ist dann eine Frage, die vielleicht noch weiterführt.

Aber in dem Zusammenhang mit dem Juckreiz; denn auch darüber hätte man möglicherweise noch ein bisschen mehr Informationen bekommen können: Wir haben in unserer Dossierbewertung darauf hingewiesen, dass Sie eine präspezifizierte

Subgruppenanalyse zum Trennwert von 7 auf der NRS-Skala für den Juckreiz planen und hoffentlich auch durchgeführt haben. Wir haben darauf hingewiesen, dass Sie, obwohl sie relevant wären, die Daten im Dossier nicht vorlegten, nicht berichteten. Sie haben das leider auch mit den Stellungnahmen nicht gemacht. Was ist der Grund?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Böhm.

Frau Böhm (Sanofi): Diese Subgruppenanalyse war zunächst im Protokoll nicht geplant. Das hat das IQWiG bei seiner Bewertung auch klargestellt. Wir haben zahlreiche Subgruppenanalysen durchgeführt, nämlich diejenigen, die tatsächlich auch vom G-BA vorgesehen sind. Wir haben über alle Subgruppen hinweg konsistente und konstante Effekte gesehen. Die Subgruppenanalysen nach Juckreiz sind mit zahlreichen anderen im SAP tatsächlich präspezifiziert gewesen – das stimmt – und wurden dementsprechend im Klinischen Studienbericht auch berichtet. Die Ergebnisse waren im Modul 5 abgelegt und sind tatsächlich derart, dass es eben keine Hinweise auf eine Effektmodifikation gibt. Die Interaktionstests und die entsprechenden P-Werte sind im Studienbericht nachzulesen.

Herr Dr. Kaiser: „Nachzulesen im Studienbericht“ – das wissen Sie selber – ist keine gute Antwort. Sie haben ja eigentlich bestimmte Anforderungen. Haben Sie denn im Studienbericht alle Interaktionstests für alle relevanten Endpunkte einschließlich der unerwünschten Ereignisse gerechnet?

Frau Böhm (Sanofi): Wir haben die präspezifizierten Endpunkte dort berichtet. Die Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse waren da nicht vorgesehen, nein.

Herr Dr. Kaiser: Sprich, hinsichtlich der für die Nutzenbewertung relevanten Anforderungen liegen auch im Studienbericht keine vollständigen Analysen zu dieser Subgruppe vor, auch mit der Stellungnahme nicht, obwohl wir das in unserer Dossierbewertung erwähnt hatten. Richtig?

Frau Böhm (Sanofi): Wie gesagt, die Wirksamkeitsendpunkte zeigen konsistente Effekte über beide Subgruppen.

Ich möchte hier noch etwas anmerken: Sie haben es vorhin richtig gesagt. Wir hatten den Median bei 7,6 Punkten. Dementsprechend sind die beiden Subgruppenkategorien tatsächlich unterschiedlich besetzt. Wir haben tatsächlich zwei Drittel der Patienten, die wirklich einen schwereren Juckreiz hatten, und von daher haben wir eben Subgruppengrößen, die unterschiedlich sind, und gerade die Patienten mit schwächerem Juckreiz sind unterrepräsentiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, wollen Sie noch einmal nachfragen?

Herr Dr. Kaiser: Wenn jetzt das Argument ist, sobald man nicht mehr fifty-fifty bei der Subgruppe hat... Das hat gewisse Auswirkungen auf vergangene und zukünftige Verfahren und auch auf das aktuelle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, das Eis wird dünn. – Okay. Weitere Fragen? – Keine. Dann würde ich Ihnen noch einmal die Möglichkeit geben, aus Ihrer Sicht zusammenzufassen, Frau Rosenfeld, wenn Sie möchten, was wir jetzt in der letzten Stunde hier diskutiert haben.

Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi): Vielen Dank für die Diskussion. Ich denke, es ist klargeworden, dass es hier um Patienten geht, die wirklich einen therapeutischen Bedarf haben, und dass wir auch eine gute Studie dazu vorgelegt haben, die vieles berücksichtigt. Man kann immer wieder diskutieren: Will man mehr in die verblindete oder mehr in die offene Version? Beides hat in einem Studiendesign seine Vor- und Nachteile. Ich denke, der Versuch ist gelungen, bei der CHRONOS-Studie wirklich den Therapiealltag und auch die Wirksamkeit abzubilden. Für die Patienten ist es tatsächlich eine Therapieoption in einer Situation, in der vieles schon versucht wurde und auch nicht funktioniert hat. Das sind Patienten, die chronisch krank sind, die einfach auch über eine längere Zeit hinweg eine Therapie brauchen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, auch für diese Schlussbemerkung. – Herzlichen Dank an alle, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden natürlich in unsere Bewertung einzubeziehen haben, was wir jetzt hier in der letzten Stunde diskutiert haben. – Damit ist diese Anhörung beendet. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 15.15 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: Plaque-Psoriasis

Stand: August 2017

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerFO G-BA

Anwendungsgebiet:

Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis.

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerFO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Phototherapie: NB-UV-B, Balneo-Photo, PUVA

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

*Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Balneophototherapie vom 13. März 2008; Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung, Stand: 3. Oktober 2014 des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006 veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 Nr. 48 (S. 1 523) in Kraft getreten am 1. April 2006; zuletzt geändert am 17. Juli 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 02.10.2014 B2); in Kraft getreten am 3. Oktober 2014.
15. Balneophototherapie*

*Beschluss zu Apremilast vom 06.08.2015
Beschluss zu Secukinumab vom 27.11.2015
Beschluss zu Secukinumab vom 17.08.2017
Beschluss zu Ixekizumab vom 17.08.2017*

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Systemische Therapie	
Adalimumab L04AB04 Humira®	Humira® ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind.
Etanercept L04AB01 Enbrel®	Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie wie Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen und UVA-Licht (PUVA) nicht angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt.
Infliximab L04AB02 Remicade®	Remicade® ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.
Ustekinumab L04AC05 Stelara®	Stelara® ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis indiziert, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat (MTX) oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden.
Apremilast L04AA32 Otezla®	Otezla® ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben. (Stand 01/2016)
Secukinumab L04AC10 Cosentyx®	Cosentyx® ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. (Stand 04/2016)
Ixekizumab L04AC13 Taltz®	Taltz® ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. (Stand 10/2016)
Ciclosporin L04AD01 Ciclosporin Pro	Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist. (Stand 01/2014)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

100 mg/ml Lösung	
Dimethylfumarat, Ethylhydrogenfumarat D05BX51 FUMADERM® initial FUMADERM®	FUMADERM initial: Zur verträglichkeitsverbessernden Einleitung der FUMADERM-Therapie. FUMADERM: Zur Behandlung von mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis vulgaris, sofern eine alleinige äußerliche Therapie nicht ausreichend ist. Eine vorhergehende Verträglichkeitsanpassung mit FUMADERM initial ist erforderlich. (Stand 01/2016)
Methotrexat M01CX01 Lantarel® Tabletten	Schwere Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, und der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind. (Stand 01/2014)
Acitretin D05BB02 Neotigason®	Zur symptomatischen Behandlung von schwersten, einer konventionellen Therapie nicht zugänglichen Verhornungsstörungen des Hautorgans wie: - Psoriasis vulgaris, vor allem erythrodermatische und pustulöse Formen
Kortikosteroide, z.B. Prednisolon H02AB06 Prednisolon- ratiopharm® Tabletten	[...] Dermatologie: Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glucocorticoiden behandelt werden können. Dazu gehören: [...] - Erythemato-squamöse Dermatosen: z. B. Psoriasis pustulosa, Pityriasis rubra pilaris, Parapsoriasis-Gruppe (DS: c –a) [...] (Stand: 08/2010)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: Plaque-Psoriasis

Auftrag von: Abt. AM
bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 30.08.2017

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Systematische Recherche:	2
Indikation:	2
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse.....	4
Cochrane Reviews	8
Systematische Reviews.....	8
Leitlinien.....	28
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	48
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	52
Literatur:	53
Anhang	56

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Plaque Psoriasis* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 11.04.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 859 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 22 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis.

Abkürzungen

ADA	Antidrug antibodies
AE	Adverse event
AGREE	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BB	broadband (Breitband)
b.i.w.	Twice weekly
CI	Konfidenzintervall
Col	Conflict of interest
CSA	Ciclosporin
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EADV	European Association for Dermatology and Venereology
EDF	European Dermatology Forum
EOW	Every other week
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendation
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation
IPC	International Psoriasis Council
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k. A.	keine Angabe
LoE	Level of Evidence
MTC	mixed treatment comparisons
MTX	Methotrexate
NB	Narrowband (Schmalband)
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PGA	physician's global assessment
PUVA	Psoralen plus UV-A (auch Photochemotherapie)
q.d.	Once daily
q.w.	Once weekly
SAE	Severe adverse event
SF-36	Short-Form General Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TNF	Tumornekrosefaktor
TRIP	Turn Research into Practice Database
UV	ultraviolet
vs.	versus
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p>G-BA, 2008 [7]. Zusammenfassende Dokumentation zum Beratungsverfahren des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses.“</p> <p>G-BA, 2010 [8]. Asynchrone Photosoletherapie im Vollbad.</p> <p><i>Siehe auch IQWiG, 2006 [11].</i></p> <p><i>Abschlussbericht: Balneophototherapie (IQWiG-Berichte. Jahr: 2006 Nr. 14)</i></p>	<p>Unter Balneophototherapie versteht man in Deutschland die Kombination aus einem Bad in verschiedenen Medien und einer UV-Lichttherapie. Es gibt grundsätzlich zwei Typen von Balneophototherapie:</p> <ul style="list-style-type: none">• asynchrone Balneophototherapie: zuerst Bad, anschließend Bestrahlung und• synchrone Balneophototherapie: Bestrahlung während des Bades. <p>Die asynchrone Balneophototherapie wiederum kommt in zwei Formen vor:</p> <ul style="list-style-type: none">• <u>Bade-PUVA</u>: Das Bad enthält einen Psoralenzusatz (8-Methoxypsoralen, kurz: 8-MOP oder Trioxsalen [Trimethylpsoralen, kurz: TMP] in alkoholischer Lösung), die anschließende Bestrahlung erfolgt mit UVA-Licht.• <u>asynchrone Photosoletherapie</u>: Das Bad ist mit Sole (10 %ig bei atopischer Dermatitis bis zu 25 %ig bei Psoriasis vulgaris) angereichert, die anschließende Bestrahlung erfolgt in der Regel mit UVB (Ultraviolettstrahlung-B)-Licht. Bei der asynchronen Balneophototherapie wird bei Verwendung 25 %iger Solelösung aus technischen Gründen erst Leitungswasser in die Wanne eingelassen, eine Folie auf das Wasser gelegt und danach die 25 %ige Sole aufgegossen, in der der Patient dann badet. <p>Die synchrone Balneophototherapie spielt in der Praxis nur in Form der „TOMESA-Therapie“ eine Rolle in der Versorgung. Bei der TOMESA-Therapie werden die Patienten während des Bades in Totes-See-Salzwasser mit UV-Licht bestrahlt. Totes-See-Salzwasser enthält im Gegensatz zu einer üblichen Salzlösung einen hohen Anteil an Magnesium- und Kalziumionen.</p> <p>Fazit: Psoriasis vulgaris</p> <p><u>Bade-PUVA</u> Das IQWiG kam zu folgendem Fazit: „Die asynchrone Bade-PUVA hat einen Zusatznutzen gegenüber der trockenen UVB-Therapie beziehungsweise Leitungswasser plus UVB im Hinblick auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes und eine Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden. Diese Aussage gilt nur für eine Mischung der zur Anwendung kommenden UVB-Spektren bei den Vergleichsinterventionen. (...). Für die Bade-PUVA gibt es Hinweise auf einen Zusatznutzen gegenüber der asynchronen Photosoletherapie (Sole + UVB) im Hinblick auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes und eine Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden. Diese Aussage gilt nur für eine Mischung</p>
--	--

der zur Anwendung kommenden UVB-Spektren bei der Vergleichsintervention (...). Für die Bade-PUVA besteht gegenüber der oralen PUVA ein geringeres Schadenspotenzial bezogen auf akute Nebenwirkungen (Übelkeit und Erbrechen). Es finden sich schwache Hinweise auf ein vermindertes Schadenspotenzial bezogen auf langfristige Folgeschäden (Plattenepithelkarzinome der Haut). Der Behandlungsaufwand ist prozedural bedingt geringer. Ein gleichwertiger Nutzen der asynchronen Bade-PUVA im Hinblick auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes ist allerdings weder belegt noch ausgeschlossen.“

➔ Die Themengruppe Balneophototherapie des G-BA schloss sich dem Fazit des IQWiG zur Bade-PUVA-Therapie bei Psoriasis vulgaris an. Der Nutzen wurde auf der Basis des IQWiG-Berichtes als belegt angesehen.

Asynchrone Photo-Sole-Therapie:

Das IQWiG kam zu folgendem Fazit: „Die asynchrone Photosoletherapie (Sole plus UVB) hat einen Zusatznutzen gegenüber der trockenen UVB-Therapie (und auch Leitungswasser plus UVB) bezogen auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes.“

➔ Die Themengruppe schloss sich dem Fazit des IQWiG zur asynchronen Photosole-Therapie bei Psoriasis vulgaris an. Der Nutzen wurde auf der Basis des IQWiG-Berichts als belegt angesehen.

Synchrone Balneophototherapie (TOMESA-Verfahren):

Das IQWiG kam zu folgendem Fazit: „Für die synchrone Balneophototherapie (TOMESA-Verfahren) zeigt sich bei der Indikation Psoriasis vulgaris ein Zusatznutzen gegenüber der trockenen UVB-Therapie im Hinblick auf die Reduktion des Hautbeschwerdebildes und eingeschränkt auch für das Therapieziel krankheitsbezogene Lebensqualität.“

➔ Die Themengruppe schloss sich dem Fazit des IQWiG zur synchronen Balneophototherapie bei Psoriasis vulgaris an. Der Nutzen wurde auf der Basis des IQWiG-Berichtes als belegt angesehen.

In dem Abschlussbericht des G-BA (2010) [9] erfolgte eine Anpassung des Beschlusses:

„Für die Indikationen der mittelschweren und schweren Psoriasis vulgaris kann die Balneophototherapie auf Basis der vorliegenden Richtlinie zukünftig als asynchrone Photosoletherapie sowohl in Form eines Folienbades als auch eines Vollbades im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung erbracht werden. Die bereits in der

	<p>Richtlinie beschriebenen anderen Behandlungsformen bleiben von diesem Beschluss unberührt.“</p> <p>Der Zusammenfassende Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen des Jahres 1999 zur Bewertung der Balneophototherapie gemäß §135 Abs.1 SGB V wurde aufgrund des Umfangs der vorliegenden Evidenzsynopse hier nicht explizit dargestellt.</p> <p>Der Abschlussbericht befasste sich mit der ambulanten Balneophototherapie in Form der Nicht-synchronen Photosoletherapie bzw. der Bade-PUVA bei schwerer Psoriasis [2].</p>
<p>G-BA, 2015 [9].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Apremilast</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet: Otezla ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben.</p> <p>Plaque-Psoriasis</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischen Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben, ist:</p> <p>- Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab“</p> <p>→ Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2015 [10].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet: Secukinumab (Cosentyx®) ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.</p> <p>a) <i>Patientenpopulation A:</i> Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: eine patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von:</p>

<p>mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab</p>	<p>- Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB1-UV-B)</p> <p>Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p> <p>→ Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Methotrexat: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><i>b) Patientenpopulation B:</i> Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab</p> <p>→ Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ustekinumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Patienten mit einer Biologika-Vorbehandlung:</u> Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. • <u>Patienten ohne eine Biologika-Vorbehandlung:</u> Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.
---	--

Cochrane Reviews

Zur Fragestellung wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

Systematische Reviews

<p>De Carvalho AV et al., 2017 [5]. Efficacy of Immunobiologic and Small Molecule Inhibitor Drugs for Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials</p>	<p>1. Fragestellung What is the efficacy, measured by the improvement of 75% over baseline Psoriasis Area and Severity Index (PASI), of biologic and small molecule inhibitor drugs for moderate to severe psoriasis patients when compared to placebo?</p>
	<p>2. Methodik Population: moderate to severe psoriasis patients Intervention: biologic and small molecule inhibitor drugs Komparator: nicht präspezifiziert Endpunkt: PASI 75% Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 21.07.2016 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 40/22 884 (providing 56 comparisons of 11 different interventions) Head-to-head studies without a placebo arm were excluded from the analysis, and studies that evaluated the improvement of psoriatic arthritis as a primary outcome were also excluded. Qualitätsbewertung der Studien: This systematic review and meta-analysis was conducted using the recommendations of the Cochrane Initiative, and reported using the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement. Heterogenitätsanalysen: assessed using the Q-test and I², a random-effects model used Publication bias: funnel plot and Egger's test used</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • medications studied: adalimumab, apremilast, brodalumab, etanercept, infliximab, ixekizumab, secukinumab, tofacitinib and ustekinumab • 6 studies used a 10-week endpoint, 6 used a 16-week endpoint, and 28 used a 12-week endpoint

	<ul style="list-style-type: none"> • primary endpoints for outcomes assessment were correlated with the induction period of the drugs and can be considered short-term therapy • all studies shared similar inclusion criteria and baseline characteristics • risk of bias assessment showed that high risk of bias was low among the studies • The overall pooled effect favored biologics and small molecule inhibitors over placebo (risk difference [RD] 0.59, 95% confidence interval [CI] 0.58–0.60). <ul style="list-style-type: none"> ○ Ixekizumab at a dose of 160 mg on week 0 and then every 2 weeks (RD 0.84, 95% CI 0.81–0.88), ○ brodalumab 210 mg (RD 0.79, 95% CI 0.76–0.82), ○ infliximab 5 mg/kg (RD 0.76, 95% CI 0.73–0.79), and ○ secukinumab 300 mg (RD 0.76, 95% CI 0.71–0.81) showed a greater chance of response (PASI 75) when compared with placebo. <p>Details siehe Abbildung 1 im Anhang</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Anti-tumor necrosis factor and anti-interleukin (IL)-12/23 have been shown to be effective in treating patients with moderate to severe psoriasis.</p> <p>Anti-IL-17 drugs showed an equal or greater chance of leading patients to a 75% improvement when compared with other biologics/small molecule inhibitors.</p> <p>Ixekizumab showed higher efficacy among FDAapproved drugs when a 90 or 100% improvement over the baseline Psoriasis Area and Severity Index was analyzed.</p> <p>5. <i>Kommentar zu Review</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>einige der untersuchten Wirkstoffe nicht (mehr) zugelassen</i> • <i>Funding None.</i> • <i>Conflict of interest Andre´ Vicente Esteves de Carvalho has received research support and is a speaker/advisory board program participant receiving honoraria for Abvie, Jansen, Novartis and Leo Pharma. Rodrigo Pereira Duquia, Bernardo Lessa Horta and Renan Rangel Bonamigo have no conflicts of interest.</i>
<p>Nast A et al., 2015 [14]. Efficacy and Safety of Systemic Long-</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim of this systematic review is to provide a comprehensive overview about evidence on the efficacy and/or safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in long-term therapy in adult patients based on randomized controlled trials (RCTs)</p>

<p>Term Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis</p>	<p>2. Methodik</p> <p>Population: adults suffering from moderate-to-severe plaque-type psoriasis</p> <p>Intervention: acitretin, adalimumab, apremilast, CSA, etanercept, fumaric acid ester, infliximab, MTX, secukinumab, or ustekinumab</p> <p>Komparator: placebo, another included active treatment, or combination of two included treatments</p> <p>Primärer Endpunkt: PASI 75 (primary), PASI 90, PGA 'clear/almost clear', reduction in mean DLQI, patients with at least one AE, patients with at least one SAE, and withdrawal due to AE</p> <p>Suchzeitraum: from inception to 5 January 2015</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 25/11 279</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: quality of evidence was assessed using GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)</p> <p>Heterogenitätsanalysen: Inconsistencies quantified using the I2 test; if heterogeneity among studies was substantial (Higgins and Green, 2011), results were not pooled but presented individually</p> <p>Publication Bias: funnel plots or statistical tests</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • likelihood of publication bias was graded as 'undetected' for each outcome, although no analysis for asymmetry could be carried out due to the small number of included studies for each comparison • risk of bias among the included studies partly heterogeneous, overall quality of evidence for efficacy endpoints low to high, for safety outcome moderate to low • ten placebo-controlled trials, 11 trials with placebo and active treatment as control, and four trials with at least one active treatment as control • study sample size varied from 48 to 1 306 • 31 % of all study subjects were female • all included trials performed intention-to-treat analysis • no studies available investigating fumaric acid esters and cyclosporine A (CsA) in long-term treatment • long-term data of direct comparisons of systemic therapies of up to 24 weeks were available for etanercept, infliximab, secukinumab, methotrexate (MTX), and acitretin • one included head-to-head trial reporting efficacy data beyond 28 weeks of treatment for the comparison with etanercept and secukinumab

PASI 75. (siehe Anhang, Fig 2) All biologics and apremilast showed superior efficacy compared with placebo with respect to their PASI 75 response

pooled risk ratio (RR) vs. placebo for

- infliximab: 13.07 (95% CI): 8.60, 19.87, $I^2=0\%$)
- secukinumab: 11.97 (95% CI: 8.83, 16.23, $I^2=0\%$)
- ustekinumab: 11.39 (95% CI: 8.94, 14.51, $I^2=0\%$),
- adalimumab: 8.92 (95% CI: 6.33, 12.57, $I^2=8\%$),
- etanercept: 8.39 (95% CI: 6.74, 10.45, $I^2=0\%$)
- apremilast: 5.83 (95% CI: 2.58, 13.17) with low quality of evidence.

PASI 90:

comparison with placebo at weeks 24–28:

- secukinumab (RR 40.15 (95% CI: 20.97, 76.89), $I^2=0\%$)
- ustekinumab (RR 31.63 (95% CI: 19.43, 51.51), $I^2=0\%$)
- infliximab (RR 31.00 (95% CI: 13.45, 71.46), $I^2=0\%$)
- adalimumab (RR 23.17 (95% CI: 12.51, 42.91), $I^2 = 0\%$)
- etanercept (RR 19.14 (95%CI: 11.59, 31.60), $I^2=0\%$)
- apremilast (RR 13.00 (95% CI: 1.74, 97.25)) with low quality of evidence.

PGA:

PGA (Physician Global Assessment) 'clear/almost clear', the biologics and apremilast are superior to placebo.

- Infliximab: 13.13 (95% CI: 8.45, 20.38, $I^2= 0$),
- Ustekinumab: 9.91 (95% CI: 7.76, 12.66, $I^2=0$),
- Secukinumab: 9.84 (95% CI: 7.25, 13.36, $I^2= 0\%$),
- Adalimumab: 8.06 (95% CI: 5.89, 11.04, $I^2=0$),
- Etanercept: 7.16 (95% CI: 5.35, 9.57, $I^2=0$),
- Apremilast: 5.00 (95% CI: 2.19, 11.41)

All results have been assigned a low quality of evidence.

DLQI:

Absolute reduction in mean DLQI with a mean difference (MD) in absolute reduction in mean DLQI:

- infliximab is statistically significantly superior to placebo in long-term treatment (high quality): 9.80 (95% CI: 8.19, 11.41),
- adalimumab 80 mg every other week (MD 5.70 (95% CI: 3.13, 8.27), moderate quality)
- adalimumab with a loading dose of 80 mg and following 40 mg every other week (MD 4.20 (95% CI: 1.54, 6.86), low quality)
- adalimumab 40 mg every other week (MD 3.30 (95% CI: 0.56, 6.04), low quality)

Percentage reduction in mean DLQI.

- Etanercept 50 mg twice weekly (b.i.w.) superior vs placebo in longterm treatment with an MD 57.00 (95% CI: 38.52, 75.48, high quality)

Safety:

Patients with at least one AE. No differences were found between adalimumab and placebo and between infliximab and placebo

Patients with at least one SAE. Compared with placebo, no differences in the risks of SAE were shown for adalimumab, etanercept 50 mg once weekly (q.w.) and infliximab

Withdrawal due to AE. In comparison with placebo, no statistically significant differences in withdrawal due to AE for adalimumab, and infliximab

Head to Head comparisons:

Acitretin 0.4 mg kg⁻¹ once daily (q.d.) versus etanercept 25 mg b.i.w.: no statistically significant differences were found between acitretin and etanercept with respect to PASI 75 and the number of patients with at least one AE

Acitretin 0.4 mg kg⁻¹ q.d. versus combination of acitretin 0.4 mg kg⁻¹ q.d. and etanercept 25 mg q.w.: No differences were found between acitretin monotherapy and acitretin in combination with etanercept with respect to PASI 75 and in the number of patients with at least one AE

Etanercept 25 mg b.i.w. versus combination of acitretin 0.4 mg kg⁻¹ q.d. and etanercept 25 mg q.w.: There are no differences in PASI 75 response between etanercept combined with acitretin and etanercept monotherapy after long-term treatment period. With respect to the number of patients with at least one AE, it is uncertain whether there is any difference (RR 0.28 (95% CI: 0.01, 6.38)). The quality of evidence is very low for both outcomes

Etanercept 50 mg b.i.w. for 12 weeks followed by 50 mg kg⁻¹ q.w. versus combination of etanercept 50 mg b.i.w./q.w. and MTX 7.5–15 mg q.w.: statistically significant differences with a small effect were observed in favor of the combination etanercept/MTX based on PASI 75 (RR 0.78 (95% CI: 0.69, 0.88), low quality), PASI 90 (RR 0.64 (95% CI: 0.51, 0.78), moderate quality), and PGA 'clear/almost clear' (RR 0.76 (95% CI: 0.66, 0.88), low quality). In contrast, a slightly increased risk for the occurrence of at least one AE was seen with the combination (RR 0.80 (95% CI: 0.70, 0.91), moderate quality), no statistically significant difference was found for the number of patients with at least one SAE

Etanercept 50 mg b.i.w. versus infliximab 5mg kg⁻¹: After long-term treatment, etanercept was inferior to infliximab based on PASI 75 (RR 0.48 (95% CI: 0.26, 0.89), moderate quality)

Etanercept 50 mg b.i.w./q.w. versus secukinumab 150–300 mg monthly:

- small statistically significant differences in favor of secukinumab 150 mg based on PASI 75 (RR 0.80 (95% CI: 0.72, 0.89), moderate quality), PASI 90 (RR 0.67 (95% CI: 0.57, 0.79), high quality), and PGA 'clear/almost clear' (RR 0.74 (95% CI: 0.64, 0.86), moderate quality)
- Secukinumab 300 mg is superior to etanercept based on PASI 75 (RR 0.72 (95% CI: 0.65, 0.79), moderate quality), PASI 90 (RR 0.54 (95% CI: 0.46, 0.63), high quality), and PGA 'clear/almost clear' (RR 0.61 (95% CI: 0.53, 0.69), high quality) (Langley et al., 2014).

MTX 15–20 mg q.w. versus infliximab 5mg kg⁻¹:

- MTX is inferior to infliximab in long-term treatment based on PASI 75 (RR 0.40 (95% CI: 0.33, 0.49)), PASI 90 (RR 0.29 (95% CI: 0.21, 0.41)), and PGA 'clear/almost clear' (RR 0.38 (95% CI: 0.31, 0.48), moderate quality for all outcomes)
- With respect to quality of life, MTX and infliximab showed a percentage reduction in DLQI of 62% and 84%, respectively.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

From the available evidence, infliximab, secukinumab, and ustekinumab are the most efficacious long-term treatments. Data on conventionals are insufficient.

Based on low quality of evidence, all biologics and apremilast have been shown to be clinically effective in long-term therapy compared with placebo. Patient relevant outcomes support this finding with high to low quality of evidence. With respect to the addressed safety outcomes, none of the results showed a statistically significant difference for adalimumab, etanercept, or infliximab compared with placebo. However, a trend of a less favorable safety profile of infliximab over placebo can be assumed from these data.

For secukinumab, ustekinumab, and apremilast, no data for the selected safety outcomes were available.

Head-to-head trials allow a much better direct comparison of efficacy and safety. However, the number of direct longterm comparisons is limited. With respect to efficacy, based on PASI 75, superiority of secukinumab over etanercept, of infliximab over MTX (dosages of 15–20 mg), and of infliximab over etanercept was shown in head-to-head trials of at least 24 weeks (moderate quality of evidence).

In head-to-head comparisons, the combination of etanercept plus methotrexate has been found to be superior to etanercept monotherapy with a low to moderate quality of evidence. This effect was accompanied by a slight increase in AEs. Acitretin as a combination partner to etanercept low dose was shown to have some dose sparing potential compared with monotherapy with high-dose etanercept.

	<p>5. <i>Kommentar zu Review</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Dr Nast has received honoraria for CME certified educational talks that received direct or indirect sponsoring from Abbott (now AbbVie) and Pfizer. The Division of Evidence-Based Medicine has received research grants from Pfizer. No other disclosures were reported.</i> • <i>This review was accomplished during the update of the European psoriasis guidelines, which was supported financially by the European Dermatology Forum (EDF). There was no funding for the work on this manuscript itself. The EDF had no role in design and conduct of the study.</i> • <i>Großteil der Studien stoppten Placeboarm nach Induktionsphase (16 Wochen). 3 Studien lieferten Daten zu Patienten unter Placebo bis zu Woche 24, die dann als Vergleich für alle aktiven Substanzen herangezogen wurden (Imputation der Placebodaten in Großteil der Studien durch Ersetzen der „fehlenden“ Werte durch das mittlere Ansprechen in den Placeboarmen der 3 relevanten Studien).</i> • <i>Das Verzerrungspotential ist dadurch groß, da keine echte Randomisierung gegeben ist.</i>
<p>Liu Y et al., 2014 [12]. Therapeutic effect and safety of ustekinumab for plaque psoriasis: a meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung To evaluate the efficacy and safety of ustekinumab in the therapy of plaque psoriasis.</p> <hr/> <p>2. Methodik Population: patients with plaque psoriasis Intervention: ustekinumab Komparator: placebo Primärer Endpunkt: PASI 75 response rate at the week 12; sekundärer Endpunkt: adverse events Suchzeitraum: bis 11/2013 in Cochrane Central Register of controlled trials, MEDLINE, PubMed Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 studies (ustekinumab: n = 1012 patients; placebo: n = 985 patients) Qualitätsbewertung der Studien: assessed by the Jadad scale, only high quality studies (Jadad score 5) included Heterogenitätsanalysen: assessed using Chi-square (χ^2) test with significance level set at $P < 0.1$, meta-analysis done using fixed or random effect model Publication Bias: Funnel graph</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung ➔ no significant differences of the baseline comparison before treatment including number of cases, age, sex distribution, duration</p>

of psoriasis, average PASI score, proportion of psoriatic arthritis (P=0.528, 0.670, 0.283, 0.574, 0.117, 0.872 respectively, all P>0.05).

Ustekinumab 45 mg vs. placebo (6 studies):

- ➔ using a random-effect model (I² = 57%, p = 0.04)
- ➔ RR = 13.76 and 95% CI [8.37, 22.60]
- ➔ ustekinumab 45 mg group could get better therapeutic effect compared with the placebo group (P<0.00001)

Quellen:

7. Igarashi A, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: Long-term results from a phase 2/3 clinical trial. *J Dermatol* 2012; 39: 242-52.

10. Krueger GG, et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 2007; 356: 580-92.

11. Leonardi CL, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008; 371: 1665-74.

12. Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; 371: 1675-84.

13. Tsai TF, et al. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a phase III, randomized, placebo- controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). *J Dermatol Sci* 2011; 63: 154-63.

14. Zhu X, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: Results from a phase 3 clinical trial (LOTUS). *J Drugs Dermatol* 2013; 12: 166-74.

Adverse events:

- ➔ headache, upper respiratory tract infection, and nasopharyngitis mentioned as adverse events
- ➔ no significant differences in the adverse effects of headache (P=0.17), upper respiratory tract infection (P=0.51), nasopharyngitis (P=0.19) between ustekinumab 45 mg group and the placebo group (fixed-effect models, I² = 0%)
- ➔ infection in ustekinumab 45 mg group significantly higher than the placebo group (p = 0.02; RR = 1,02 and 95% CI [1,03 – 1,40])
- ➔ serious infection, cardiovascular events, and malignant tumors mentioned as serious adverse effects with no significant differences between the groups
- From the funnel plot, we found that there was no publication bias in the 6 randomized control trials

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Ustekinumab is an effective and safe therapeutic method for plaque psoriasis. However, further longer time analysis of safety is needed.

5. *Kommentar zu Review*

- *Informationen zur Finanzierung und zu Interessenkonflikten fehlen*

	<ul style="list-style-type: none"> • Informationen zu 90mg nicht dargestellt wegen fehlender Zulassung
Meng Y et al., 2014 [13]. Systematic review and meta-analysis of ustekinumab for moderate to severe psoriasis	1. Fragestellung To systematically evaluate the efficacy and safety of ustekinumab versus placebo for psoriasis.
	2. Methodik Population: patients with psoriasis Intervention: ustekinumab (45 and 90 mg) Komparator: Exclusion criteria for controls included systemic use of corticosteroids, immune-suppressants or agents specifically targeting IL-12 or IL-23 with a withdrawal time of < 2 weeks. Endpunkte: primary: Psoriasis Area and Severity Index (improvement of 50%, 75% and 90% - PASI50, PASI75 and PASI90), Physician's Global Assessment (PGA, judged as clear "no effect on the patient's life" according to the scoring system for psoriasis) and Dermatology Life Quality Index (DLQI, 0 or 1 meant no effect on the patient's life) secondary: adverse events (AEs), serious AEs (SAEs) Suchzeitraum: from 1990 to August 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9/11 381 Qualitätsbewertung der Studien: GRADE used to evaluate quality of evidence Heterogenitätsanalysen: evaluated with I2 statistic; values of 25%, 50% and 75% defined as low, moderate and high estimates; when significant I2 (> 50%) indicated heterogeneity between studies, the random effects model used for meta-analysis; otherwise, the fixed effects model used Publication Bias: Begg funnel plot and the Egger test
	3. Ergebnisdarstellung <ul style="list-style-type: none"> • no evidence of publication bias for the analyses of effects according to PASI, PGA and DLQI of 0 or 1 Quality assessment of the included studies <ul style="list-style-type: none"> • all studies were of high methodological quality • three of the trials reported an intention-to-treat analysis • follow-up varied from 12 weeks to 5 years • all studies supported by the same company (Centocor Ortho Biotech Inc.), potential risk of selective reporting bias • no obvious imbalances in baseline data

PASI50 (three studies) at the end of 12 weeks of treatment

- no statistical heterogeneity between the studies
- PASI50 higher for both ustekinumab doses (45 and 90 mg) than for placebo (RR = 7.59, 95% CI 5.66–10.17, $P \ll 0.001$; RR = 8.22, 95% CI 5.93–11.39, $P \ll 0.001$, respectively)
- no significant difference in PASI50 between the two doses

PASI75 (five studies) at the end of 12 weeks of treatment

- no statistical heterogeneity between the studies
- PASI75 higher for both ustekinumab doses (45 and 90 mg) than for placebo (RR = 18.28, 95% CI 12.76–26.17, $P \ll 0.001$; RR = 20.21, 95% CI 13.85–29.49, $P \ll 0.001$ respectively)
- no significant difference in PASI75 between the two doses

PASI90 (three studies) at the end of 12 weeks of treatment

- PASI90 higher for both ustekinumab doses (45 and 90 mg) than for placebo (RR = 21.51, 95% CI 10.22–45.28, $P \ll 0.001$; RR = 18.77, 95% CI 8.38–42.04, $P \ll 0.001$, respectively)
- no significant difference in PASI90 between the two doses

PGA (four studies) at the end of 12 weeks of treatment

- no statistical heterogeneity between the studies
- PGA score higher for both ustekinumab 45 and 90 mg than for the placebo (RR = 64.90, 95% CI 18.69–225.33, $P < 0.001$; RR = 85.78, 95% CI 21.35–344.63, $P \ll 0.001$) respectively
- no significant difference in PGA between the two doses

DLQI of 0 or 1 (four studies) at the end of 12 weeks of treatment

- no statistical heterogeneity between the studies
- number of patients achieving DLQI of 0 or 1 higher for both ustekinumab 45 and 90 mg than for the placebo (RR = 12.66, 95% CI 8.86–18.10, $P \ll 0.001$; RR = 12.87, 95% CI 9.01–18.40, $P \ll 0.001$, respectively)
- no significant difference between the two doses

AEs (six studies) at the end of 12 weeks of treatment

- no statistical heterogeneity between the studies
- AEs higher for ustekinumab 45 mg than for placebo
- included headache and back pain
- no obvious difference between the ustekinumab and placebo groups in the incidence of AEs over 5 years (one study)

SAEs (six studies) at the end of 12 weeks of treatment

- no significant difference between the ustekinumab 45 mg group and the placebo group
- no obvious difference between the ustekinumab and placebo groups in the incidence of SAEs over 5 years (one study)

	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Our results indicate that ustekinumab is safe for patients with moderate to severe plaque psoriasis over a period of 5 years, and it is effective after 12 weeks. There was no significant superiority in efficacy between the 45 mg and 90 mg doses for short-term therapy. Results of the long-term safety evaluation are consistent with short-term reports of ustekinumab safety. More long-term studies and RCTs are needed to validate these results.</p> <p>5. <i>Kommentar zu Review</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Zulassung empfiehlt die Dosierung von 45mg, 90mg bei Menschen ab 100kg KG möglich</i> • <i>the authors declare that they have no conflicts of interest</i> • <i>supported by the Funds for Guangxi Zhuang Autonomous Region Science And Technology Hall (grant no. 1140003B-86)</i>
<p>Almutawa F et al., 2013 [1].</p> <p>Systematic Review of UV-Based Therapy for Psoriasis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim of the study was to evaluate the efficacy, short-term safety, and tolerability of UV-based therapy in the treatment of adults with moderate to severe plaque psoriasis.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Adults with moderate to severe plaque-type psoriasis</p> <p>Intervention/Komparator: NB-UVB, BB-UVB, and PUVA</p> <p>Endpunkt: PASI 75, clearance, short-term safety, tolerability from the percentage of adverse effects and withdrawal due to adverse effects</p> <p>Suchzeitraum: 1980 to 2011 in MEDLINE, EMBASE, and Cochrane databases</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 41 RCTs/2 416</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: according to the Jadad scoring system</p> <p>Heterogenitätsanalysen: nicht geplant, random-effects-model verwendet</p> <p>Publication Bias: nicht geplant</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biasrisiko der Studien heterogen: zwischen 1 und 5 Punkten nach Jadad <p>PASI-75:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In monotherapy trials, PUVA was the most effective modality (mean: 73 %, 95 % CI 56–88). Trials with BB-UVB also showed a high PASI-75 (73 %) but with a wide CI (18–98) due to heterogeneity of the total available three studies. This was followed by NB-UVB (mean: 62 %, 95 % CI 45–79) then bath PUVA (mean: 47 %, 95 % CI 30–65).

- No studies investigated the effect of combination of NB-UVB, BB-UVB with topical treatments on PASI-75.
- combining NB-UVB with methotrexate was very efficacious with an average of 94 % (95 % CI 81–100) of 31 patients from two trials achieving PASI-75 or above
- when adalimumab was added to NB-UVB, all four patients achieved PASI-75; when alefacept was added, an average of 97 % (95 % CI 85–100) of 35 patients from two trials achieved PASI-75
- In a study evaluating the combination of oral PUVA and acitretin, only 63 % of the 30 investigated patients achieved PASI-75.
- Combining PUVA with calcipotriol showed good efficacy in one trial, with 88 % of the 60 patients meeting PASI-75.
- A study investigated the combination of bath PUVA with acitretin or etretinate; it reported 100 % of the 34 patients achieved \geq PASI-75, addition of oral retinoids to bath PUVA appeared to greatly increase the efficacy of bath PUVA.

Clearance:

- In the monotherapy trials, PUVA (mean: 79 %, 95 % CI 69–88) was superior to NB-UVB (mean: 68 %, 95 % CI 57–78), BB-UVB (mean: 59 %, 95 % CI 44–72), and bath PUVA (mean: 58 %, 95 % CI 44–72).
- The combination of 8-methoxypsoralen (8-MOP) with NB-UVB was evaluated in 72 patients from two trials with an average clearance rate of 84 % (95 % CI 74–92).
- One trial combined bath PUVA with NB-UVB; this resulted in clearance in 92 % (95 % CI 77–100) of the 12 patients.
- the addition of fluocinonide cream, tar oil, and calcipotriol cream or ointment offer no advantage in regard to clearance rate as compared with BB-UVB monotherapy
- A study evaluated the combination of oral PUVA and acitretin in 20 patients; it showed a clearance rate of 94 %, which was much higher than a similar study which showed PASI-75 of 63 %.
- Combining bath PUVA with acitretin or etretinate in 34 patients resulted in a 100 % clearance rate in both groups

Safety:

The percentages of asymptomatic erythema development in monotherapy trials were 64 % for BB-UVB, 57 % for NB-UVB, 45 % for PUVA, and 34 % for bath PUVA. Symptomatic erythema or blistering

	<p>percentages for the monotherapy trials were as follows: 7.8 % for NB-UVB, 2 % for BB-UVB, 17 % for PUVA, and 21 % for bath PUVA.</p> <p>Withdrawal due to adverse effects:</p> <p>The percentages of withdrawal due to adverse effects were 2 % for NB-UVB, 4.6 % for BB-UVB, 5 % for PUVA, and 0.7 % for bath PUVA monotherapy trials.</p> <hr/> <p>4. Fazit der Autoren</p> <p>As a monotherapy, PUVA was more effective than NB-UVB, and NB-UVB was more effective than BB-UVB and bath PUVA in the treatment of adults with moderate to severe plaque-type psoriasis, based on clearance as an endpoint. Based on PASI-75, the results were similar except for BB-UVB, which showed a high mean PASI-75 (73 %) that was similar to PUVA, but with a wide CI (18–98). The short-term adverse effects were mild as shown by the low rate of withdrawal due to adverse effects.</p> <p>5. <i>Kommentar zu Review</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>no sources of funding were used to prepare this manuscript</i> • <i>authors have no conflicts of interest that are directly relevant to the content of this article</i> • <i>Vergleichbarkeit der Studien nicht diskutiert</i> • <i>Heterogenitätsanalysen nicht nachvollziehbar</i>
<p>Correr CJ et al., 2013 [4].</p> <p>Efficacy and safety of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>As the use of biologic medications for psoriasis is a recent development, the objective of this article is to provide comprehensive and up-to-date evidence regarding the efficacy and safety of the use of all biologic therapies available for moderate to severe psoriasis.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with moderate to severe psoriasis</p> <p>Intervention: adalimumab, alefacept, anakinra, briakinumab, certolizumab, efalizumab, etanercept, infliximab, golimumab, rituximab, siplizumab, onercept or ustekinumab</p> <p>Komparator: Placebo</p> <p>Endpunkt: improvement of 50%, 75%, and 90% in the Psoriasis Area and Severity Index (PASI 50, 75, and 90, respectively) at 10-14 weeks of treatment, serious adverse events, adverse events leading to discontinuation of treatment (withdrawals), and infection occurrence</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Cochrane, EMBASE, IPA (International Pharmaceutical Abstracts), LILACS, PubMed, SciELO, Science Direct, Scopus, and Web of Science. Manual search in relevant periodic, symposium and congress annals and reference lists of articles</p>

found in the search were performed, published up until May 2011 and written in English, Portuguese or Spanish

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 41 RCTs/k.A.

Qualitätsbewertung der Studien: Jadad score, Cochrane risk of bias tool: selection, performance, detection, attrition, reporting and other biases

Untersuchung der Heterogenität mittels: I^2

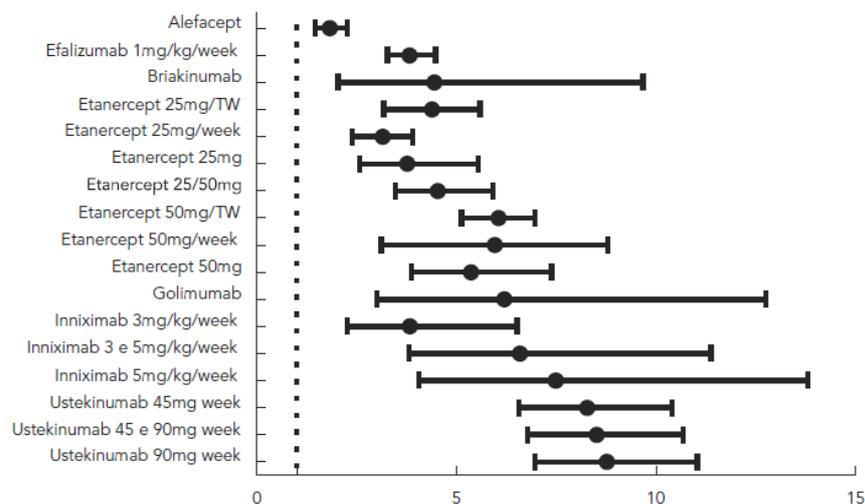
3. Ergebnisdarstellung

Clinical efficacy:

PASI 50:

- highest RR ustekinumab 90mg (RR: 8.77; 95%CI: 6.98-11.03), followed by ustekinumab 45mg (RR: 8.27; 95%CI: 6.57-10.40) vs. placebo
- statistically significant difference, when compared with placebo, favoring ustekinumab 90mg and 45mg in relation to infliximab 3mg/kg/week (RR: 3.84; 95%CI: 2.26-6.53], efalizumab (RR: 3.83; 95%CI: 3.27-4.49), and alefacept (RR: 1.83; 95%CI: 1.46-2.28), see Figure 2a.

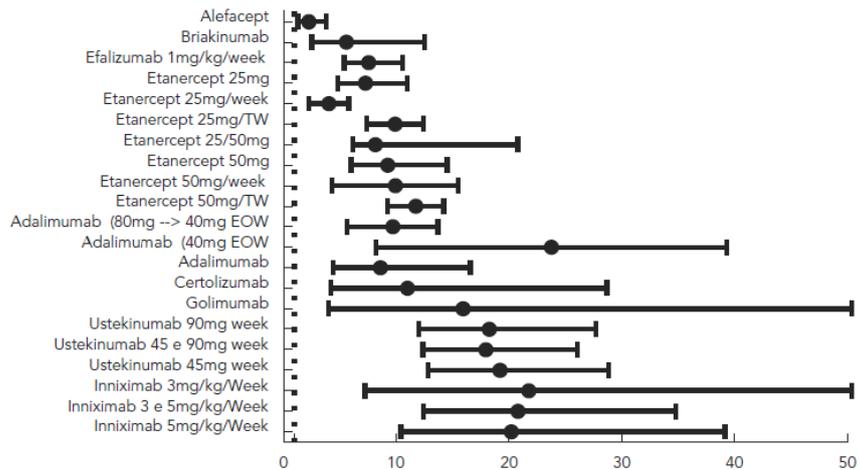
2a) PASI 50



PASI 75:

greatest measure of effect observed were infliximab in both doses (3mg/kg/week – RR: 21.77; 95%CI: 7.24-65.45 and 5mg/kg/week – RR: 20.21; 95%CI: 10.42-39.19) and ustekinumab, also at both doses (45mg – RR: 19.22; 95%CI: 12.82-28.82 and 90mg – RR: 18.26; 95%CI: 12.04-34.82) see Figure 2b.

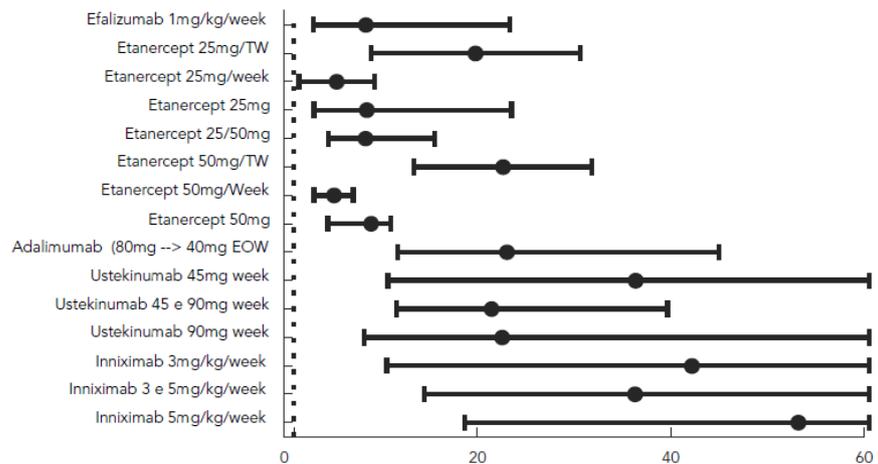
2b) PASI 75



PASI 90:

- infliximab, ustekinumab and adalimumab present the highest results of RR
- no statistically significant difference between placebo and etanercept 25mg OW

2c) PASI 90



Heterogenität ($I^2 > 50\%$) in Wirksamkeit bei:
 PASI 50 outcome, etanercept 25mg TW ($I^2 = 75\%$), etanercept 50mg W ($I^2 = 70\%$) and infliximab 5mg/kg/ week ($I^2 = 64\%$); PASI 75, adalimumab (80mg > 40mg EOW) ($I^2 = 76\%$), infliximab 3mg/kg/week ($I^2 = 55\%$) and alefacept ($I^2 = 70\%$) and for PASI 90 ustekinumab 45mg ($I^2 = 58\%$)

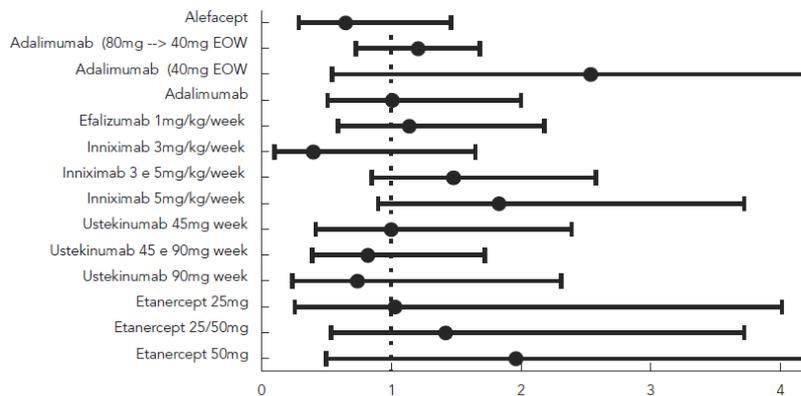
➔ Keine Veränderung der Heterogenität bei Nichteinbeziehung bestimmter Studien in die MA ➔ Grund für Heterogenität unbekannt.

Safety outcomes:

safety outcomes including infections and serious adverse events did not present statistically significant differences between biologic and placebo considering withdrawal due to adverse events, the rate for ustekinumab 45mg was lower than that for the placebo group and the difference was

statistically significant. For other biologics, at all dosages, there was no statistically significant difference between the drug's result and placebo

3b) Serious adverse events



4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Although we cannot conclude which bioagent is the best to treat moderate to severe psoriasis, we can point to a trend from ustekinumab 45mg and 90mg and infliximab 3mg/kg and 5mg/kg to be the best ones on achieving PASI response of 50%, 75% and 90% after 10 to 14 weeks of treatment

Moreover, considering the current evidence about safety in RCTs, our findings show a similar safety profile among biologics in the short-term treatment and a result signaling ustekinumab 45mg as the most well tolerated biological agent in the first three months of treatment.

5. Kommentar zu Review

- *einige der untersuchten Wirkstoffe nicht (mehr) zugelassen*
- *The authors wish to thank the Brazilian Ministry of Education's Program to Support Restructuring an Expansion Plans in the Federal Universities.*
- *Conflict of interest: None declared.*

Baker EL et al., 2012 [3].

Effect of Biologic Agents on Non-PASI Outcomes in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Systematic Review and Meta-Analyses

1. Fragestellung

Evaluating the impact of biologics on non-Psoriasis Area and Severity Index (PASI) health outcomes in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis.

2. Methodik:

Population: Patients with moderate-to-severe plaque psoriasis

Intervention: infliximab, adalimumab, etanercept, ustekinumab (nicht relevant: briakinumab alefacept, efalizumab)

Komparator: Placebo

Endpunkte: PGA Static Response Rate und PGA Dynamic Response Rate

Suchzeitraum: 1966 bis Mai 2009 in MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 31 Studien/k. A.

Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Score

Heterogenitätsanalysen: I² statistic, ranges from 0% to 100% with the higher percentage representing a higher likelihood of the existence of heterogeneity

Publication bias: Visual inspection of funnel plots and Egger's weighted regression statistics

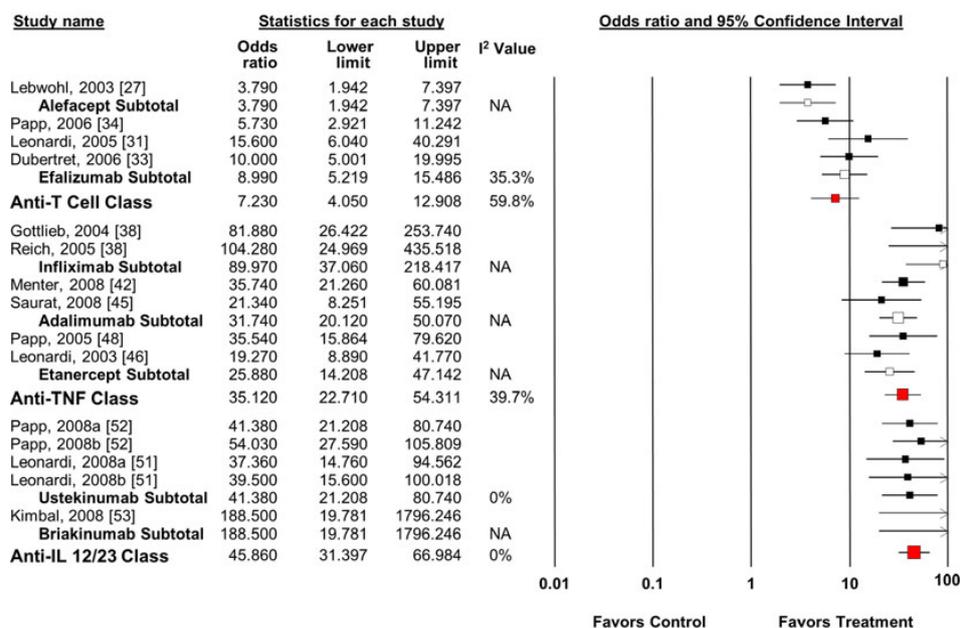
3. Ergebnisdarstellung

- infliximab versus placebo (n = 6); adalimumab versus placebo (n = 5); etanercept versus placebo (n = 4); ustekinumab versus placebo (n = 3);
- weitere untersuchte Vergleiche sind nicht zulassungskonform
- alle Studien mit mindestens 4 Punkten Jadad Score

PGA Static Response Rate:

- Each individual agent, as well as each class, showed an increase in the odds of achieving a positive response (Fig. 2)
- When all anti-T cell agent RCTs (OR 5.89, 95% CI 4.34–7.99) and anti-TNF agent RCTs (OR 24.27, 95% CI 15.66–37.61) were pooled, regardless of dose, slightly smaller overall effects were seen.

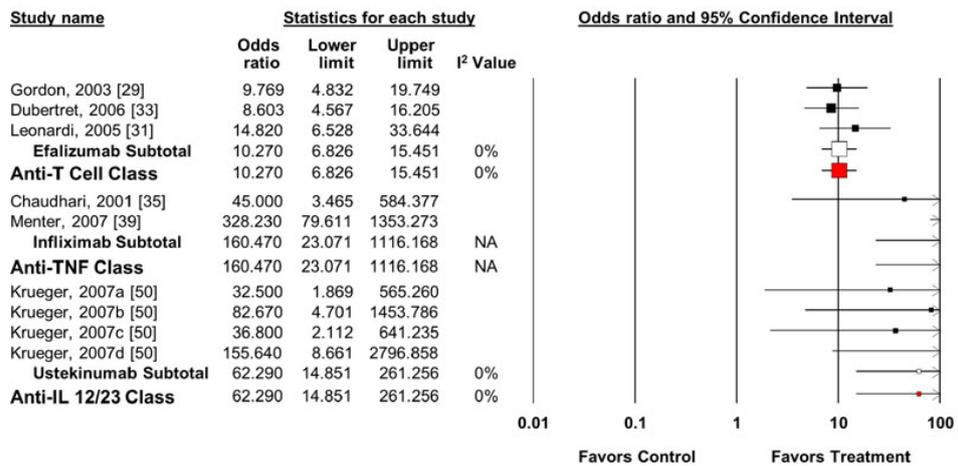
Fig. 2: Impact of biologic agents on static PGA response rate:



PGA Dynamic Response Rate:

- Each individual agent, as well as each class, showed an increase in the odds of achieving a positive response (Fig. 3).
- When all anti-T cell agent RCTs (OR 9.73, 95% CI 6.54–14.49) and anti-TNF agent RCTs (OR 140.58, 95% CI 39.14–504.97) were pooled, regardless of dose, similar overall effects were seen.

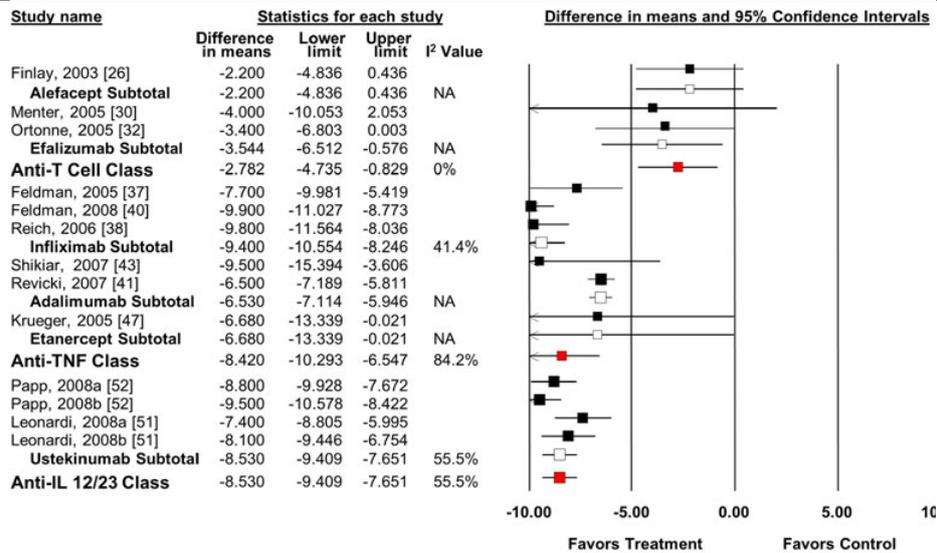
Fig. 3: Impact of biologic agents on dynamic PGA response rate:



Change in DLQI from Baseline:

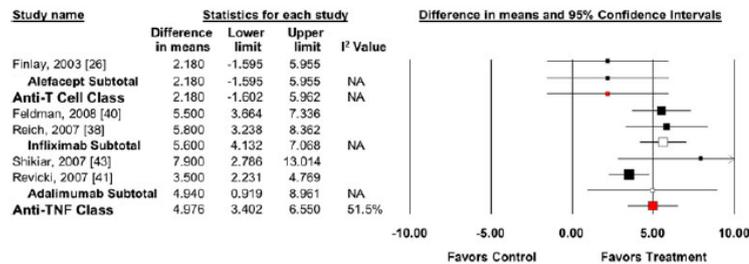
- The anti-T cell agents as a class, as well as efalizumab alone significantly reduced the DLQI score from baseline (Fig. 4).
- Each individual anti-TNF agent, as well as the pooled class, significantly reduced the DLQI score from baseline.
- Similar effects were seen with ustekinumab.
- When all anti-T cell agent RCTs (WMD -2.377, 95% CI -3.286 to -1.469), anti-TNF agent RCTs (WMD -8.03, 95% CI -9.24 to -6.81), and anti-IL-12/23 RCTs (WMD -7.94, 95% CI -8.83 to -7.05) were pooled, regardless of dose, similar overall effects were seen.

Fig. 4: Impact of biologic agents on change in DLQI from baseline:



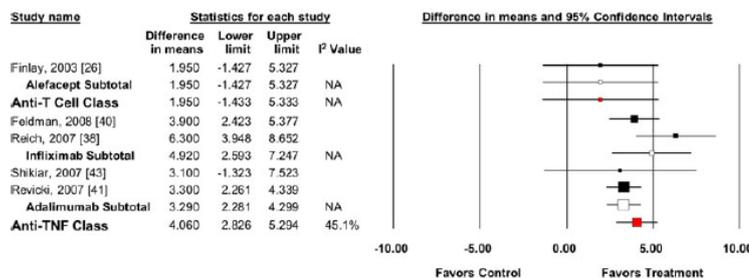
Change in SF-36 from Baseline:

- Each anti-TNF agent as well as the class significantly improved both SF-36 endpoints from baseline.
- When all anti-T cell agent RCTs (MCS =WMD 2.18, 95% CI -1.61 to 5.97; PCS =WMD 1.95, 95% CI -1.44 to 5.34), and anti-TNF agent RCTs (MCS =WMD 4.56, 95% CI 3.59–5.54; PCS =WMD 3.93, 95% CI 3.09–4.78) were pooled, regardless of dose, similar overall effects were seen.



Meta Analysis

Fig. 5 Impact of biologic agents on change in SF-36 MCS from baseline. MCS mental component summary, SF-36 36-item Medical Outcomes Study Short-Form General Health Survey, TNF tumor necrosis factor



Meta Analysis

Fig. 6 Impact of biologic agents on change in SF-36 PCS from baseline. PCS physical component summary, SF-36 36-item Medical Outcomes Study Short-Form General Health Survey, TNF tumor necrosis factor

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Individual biologics and classes showed consistent benefits across non-PASI health outcomes in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis while MTC metaanalyses suggested that some differences exist.

Anti-TNF agents, as well as anti-IL 12/23 agents, significantly improve clinical efficacy (via the PGA) and HRQoL (via the DLQI) as compared with the anti-T cell agents in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis.

5. *Kommentar zu Review*

- *einige der untersuchten Wirkstoffe nicht (mehr) zugelassen*
- *study supported in part by a contract from Pfizer Inc.*
- *Conflict of interest. C.M.M. and J.C.C. employed by Pfizer Inc. No other authors report significant conflicts of interest germane to this project.*
- *statistical and clinical heterogeneity and publication bias assessed and discussed: "Due to the low number of studies included in many of the analyses, statistical heterogeneity and publication bias could not be determined."*

Leitlinien

<p>Armstrong AW et al., 2015 [2].</p> <p>Combining biologic therapies with other systemic treatments in psoriasis: evidence-based, best-practice recommendations from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation</p>	<p>Fragestellung/Ziel</p> <p>“To make evidence-based, best-practice recommendations regarding combining biologics with other systemic treatments, including phototherapy, oral medications, or other biologics, for psoriasis treatment.”</p>																
	<p>Methodik</p> <p>Suchzeitraum: 1. Januar 1946 bis 18. Juni 2013 in MEDLINE</p> <p>Grading Skala in Anlehnung an Robinson et al.: Systematic reviews: grading recommendations and evidence quality. <i>Arch Dermatol.</i> 2008;144(1):97-99.</p>																
	<p>Table 1. Grading for Recommendation and Evidence^a</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Strength of Recommendation</th> <th>Grading for Recommendation</th> <th>Level of Evidence</th> <th>Quality of Supporting Evidence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Strong recommendation; high-quality, patient-oriented evidence</td> <td>A</td> <td>Systematic review or meta-analysis, randomized clinical trials with consistent findings, all-or-none observational study</td> </tr> <tr> <td>2A</td> <td>Weak recommendation; limited-quality, patient-oriented evidence</td> <td>B</td> <td>Systematic review or meta-analysis of lower-quality clinical trials or studies with limitations and inconsistent findings, lower-quality clinical trial, cohort study, case-control study</td> </tr> <tr> <td>2B</td> <td>Weak recommendation, low-quality evidence</td> <td>C</td> <td>Consensus guidelines, usual practice, expert opinion, case series</td> </tr> </tbody> </table>	Strength of Recommendation	Grading for Recommendation	Level of Evidence	Quality of Supporting Evidence	1	Strong recommendation; high-quality, patient-oriented evidence	A	Systematic review or meta-analysis, randomized clinical trials with consistent findings, all-or-none observational study	2A	Weak recommendation; limited-quality, patient-oriented evidence	B	Systematic review or meta-analysis of lower-quality clinical trials or studies with limitations and inconsistent findings, lower-quality clinical trial, cohort study, case-control study	2B	Weak recommendation, low-quality evidence	C	Consensus guidelines, usual practice, expert opinion, case series
	Strength of Recommendation	Grading for Recommendation	Level of Evidence	Quality of Supporting Evidence													
1	Strong recommendation; high-quality, patient-oriented evidence	A	Systematic review or meta-analysis, randomized clinical trials with consistent findings, all-or-none observational study														
2A	Weak recommendation; limited-quality, patient-oriented evidence	B	Systematic review or meta-analysis of lower-quality clinical trials or studies with limitations and inconsistent findings, lower-quality clinical trial, cohort study, case-control study														
2B	Weak recommendation, low-quality evidence	C	Consensus guidelines, usual practice, expert opinion, case series														
<p>Col: Dr Armstrong reported serving as an investigator for or consultant to AbbVie, Lilly, Janssen, Amgen, Merck, and Pfizer. Dr Bagel reported serving as a consultant, speaker, and investigator for Amgen and AbbVie. Dr Van Voorhees reported serving as an advisor for Amgen, AbbVie, Janssen, LEO Pharma, and Warner Chilcott. She reported receiving grants from Amgen and AbbVie. She reported serving as a consultant for Amgen and as a speaker for Amgen, AbbVie, and Janssen. Dr Robertson reported being employed by the National Psoriasis Foundation, which receives unrestricted financial support from companies that make products used to treat psoriasis and psoriatic arthritis, including AbbVie, Amgen, Celgene Corporation, Lilly, Galderma Laboratories, Janssen, LEO Pharma, Novartis, Pfizer Inc, and Stiefel, a GSK company. No other disclosures were reported.</p>																	
<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p>																	

Table 2. Strength of Recommendations for the Use of Biologics in Combination With Phototherapy for Psoriasis Treatment

Agent	Strength of Recommendation	Level of Evidence	Source
Etanercept and phototherapy	2A	B	Kircik et al, ²¹ 2008; Gambichler et al, ¹⁷ 2011; Park et al, ¹⁸ 2013; De Simone et al, ²² 2011; Wolf et al, ²³ 2009; Lynde et al, ²⁴ 2012
Adalimumab and phototherapy	2A	B	Bagel, ²⁵ 2011; Wolf et al, ¹⁹ 2011
Ustekinumab and phototherapy	2B	C	Wolf et al, ²⁰ 2012

Evidenzbasis

¹⁷ Gambichler T et al. Etanercept plus narrowband ultraviolet B phototherapy of psoriasis is more effective than etanercept monotherapy at 6 weeks. *Br J Dermatol.* 2011;164(6):1383-1386.

¹⁸ Park KK et al. A randomized, “head-to-head” pilot study comparing the effects of etanercept monotherapy vs. etanercept and narrowband ultraviolet B (NB-UVB) phototherapy in obese psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27(7):899-906.

¹⁹ Wolf P et al. 311 nm Ultraviolet B–accelerated response of psoriatic lesions in adalimumab-treated patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2011;27(4):186-189.

²⁰ Wolf P et al. Treatment with 311-nm ultraviolet B enhanced response of psoriatic lesions in ustekinumab-treated patients: a randomized intraindividual trial. *Br J Dermatol.* 2012;166(1):147-153.

²¹ Kircik L et al. UNITE Study Group. Utilization of Narrow-band Ultraviolet Light B Therapy and Etanercept for the Treatment of Psoriasis (UNITE): efficacy, safety, and patient-reported outcomes. *J Drugs Dermatol.* 2008;7(3):245-253.

²² De Simone C et al. Combined treatment with etanercept 50mg once weekly and narrow-band ultraviolet B phototherapy in chronic plaque psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2011;21(4):568-572.

²³ Wolf P et al. Treatment with 311-nm ultraviolet B accelerates and improves the clearance of psoriatic lesions in patients treated with etanercept. *Br J Dermatol.* 2009;160(1):186-189.

²⁴ Lynde CW et al. A randomized study comparing the combination of nbUVB and etanercept to etanercept monotherapy in patients with psoriasis who do not exhibit an excellent response after 12 weeks of etanercept. *J Dermatolog Treat.* 2012;23(4):261-267.

²⁵ Bagel J. Adalimumab plus narrowband ultraviolet B light phototherapy for the treatment of moderate to severe psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2011;10(4):366-371.

Table 3. Strength of Recommendations for the Use of Biologics in Combination With Traditional Oral Systemic Medications for Psoriasis Treatment

Agent	Strength of Recommendation	Level of Evidence	Source
Biologics and Methotrexate in Combination Therapy			
Etanercept and methotrexate	1	A	Zachariae et al, ²⁶ 2008; Gottlieb et al, ²⁷ 2012; Driessen et al, ²⁹ 2008
Infliximab and methotrexate	2A	B	Dalaker and Bonesrønning, ²⁸ 2009; Goedkoop et al, ³⁰ 2004; Kavanaugh et al, ³¹ 2007
Adalimumab and methotrexate	2B	C	De Groot et al, ³² 2008
Biologics and Acitretin in Combination Therapy			
Etanercept and acitretin	2A, etanercept plus acitretin similar efficacy to etanercept alone	B	Gisondi et al, ³⁴ 2008; Smith et al, ³⁵ 2008
Infliximab and acitretin	2B, favors combination	C	Smith et al, ³⁵ 2008
Adalimumab and acitretin	2B, favors combination	C	Smith et al, ³⁵ 2008
Biologics and Cyclosporine in Combination Therapy			
Etanercept and cyclosporine	2B	C	Yamauchi and Lowe, ³⁶ 2006; Lee et al, ³⁷ 2010
Adalimumab and cyclosporine	2B	C	Gattu et al, ³⁸ 2009

Evidenzbasis

²⁶ Zachariae Cet al. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol.* 2008;88(5):495-501.

²⁷ Gottlieb AB et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2012;167(3):649-657.

²⁸ Dalaker M, Bonesrønning JH. Long-term maintenance treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis with infliximab in combination with methotrexate or azathioprine in a retrospective cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(3): 277-282.

²⁹ Driessen RJ et al. Etanercept combined with methotrexate for high-need psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;159(2): 460-463.

³⁰ Goedkoop AY et al. Deactivation of endothelium and reduction in angiogenesis in psoriatic skin and synovium by low dose infliximab therapy in combination with stable methotrexate therapy: a prospective single-centre study. *Arthritis Res Ther.* 2004;6(4):R326-R334.

³¹ Kavanaugh et al. IMPACT 2 Study Group. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(4):498-505.

³² De Groot M et al. Adalimumab in combination with methotrexate more effectively reduces the numbers of different inflammatory cell types in lesional psoriatic skin than

does single treatment with adalimumab or methotrexate. *Br J Dermatol.* 2008;158(6):1401.

³⁴ Gisondi P et al. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol.* 2008;158(6):1345-1349.

³⁵ Smith EC et al. Combining systemic retinoids with biologic agents for moderate to severe psoriasis. *Int J Dermatol.* 2008;47(5):514-518.

³⁶ Yamauchi PS et al. Cessation of cyclosporine therapy by treatment with etanercept in patients with severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(3) (suppl 2):S135-S138.

³⁷ Lee EJ et al. A clinical trial of combination therapy with etanercept and low dose cyclosporine for the treatment of refractory psoriasis. *Ann Dermatol.* 2010;22(2): 138-142.

³⁸ Gattu S et al. Can adalimumab make a smooth and easy transition from cyclosporine a reality? a case series of successful transitions. *Psoriasis Forum.* 2009;15(2):33-35.

Table 4. Strength of Recommendations for the Use of a Biologic in Combination With Another Biologic for Psoriasis Treatment

Agent	Strength of Recommendation	Level of Evidence	Source
Etanercept and ustekinumab	2B	C	Cuchacovich et al, ⁴⁸ 2012; Heinecke et al, ⁴⁹ 2013
Etanercept and alefacept	2B	C	Krell, ⁵⁰ 2006
Etanercept and efalizumab	2B	C	Hamilton, ⁴⁵ 2008; Adışen et al, ⁴⁶ 2008; Kitamura et al, ⁴⁷ 2009
Adalimumab and ustekinumab	2B	C	Heinecke et al, ⁴⁹ 2013
Infliximab and efalizumab	2B	C	Lowes et al, ⁴⁴ 2005; Hamilton, ⁴⁵ 2008

Evidenzbasis

⁴⁴ LowesMA et al. Psoriasis vulgaris flare during efalizumab therapy does not preclude future use: a case series. *BMC Dermatol.* 2005;5:9.

⁴⁵ Hamilton TK. Treatment of psoriatic arthritis and recalcitrant skin disease with combination therapy. *J Drugs Dermatol.* 2008;7(11):1089-1093.

⁴⁶ Adışen E et al. When there is no single best biological agent: psoriasis and psoriatic arthritis in the same patient responding to two different biological agents. *Clin Exp Dermatol.* 2008;33(2):164-166.

⁴⁷ Kitamura G et al. A case of tuberculosis in a patient on efalizumab and etanercept for treatment of refractory palmopustular psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatol Online J.* 2009;15(2):11.

⁴⁸ Cuchacovich R et al. Combination biologic treatment of refractory psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2012; 39(1):187-193.

⁴⁹ Heinecke GM et al. Combination use of ustekinumab with other systemic therapies: a retrospective study in a tertiary referral center. *J Drugs Dermatol.* 2013;12 (10):1098-1102.

⁵⁰ Krell JM. Use of alefacept and etanercept in 3 patients whose psoriasis failed to respond to etanercept. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(6): 1099-1101. *Clinical Review & Education Review Biologic Therapies and Other Psoriasis Treatments* 438

<p>European Dermatology Forum (EDF), 2015 [6].</p> <p>European S3-Guidelines on the systematic treatment of psoriasis vulgaris. Update 2015</p> <p>EDF in cooperation with EADV and IPC</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung</p> <p>“The primary goal of these guidelines was to assist health care professionals in the choice of the optimal systemic treatment for their psoriasis patients with the specific circumstances of the individual patient.”</p> <p>“...ultimately improving patient care.”</p>					
	<p>Methodik</p> <p>These guidelines are an update of the existing European Psoriasis Guidelines published in 2009.</p> <p>The guidelines have a validity until 31.12.2019. However, an update with respect to new medications will be added before that date.</p> <p>Methods Report: siehe Nast A. et al. (2015) [14]</p> <p>systematische Recherche in Cochrane Library, Medline, Medline In-Process und Embase</p> <p>Suchzeitraum: bis 12. September 2013, anschließend automatische monatliche Benachrichtigung in allen Datenbanken bis 12. Oktober 2014</p> <p>evidence and consensus-based guidelines: Erstellung nach AGREE II</p> <p>“All recommendations were consented using formal consensus methodologies (Delphi process and nominal group technique).”</p> <p>Bewertung über GRADE / GoR (siehe Anhang Tabelle 2)</p> <p>Level of consensus: ‚strong consensus‘ = agreement of > 90 % of the members of the expert group; ‚consensus‘ = 75 to 89 % agreement; ‚weak consensus‘ = 50 to 74 % agreement.</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die Themenbereiche ‘Special considerations and special patient populations’ wurden die Empfehlungen auf Basis von Expertenmeinung generiert. Keine systematische Bewertung. • “The guidelines project has kindly been supported by the EDF. The financial support did not influence the guidelines development.” • CoI aller Mitarbeitenden • Outcome-Erfassung 16 Wochen nach Therapiebeginn, Ausschluss falls nur Outcome vor der 8. Woche nach Therapiebeginn vorlag. Für long-term therapy: Ergebnisse ab der 24. Woche nach Therapiebeginn. 					
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>Acitretin</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Recommendation</th> <th>Strength of consensus</th> <th>Comment</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Recommendation	Strength of consensus	Comment		
Recommendation	Strength of consensus	Comment				

Based on the available evidence we cannot make a recommendation for or against the use of acitretin as a mono-therapy.	○	Consensus	Evidence and consensus based
Based on clinical experience and depending on the most important outcome for the individual patient, we suggest a low dose (20 to 30 mg daily) with respect to tolerability and a high dose (> 30 mg daily) with respect to efficacy.	↑	Consensus	Expert opinion

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Adalimumab	○	Consensus	No evidence available
Ciclosporin	↓	Strong consensus	Expert opinion: competition cytochrome P450 inactivation
Etanercept	↑	Consensus	Expert opinion: good safety profile assumed, possibly increased efficacy
Fumaric acid esters	○	Consensus	No evidence available
Infliximab	○	Consensus	No evidence available
Methotrexate	↓	Strong consensus	Expert opinion: increased risk of hepatotoxicity possible
Ustekinumab	○	Consensus	No evidence available

Evidenzbasis

³⁴ Caproni M et al. Serum levels of IL-17 and IL-22 are reduced by etanercept, but not by acitretin, in patients with psoriasis: a randomized-controlled trial. *J Clin Immunol.* 2009;29(2):210-4.

³⁵ Dogra S et al. Efficacy and safety of acitretin in three fixed doses of 25, 35 and 50 mg in adult patients with severe plaque type psoriasis: A randomized, double blind, parallel group, dose ranging study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(3):e305-e11.

³⁶ Gisondi P et al. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol.* 2008;158(6):1345-9.

³⁷ Rim JH et al. The efficacy of calcipotriol + acitretin combination therapy for psoriasis: comparison with acitretin monotherapy. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(7): 507-10.

³⁸ van de Kerkhof PC et al. The effect of addition of calcipotriol ointment (50 micrograms/g) to acitretin therapy in psoriasis. *Br J Dermatol.* 1998;138(1):84-9.

Ciclosporin

Recommendation		Strength of consensus	Comment
If a short course for induction treatment is intended we recommend CSA.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based
For long-term treatment we suggest CSA only in selected patients.	↑	Strong consensus	Expert opinion
In case of continuous long-term treatment, we suggest CSA for a maximum of up to two years.	↑	Consensus	Expert opinion
In case a longer treatment is needed, we suggest the consultation with a nephrologist.	↑	Consensus	Expert opinion
Based on weighting of risk and benefit we suggest using CSA with a starting dose of 2.5 mg/kg bodyweight QD for up to four weeks, with a dosage increase up to 5 mg/kg bodyweight once daily thereafter.	↑	Weak consensus	Evidence and consensus based

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	↓	Strong consensus	Expert opinion: competition cytochrome P450 inactivation
Adalimumab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Etanercept	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Fumaric acid esters	○	Consensus	No evidence available
Infliximab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Methotrexate	↓	Weak consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Ustekinumab	↓	Consensus	Expert opinion: increased immunosuppression, anecdotal evidence of increased toxicity

Evidenzbasis

⁵⁶ Ellis CN et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. N Engl J Med. 1991;324(5):277-84.

⁵⁷ Flytstrom I et al. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. Br J Dermatol. 2008;158(1):116-21.

⁵⁸ Gisondi P et al. Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: a randomized, controlled, investigator-blinded clinical trial. Am J Clin Nutr. 2008;88(5):1242-7.

⁵⁹ Grossman RM et al. A novel therapeutic approach to psoriasis with combination calcipotriol ointment and very low-dose cyclosporine: results of a multicenter placebo-controlled study. J Am Acad Dermatol. 1994;31(1):68-74.

⁶⁰ Heydendael VM et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. N Engl J Med. 2003;349(7):658-65.

⁶¹ Laburte C et al. Efficacy and safety of oral cyclosporin A (CyA; Sandimmun) for long-term treatment of chronic severe plaque psoriasis. Br J Dermatol. 1994;130(3):366-75.

⁶² Meffert H et al. Low-dose (1.25 mg/kg) cyclosporin A: treatment of psoriasis and investigation of the influence on lipid profile. Acta Derm Venereol. 1997;77(2):137-41.

⁶³ Reitamo S et al. Efficacy of sirolimus (rapamycin) administered concomitantly with a subtherapeutic dose of cyclosporin in the treatment of severe psoriasis: a randomized controlled trial. Br J Dermatol. 2001;145(3):438-45.

⁶⁴ Shintani Y et al. Safety and efficacy of a fixed-dose cyclosporin microemulsion (100 mg) for the treatment of psoriasis. J Dermatol. 2011;38(10):966-72.

⁶⁵ Takahashi H et al. Application of 3 mg/kg of cyclosporine a (NEORAL) once daily is effective for severe and moderate psoriasis. [Japanese]. Nishinohon Journal of Dermatology. 2009;71(1):63-9.

⁶⁶ Thaci D et al. Body-weight-independent dosing of cyclosporine micro-emulsion and three times weekly maintenance regimen in severe psoriasis. A randomised study. Dermatology. 2002;205(4):383-8.

⁶⁷ Vena GA et al. Combined treatment with low-dose cyclosporine and calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment for moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled open-label study. J Dermatolog Treat. 2012;23(4):255-60.

⁶⁸ Yoon HS et al. A comparison of two cyclosporine dosage regimens for the treatment of severe psoriasis. J Dermatolog Treat. 2007;18(5):286-90.

Fumarsäureester

Recommendation	Strength of consensus	Comment
We recommend fumaric acid esters for the induction treatment.	↑↑	Evidence and consensus based

We recommend fumaric acid esters for the long-term treatment.	↑↑	Consensus	Expert opinion
We recommend fumaric acid esters with a slow increase dosing regimen.	↑↑	Consensus	Expert opinion

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	○	Consensus	No evidence available
Adalimumab	○	Strong consensus	No evidence available
Ciclosporin	○	Consensus	No evidence available
Etanercept	○	Strong consensus	No evidence available
Infliximab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk
Methotrexate	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Ustekinumab	○	Consensus	No evidence available

Evidenzbasis

⁷¹ Altmeyer PJ et al. Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives. Results of a multicenter double-blind study in 100 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30(6):977-81.

⁷² Fallah Arani S et al. Fumarates vs. methotrexate in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a multicentre prospective randomized controlled clinical trial. *Br J Dermatol.* 2011;164(4):855-61.

⁷³ Gollnick H et al. Topical calcipotriol plus oral fumaric acid is more effective and faster acting than oral fumaric acid monotherapy in the treatment of severe chronic plaque psoriasis vulgaris. *Dermatology.* 2002;205(1):46-53.

⁷⁴ Mrowietz U et al. Efficacy, safety, and quality of life effects of a novel oral formulation of dimethyl fumarate in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase 3 study (Abstract P2816) American Academy of Dermatology 64th Annual Meeting March 3-7, 2006. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(3 Suppl):Ab202.

⁷⁵ Mrowietz U et al. Dimethyl Fumarate (BG00012) as an Oral Therapy for Moderate to Severe Psoriasis: Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Abstract 406. 35th Annual ESDR Meeting 22-24th September 2005, Tübingen, Germany. *J Invest Dermatol.* 2005;125(Suppl 1):A69.

⁷⁶ Nugteren-Huying WM et al. [Fumaric acid therapy in psoriasis; a double-blind, placebo-controlled study]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1990;134(49):2387-91.

⁷⁷ Nugteren-Huying WM et al. Fumaric acid therapy for psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22(2 Pt 1):311-2

Methotrexat

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We recommend MTX for the induction and long-term treatment.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based
Methotrexate can be given by oral or subcutaneous delivery. In general, a starting dose of 15 mg/week is used but individual dosages can range from 5 to 25 mg/week depending on individual factors.	Statement	Strong consensus	Expert opinion

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	↓	Strong consensus	Expert opinion: increased risk of hepatotoxicity possible

Adalimumab	↑	consensus	Expert opinion: combination widely used in rheumatology; combination with low-dose MTX (e. g., 7.5 to 10 mg/week) is likely sufficient to reduce formation of anti-drug antibodies (ADA) and increase trough levels of adalimumab
Ciclosporin	↓	Weak consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Etanercept	↑	consensus	Evidence (additional benefit of adding MTX to etanercept ocompared to etanercept monotherapy) and consensus based
Fumaric acid esters	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Infliximab	↑	Consensus	Expert opinion: combination widely used in rheumatology; combination with low-dose MTX (e. g., 7.5 to 10 mg/week) is likely sufficient to reduce formation of anti-drug antibodies (ADA) and increase trough levels of infliximab
Ustekinumab	○	Consensus	No evidence available

Evidenzbasis

⁵⁷ Flytstrom I et al. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2008;158(1):116-21

⁶⁰ Heydendael VM et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2003;349(7):658-65.

⁷² Fallah Arani S et al. Fumarates vs. methotrexate in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a multicentre prospective randomized controlled clinical trial. *Br J Dermatol.* 2011;164(4):855-61.

⁸⁶ Barker J et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br J Dermatol.* 2011;165(5):1109-17.

⁸⁷ Chladek J et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of low-dose methotrexate in the treatment of psoriasis. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54(2):147-56.

⁸⁸ Dogra S et al. Efficacy and safety of systemic methotrexate in two fixed doses of 10 mg or 25 mg orally once weekly in adult patients with severe plaque-type psoriasis: a prospective, randomized, double-blind, dose-ranging study. *Clin Exp Dermatol.* 2012;37(7):729-34.

⁸⁹ Ho SG et al. Methotrexate versus traditional Chinese medicine in psoriasis: a randomized, placebo-controlled trial to determine efficacy, safety and quality of life. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35(7):717-22.

⁹⁰ Revicki D et al. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;158(3):549-57.

⁹¹ Saurat JH et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008;158(3):558-66.

Adalimumab

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We recommend adalimumab as second line* medication for the induction and long-term treatment.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based

We recommend using adalimumab with an initial loading dose of 80 mg, week 1 40 mg followed by 40 mg every other week.	↑	Strong consensus	Expert opinion
---	---	------------------	----------------

* if phototherapy and conventional systemic agents were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	○	Consensus	No evidence available
Ciclosporin	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Fumaric acid esters	○	Strong consensus	No evidence available
Methotrexate	↑	Consensus	Expert opinion: combination widely used in rheumatology; combination with low-dose MTX (e. g., 7.5 to 10 mg/week is likely sufficient to reduce formation of ADA and increase trough levels of adalimumab
Ustekinumab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression

Evidenzbasis

⁹⁰ Revicki D et al. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;158(3):549-57.

⁹¹ Saurat JH et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008;158(3):558-66.

¹⁰⁶ Asahina A et al. The Adalimumab M04-688 Study Group. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. *J Dermatol.* 2010;37(4):299-310.

¹⁰⁷ Kimball AB et al. Efficacy and safety of adalimumab among patients with moderate to severe psoriasis with co-morbidities: Subanalysis of results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Am J Clin Dermatol.* 2011;12(1):51-62.

¹⁰⁸ Menter A et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(1):106-15.

¹⁰⁹ Thaci D et al. A phase IIIb, multicentre, randomized, double-blind, vehicle-controlled study of the efficacy and safety of adalimumab with and without calcipotriol/betamethasone topical treatment in patients with moderate to severe psoriasis: the BELIEVE study. *Br J Dermatol.* 2010;163(2):402-11.

¹¹⁰ Gordon KB et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(4):598-606.

Etanercept

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We recommend etanercept as second line* medication for the induction and long-term treatment.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based
In general, a starting dose of 50 mg once or twice weekly is used depending on individual factors.	Statement	Strong consensus	Expert opinion
For maintenance therapy 50 mg once weekly is a commonly used dose.	Statement	Strong consensus	Expert opinion

* if phototherapy and conventional systemic agents were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated.

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	↑	Consensus	Expert opinion: good safety profile assumed, possibly increased efficacy
Ciclosporin	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Fumaric acid esters	○	Strong consensus	No evidence available
Methotrexate	↑	Consensus	Evidence (additional benefit of adding MTX to etanercept compared to etanercept monotherapy) and consensus based
Ustekinumab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression

Evidenzbasis

- ³⁴ Caproni M et al. Serum levels of IL-17 and IL-22 are reduced by etanercept, but not by acitretin, in patients with psoriasis: a randomized-controlled trial. *J Clin Immunol.* 2009;29(2):210-4.
- ³⁶ Gisondi P et al. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol.* 2008;158(6):1345-9.
- ¹²³ Bagel J et al. Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(1):86-92.
- ¹²⁴ Crowley J et al. Health-related quality of life in patients with moderate to severe psoriasis: effects of treatment with abt-874 versus etanercept or placebo. (Abstract P3361). Conference: 69th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology New Orleans, LA United States. Conference Start: 20110204 Conference End: 20110208. Conference Publication. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(2 Suppl 1):Ab160.
- ¹²⁵ Dauden E et al. Improvements in patient-reported outcomes in moderate-to-severe psoriasis patients receiving continuous or paused etanercept treatment over 54 weeks: the CRYSTEL study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(12):1374-82.
- ¹²⁶ De Vries A et al. An independent prospective randomized controlled trial comparing the efficacy and cost effectiveness of infliximab and etanercept in 'high need' patients with moderate to severe chronic plaque type psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:2.
- ¹²⁷ Gniadecki R et al. Self-reported health outcomes in patients with psoriasis and psoriatic arthritis randomized to two etanercept regimens. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(11):1436-43.
- ¹²⁸ Gordon KB et al. Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy.[Erratum appears in *J Dermatolog Treat.* 2006;17(3):192]. *J Dermatolog Treat.* 2006;17(1):9-17.
- ¹²⁹ Gottlieb A et al. Efficacy and safety results of ABT-874 versus etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2011;1):AB159.
- ¹³⁰ Gottlieb AB et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2012;167(3):649-57.
- ¹³¹ Gottlieb AB et al. Efficacy and safety of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2011;165(3):652-60.
- ¹³² Gottlieb AB et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol.* 2003;139(12):1627-32; discussion 32.

¹³³ Griffiths CE et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*. 2010;362(2):118-28.

¹³⁴ Krueger GG et al. Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: results of a randomized phase III trial. *Br J Dermatol*. 2005;153(6):1192-9.

¹³⁵ Lebwohl MG et al. A randomized study to evaluate the efficacy and safety of adding topical therapy to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(3):385-92.

¹³⁶ Leonardi CL et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med*. 2003;349(21):2014-22.

¹³⁷ Ortonne JP et al. Efficacy and safety of continuous versus paused etanercept treatment in patients with moderate-to-severe psoriasis over 54 weeks: The CRYSTEL study. *Expert Rev Dermatol*. 2008;3(6):657-65.

¹³⁸ Papp KA et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol*. 2005;152(6):1304-12.

¹³⁹ Sterry W et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ*. 2010;340:c147.

¹⁴⁰ Strober B et al. ABT-874 versus etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: Efficacy and safety results. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(Suppl 4):10-1.

¹⁴¹ Strober BE et al. Efficacy and safety results from a phase III, randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of briakinumab with etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2011;165(3):661-8.

¹⁴² Strohal R et al. The efficacy and safety of etanercept when used with as-needed adjunctive topical therapy in a randomised, double-blind study in subjects with moderate-to-severe psoriasis (the PRISTINE trial). *J Dermatolog Treat*. 2013;24(3):169-78.

¹⁴³ Tyring S et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2007;143(6):719-26.

¹⁴⁴ Tyring S et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet*. 2006;367(9504):29-35.

¹⁴⁵ van de Kerkhof PC et al. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *Br J Dermatol*. 2008;159(5):1177-85.

¹⁴⁶ Langley RG et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014;371(4):326-38.

Infliximab

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We recommend infliximab as second line* medication for the induction and long-term treatment.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based
We recommend using infliximab 5 mg/kg bodyweight continuously every eight weeks during long-term treatment.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based

* if phototherapy and conventional systemic agents were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated.

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	○	Consensus	No evidence available
Ciclosporin	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression

Fumaric acid esters	↓	Strong consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression, lymphocytopenia
Methotrexate	↑	Consensus	Expert opinion: combination widely used in rheumatology; combination with low-dose MTX (e. g., 7.5 to 10 mg/week is likely sufficient to reduce formation of ADA and increase <u>trough levels of infliximab</u>
Ustekinumab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression

Evidenzbasis

⁸⁶ Barker J et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br J Dermatol.* 2011;165(5):1109-17.

¹²⁶ De Vries A et al. An independent prospective randomized controlled trial comparing the efficacy and cost effectiveness of infliximab and etanercept in 'high need' patients with moderate to severe chronic plaque type psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:2.

¹⁵² Reich K et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet.* 2005;366(9494):1367-74.

¹⁵⁵ Chaudhari U et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet.* 2001;357(9271):1842-7.

¹⁵⁶ Feldman SR, Gordon KB, Bala M et al. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2005;152(5):954-60.

¹⁵⁷ Feldman SR et al. Infliximab improves health-related quality of life in the presence of comorbidities among patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;159(3):704-10.

¹⁵⁸ Gottlieb AB et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(4):534-42.

¹⁵⁹ Menter A et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(1):31.e1-15.

¹⁶⁰ Reich K et al. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2006;154(6):1161-8.

¹⁶¹ Torii H et al. Japanese Infliximab Study i. Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Dermatol Sci.* 2010;59(1):40-9.

¹⁶² Yang HZ et al. Infliximab monotherapy for Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Chin Med J.* 2012;125(11):1845-51.

Ustekinumab

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We recommend ustekinumab as second line* medication for the induction and long-term treatment.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based
We suggest using 45 mg for patients with a bodyweight of ≤ 100 kg and 90 mg ustekinumab for patients with a body weight of > 100 kg.	↑	Strong consensus	Evidence and consensus based

* if phototherapy and conventional systemic agents were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated (the label currently states: if PUVA or other

systemic therapies including ciclosporin, methotrexate were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated). No strong consensus on definition of 'second line' for usteki-numab was achieved, the definition passed with 'weak consensus' (55%).

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	○	Consensus	No evidence available
Adalimuab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Ciclosporin	↓	Consensus	Expert opinion: increased immunosuppression, anecdotal evidence of increased toxicity
Etanercept	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Fumaric acid esters	○	Consensus	No evidence available
Infliximab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Methotrexate	○	Consensus	No evidence available

Evidenzbasis

¹³³ Griffiths CE et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. N Engl J Med. 2010;362(2):118-28.

¹⁷³ Igarashi A et al. Japanese Ustekinumab Study G. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from a phase 2/3 clinical trial. J Dermatol. 2012;39(3):242-52.

¹⁷⁴ Leonardi CL et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1).[Erratum appears in Lancet. 2008 May 31;371(9627):1838]. Lancet. 2008;371(9625):1665-74.

¹⁷⁵ Papp KA et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). Lancet. 2008;371(9625):1675-84.

¹⁷⁶ Tsai TF et al. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). J Dermatol Sci. 2011;63(3):154-63.

¹⁷⁷ Zhu X et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: results from a phase 3 clinical trial (LOTUS). J Drugs Dermatol. 2013;12(2):166-74.

¹⁷⁸ Janssen-Cilag International NV. Summary of product characteristics STELARA® 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. As of March 2014. Janssen-Cilag International NV, Beerse, Belgium. License number: EU/1/08/494/004. 2014.

¹⁷⁹ Janssen-Cilag International NV. Summary of product characteristics STELARA® 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. As of March 2014. Janssen-Cilag International NV, Beerse, Belgium. License number: EU/1/08/494/003. 2014.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2012 [20].

Psoriasis: assessment and management of

Fragestellung/Zielsetzung

In people with psoriasis (all types), what are the clinical effectiveness, safety, tolerability and cost effectiveness of BBUVB, NBUVB and PUVA compared with each other or placebo/no treatment?

In people with psoriasis (all types), what are the clinical effectiveness, safety, tolerability and cost effectiveness of acitretin plus UVB (NBUVB and BBUVB) and acitretin plus PUVA compared with their monotherapies and compared with each other?

<p>psoriasis NICE clinical guidelines No. 153</p> <p><i>Siehe auch Kurzversion</i></p> <p>NICE, 2012 [19].</p>	<p>In people with psoriasis (all types), what are the clinical effectiveness, safety, tolerability and cost effectiveness of UVB (NBUVB or BBUVB) combined with dithranol, coal tar or vitamin D and vitamin D analogues compared with UVB alone or topical therapy alone?</p> <p>In people with psoriasis (all types), what are the clinical effectiveness, safety, tolerability and cost effectiveness of systemic methotrexate, ciclosporin and acitretin compared with each other or with placebo?</p> <p>...</p> <p>In people with chronic plaque psoriasis eligible to receive biologics, if the first biological fails, which is the next effective, safe and cost effective strategy?</p> <p>...</p>
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: NICE Guidelines Manual 2009 (Formulierung klinischer Fragestellungen und Endpunkte a priori, systematische Recherchen, Bewertung der Literatur anhand GRADE, Konsensusprozess ohne Beschreibung formaler Verfahren)</p> <p>Suchzeitraum: bis 8. März 2012</p> <p>LoE: nach GRADE, GoR: sprachliche Formulierung</p> <p><i>Sonstige methodische Hinweise</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>The National Clinical Guideline Centre was commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence to undertake the work on this guideline.</i> • <i>Col declared</i> • <i>nur wenige Empfehlungen speziell für moderate bis schwere Psoriasis formuliert</i>
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>Topical therapy</p> <p><u>General recommendations</u></p> <p>25. Offer people with psoriasis topical therapy as first-line treatment.</p> <p>Offer second- or third-line treatment options (phototherapy or systemic therapy) at the same time when topical therapy alone is unlikely to adequately control psoriasis, such as:</p>

- extensive disease (for example more than 10% of body surface area affected) or
- at least 'moderate' on the static Physician's Global Assessment or
- where topical therapy is ineffective, such as nail disease.

Phototherapy (broad- or narrow-band (UVB) light and PUVA)

60. Offer narrowband ultraviolet B (UVB) phototherapy to people with plaque or guttate-pattern psoriasis that cannot be controlled with topical treatments alone. Treatment with narrowband UVB phototherapy can be given 3 or 2 times a week depending on patient preference. Tell people receiving narrowband UVB that a response may be achieved more quickly with treatment 3 times a week.

61. Offer alternative second- or third-line treatment when:

- narrowband UVB phototherapy results in an unsatisfactory response or is poorly tolerated or
- there is a rapid relapse following completion of treatment (rapid relapse is defined as greater than 50% of baseline disease severity within 3 months) or
- accessing treatment is difficult for logistical reasons (for example, travel, distance, time off work or immobility) or
- the person is at especially high risk of skin cancer.

Systemic nonbiological therapy

81. Offer systemic non-biological therapy to people with any type of psoriasis if:

- it cannot be controlled with topical therapy and
- it has a significant impact on physical, psychological or social wellbeing and
- one or more of the following apply:
 - psoriasis is extensive (for example, more than 10% of body surface area affected or a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score of more than 10) or
 - psoriasis is localised and associated with significant functional impairment and/or high levels of distress (for example severe nail disease or involvement at high-impact sites) or

- phototherapy has been ineffective, cannot be used or has resulted in rapid relapse (rapid relapse is defined as greater than 50% of baseline disease severity within 3 months).

Choice of drugs

82. Offer methotrexate⁹⁹ as the first choice of systemic agent for people with psoriasis who fulfil the criteria for systemic therapy (see recommendation 81) except in the circumstances described in recommendations 84 and 92.

84. Offer ciclosporin^{hh} as the first choice of systemic agent for people who fulfil the criteria for systemic therapy (see recommendation 81) and who:

- need rapid or short-term disease control (for example a psoriasis flare) or
- have palmoplantar pustulosis or
- are considering conception (both men and women) and systemic therapy cannot be avoided.

85. Consider changing from methotrexate to ciclosporin (or vice-versa) when response to the first-choice systemic treatment is inadequate.

86. Consider acitretin for adults, and in exceptional cases only for children and young people, in the following circumstances:

- if methotrexate and ciclosporin are not appropriate or have failed or
- for people with pustular forms of psoriasis.

⁹⁹ At the time of publication (October 2012), methotrexate did not have UK marketing authorisation for this indication in children and young people. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. The patient (or their parent or carer) should provide informed consent, which should be documented. See the General Medical Council's Good practice in prescribing medicines – guidance for doctors for further information.

^{hh} At the time of publication (October 2012), ciclosporin did not have UK marketing authorisation for this indication in children and young people under 16 years of age. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. The patient (or their parent or carer) should provide informed consent, which should be documented. See the General Medical Council's Good practice in prescribing medicines – guidance for doctors for further information.

Systemic biological therapy

...

Adalimumab

The recommendations in this section are from Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis (NICE technology appraisal guidance 146).

100. Adalimumab is recommended as a treatment option for adults with plaque psoriasis for whom anti-tumour necrosis factor (TNF) treatment is being considered and when the following criteria are both met.

- The disease is severe as defined by a total PASI of 10 or more and a DLQI of more than 10.
- The psoriasis has not responded to standard systemic therapies including ciclosporin, methotrexate and PUVA; or the person is intolerant of, or has a contraindication to, these treatments.

101. Adalimumab should be discontinued in people whose psoriasis has not responded adequately at 16 weeks. An adequate response is defined as either:

- 75% reduction in the PASI score (PASI 75) from when treatment started or
- 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in DLQI from start of treatment.

Etanercept

The recommendations in this section are from Etanercept and efalizumab for the treatment of adults with psoriasis (NICE technology appraisal guidance 103).

102. Etanercept, within its licensed indications, administered at a dose not exceeding 25 mg twice weekly is recommended for the treatment of adults with plaque psoriasis only when the following criteria are met.

- The disease is severe as defined by a total PASI of 10 or more and a DLQI of more than 10.
- The psoriasis has failed to respond to standard systemic therapies including ciclosporin, methotrexate and PUVA; or the person is intolerant to, or has a contraindication to, these treatments.

103. Etanercept treatment should be discontinued in patients whose psoriasis has not responded adequately at 12 weeks. Further treatment cycles are not recommended in these patients. An adequate response is defined as either:

- a 75% reduction in the PASI score from when treatment started (PASI 75) or
- a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in DLQI from when treatment started.

Infliximab

The recommendations in this section are from Infliximab for the treatment of adults with psoriasis (NICE technology appraisal guidance 134).

104. Infliximab, within its licensed indications, is recommended as a treatment option for adults with plaque psoriasis only when the following criteria are met.

- The disease is very severe as defined by a total PASI of 20 or more and a DLQI of more than 18.
- The psoriasis has failed to respond to standard systemic therapies such as ciclosporin, methotrexate or PUVA, or the person is intolerant to or has a contraindication to these treatments.

105. Infliximab treatment should be continued beyond 10 weeks only in people whose psoriasis has shown an adequate response to treatment within 10 weeks. An adequate response is defined as either:

- a 75% reduction in the PASI score from when treatment started (PASI 75) or
- a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in the DLQI from when treatment started.

Ustekinumab

The recommendations in this section are from Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis (NICE technology appraisal guidance 180).

106. Ustekinumab is recommended as a treatment option for adults with plaque psoriasis when the following criteria are met.

- The disease is severe, as defined by a total PASI score of 10 or more and a DLQI score of more than 10.
- The psoriasis has not responded to standard systemic therapies, including ciclosporin, methotrexate and PUVA, or the person is intolerant of or has a contraindication to these treatments.
- The manufacturer provides the 90 mg dose (two 45 mg vials) for people who weigh more than 100 kg at the same total cost as for a single 45 mg vial.

107. Ustekinumab treatment should be stopped in people whose psoriasis has not responded adequately by 16 weeks after starting treatment. An adequate response is defined as either:

- a 75% reduction in the PASI score (PASI 75) from when treatment started or
- a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in the DLQI score from when treatment started.

Changing to an alternative biological drug

108. Consider changing to an alternative biological drug in adults if:

- the psoriasis does not respond adequately to a first biological drug as defined in NICE technology appraisals^{jj} (at 10 weeks after starting treatment for infliximab, 12 weeks for etanercept, and 16 weeks for adalimumab and ustekinumab; primary failure) or
- the psoriasis initially responds adequately but subsequently loses this response, (secondary failure) or
- the first biological drug cannot be tolerated or becomes contraindicated.

^{jj} NICE technology appraisals 103, 134, 146 and 180.

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2016 [16].</p> <p>Apremilast for treating moderate to severe plaque psoriasis (TA419)</p> <p>This guidance replaces TA368</p>	<p><u>1 Recommendations</u></p> <p>1.1 Apremilast is recommended as an option for treating chronic plaque psoriasis in adults whose disease has not responded to other systemic therapies, including ciclosporin, methotrexate and PUVA (psoralen and ultraviolet-A light), or when these treatments are contraindicated or not tolerated, only if:</p> <ul style="list-style-type: none"> – the disease is severe, as defined by a total Psoriasis Area Severity Index (PASI) of 10 or more and a Dermatology Life Quality Index (DLQI) of more than 10 – treatment is stopped if the psoriasis has not responded adequately at 16 weeks; an adequate response is defined as: <ul style="list-style-type: none"> ○ a 75% reduction in the PASI score (PASI 75) from when treatment started or ○ a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a 5-point reduction in DLQI from start of treatment – the company provides apremilast with the discount agreed in the patient access scheme. <p>1.2 When using the DLQI, healthcare professionals should take into account any physical, sensory or learning disabilities, or communication difficulties, that could affect the responses to the DLQI and make any adjustments they consider appropriate.</p> <p>1.3 This guidance is not intended to affect the position of patients whose treatment with apremilast was started within the NHS before this guidance was published. Treatment of those patients may continue without change to whatever funding arrangements were in place for them before this guidance was published until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.</p>
<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015 [21].</p> <p>Secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis (TA350)</p>	<p><u>1 Guidance</u></p> <p>1.1 Secukinumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating adults with plaque psoriasis only when:</p> <ul style="list-style-type: none"> – the disease is severe, as defined by a total Psoriasis Area Severity Index (PASI) of 10 or more and a Dermatology Life Quality Index (DLQI) of more than 10 – the disease has failed to respond to standard systemic therapies, for example, ciclosporin, methotrexate and PUVA (psoralen and long-wave ultraviolet radiation), or these treatments are contraindicated or the person cannot tolerate them – the company provides secukinumab with the discount agreed in the patient access scheme. <p>1.2 Secukinumab treatment should be stopped in people whose psoriasis has not responded adequately at 12 weeks. Further treatment cycles are not recommended in these people. An adequate response is defined as either:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> – a 75% reduction in the PASI score from when treatment started (PASI 75) or – a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a 5-point reduction in DLQI from when treatment started. <p>1.3 People whose treatment with secukinumab is not recommended in this NICE guidance, but was started within the NHS before this guidance was published, should be able to continue treatment until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.</p> <p>1.4 When using the DLQI, healthcare professionals should take into account any physical, sensory or learning disabilities, or communication difficulties, that could affect the responses to the DLQI and make any adjustments they consider appropriate.</p>
<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2009 [22].</p> <p>Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis (TA180)</p> <p>Review decision - September 2010: “the guidance should remain on the ‘static guidance list”</p>	<p><u>1 Guidance</u></p> <p>1.1 Ustekinumab is recommended as a treatment option for adults with plaque psoriasis when the following criteria are met.</p> <ul style="list-style-type: none"> – The disease is severe, as defined by a total Psoriasis Area Severity Index (PASI) score of 10 or more and a Dermatology Life Quality Index (DLQI) score of more than 10. – The psoriasis has not responded to standard systemic therapies, including ciclosporin, methotrexate and PUVA (psoralen and long-wave ultraviolet radiation), or the person is intolerant of or has a contraindication to these treatments. <p>1.2 Ustekinumab treatment should be stopped in people whose psoriasis has not responded adequately by 16 weeks after starting treatment. An adequate response is defined as either:</p> <ul style="list-style-type: none"> – a 75% reduction in the PASI score (PASI 75) from when treatment started or – a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a 5-point reduction in the DLQI score from when treatment started. <p>1.3 When using the DLQI, healthcare professionals should take into account any physical, sensory or learning disabilities, or communication difficulties that could affect the responses to the DLQI and make any adjustments they consider appropriate.</p>
<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2008 [15].</p> <p>Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis (TA146)</p> <p>Review decision - September</p>	<p><u>1 Guidance</u></p> <p>1.1 Adalimumab is recommended as a treatment option for adults with plaque psoriasis for whom anti-tumour necrosis factor (TNF) treatment is being considered and when the following criteria are both met.</p> <ul style="list-style-type: none"> – The disease is severe as defined by a total Psoriasis Area Severity Index (PASI) of 10 or more and a Dermatology Life Quality Index (DLQI) of more than 10. – The psoriasis has not responded to standard systemic therapies including ciclosporin, methotrexate and PUVA (psoralen and long-wave ultraviolet radiation); or the person is intolerant of, or has a contraindication to, these treatments. <p>1.2 Adalimumab should be discontinued in people whose psoriasis has not responded adequately at 16 weeks. An adequate response is defined as either:</p>

<p>2010: “the guidance should remain on the ‘static guidance list”</p>	<ul style="list-style-type: none"> – a 75% reduction in the PASI score (PASI 75) from when treatment started, or – a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in DLQI from start of treatment. <p>1.3 When using the DLQI, healthcare professionals should ensure that when reaching conclusions on the severity of plaque psoriasis they take into account a person's disabilities (such as physical impairments) and linguistic or other communication difficulties. In such cases, healthcare professionals should ensure that their use of the DLQI continues to be a sufficiently accurate measure. The same approach should apply in the context of a decision about whether to continue the use of adalimumab in accordance with section 1.2.</p>
<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2008 [18].</p> <p>Infliximab for the treatment of adults with psoriasis (TA134)</p> <p>Review decision - September 2010: “the guidance should remain on the ‘static guidance list”</p>	<p><u>1 Guidance</u></p> <p>1.1 Infliximab, within its licensed indications, is recommended as a treatment option for adults with plaque psoriasis only when the following criteria are met.</p> <ul style="list-style-type: none"> – The disease is very severe as defined by a total Psoriasis Area Severity Index (PASI) of 20 or more and a Dermatology Life Quality Index (DLQI) of more than 18. – The psoriasis has failed to respond to standard systemic therapies such as ciclosporin, methotrexate or PUVA (psoralen and long-wave ultraviolet radiation), or the person is intolerant to or has a contraindication to these treatments. <p>1.2 Infliximab treatment should be continued beyond 10 weeks only in people whose psoriasis has shown an adequate response to treatment within 10 weeks. An adequate response is defined as either:</p> <ul style="list-style-type: none"> – a 75% reduction in the PASI score from when treatment started (PASI 75) or – a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in the DLQI from when treatment started. <p>1.3 When using the DLQI healthcare professionals should take care to ensure that they take account of a patient's disabilities (such as physical impairments) or linguistic or other communication difficulties, in reaching conclusions on the severity of plaque psoriasis. In such cases healthcare professionals should ensure that their use of the DLQI continues to be a sufficiently accurate measure. The same approach should apply in the context of a decision about whether to continue the use of the drug in accordance with section 1.2.</p>
<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2006 [17].</p> <p>Etanercept and efalizumab for the treatment of</p>	<p><u>1 Guidance</u></p> <p>1.1 Etanercept, within its licensed indications, administered at a dose not exceeding 25 mg twice weekly is recommended for the treatment of adults with plaque psoriasis only when the following criteria are met.</p> <ul style="list-style-type: none"> – The disease is severe as defined by a total Psoriasis Area Severity Index (PASI) of 10 or more and a Dermatology Life Quality Index (DLQI) of more than 10. – The psoriasis has failed to respond to standard systemic therapies including ciclosporin, methotrexate and PUVA (psoralen and long-

<p>adults with psoriasis (TA103)</p> <p>Review decision - September 2010: “the guidance should remain on the ‘static guidance list’”</p>	<p>wave ultraviolet radiation); or the person is intolerant to, or has a contraindication to, these treatments.</p> <p>1.2 Etanercept treatment should be discontinued in patients whose psoriasis has not responded adequately at 12 weeks. Further treatment cycles are not recommended in these patients. An adequate response is defined as either:</p> <ul style="list-style-type: none"> – a 75% reduction in the PASI score from when treatment started (PASI 75) or – a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in DLQI from when treatment started. <p>...</p> <p>1.5 It is recommended that the use of etanercept for psoriasis should be initiated and supervised only by specialist physicians experienced in the diagnosis and treatment of psoriasis. If a person has both psoriasis and psoriatic arthritis their treatment should be managed by collaboration between a rheumatologist and a dermatologist.</p>
--	--

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 07.04.2017

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees
2	Psoriasis:ti,ab,kw
3	#1 or #2
4	#3 Publication Year from 2012 to 2017, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Technology Assessments

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 07.04.2017

#	Suchfrage
1	Psoriasis[MeSH]
2	psoriasis[Title/Abstract]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract])))))
5	(#4) AND ("2012/04/01"[PDAT] : "2017/04/30"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 07.04.2017

#	Suchfrage
1	Psoriasis[MeSH]
2	psoriasis[Title/Abstract]
3	#1 OR #2
4	#3 AND ((((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]) OR recommendation*[Title])
5	(#4) AND ("2012/04/01"[PDAT] : "2017/04/30"[PDAT])

Literatur:

1. **Almutawa F, Alnomair N, Wang Y, Hamzavi I, Lim HW.** Systematic review of UV-based therapy for psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2013;14(2):87-109.
2. **Armstrong AW, Bagel J, Van Voorhees AS, Robertson AD, Yamauchi PS.** Combining biologic therapies with other systemic treatments in psoriasis: evidence-based, best-practice recommendations from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *JAMA Dermatol* 2015;151(4):432-438.
3. **Baker EL, Coleman CI, Reinhart KM, Phung OJ, Kugelman L, Chen W, et al.** Effect of Biologic Agents on Non-PASI Outcomes in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Systematic Review and Meta-Analyses. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2012;2(1):9.
4. **Correr CJ, Rotta I, Teles de Souza T, Godoy RR, Riveros BS, Garcia MM, et al.** Efficacy and safety of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Cad Saude Publica* 2013;29 Suppl 1:17-31.
5. **De Carvalho AV, Duquia RP, Horta BL, Bonamigo RR.** Efficacy of Immunobiologic and Small Molecule Inhibitor Drugs for Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drugs R D* 2017;17(1):29-51.
6. **European Dermatology Forum (EDF), European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), International Psoriasis Council (IPC).** European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris; Update 2015 [online]. Zürich (SUI): EDF; 2015. [Zugriff: 10.04.2017]. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/jdv.13354/asset/supinfo/jdv13354-sup-0001-DataS1.pdf?v=1&s=b537740852c89200b2131f209dbd2a0af20ead88>.
7. **Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Änderung der Richtlinie Methoden der vertragsärztlichen Versorgung: Balneophototherapie vom 21.05.2008 [online]. Siegburg (GER): G-BA; 2008. [Zugriff: 10.04.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-694/2008-03-13-RMvV-Balneophototherapie_Abschluss.pdf.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztlicher Versorgung: Asynchrone Photosoletherapie im Vollbad vom 20.Mai 2010 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2010. [Zugriff: 10.04.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1127/2010-05-20-asynchrone-BPT-Vollbad_BAnz.pdf.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Apremilast vom 6. August 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 10.04.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2304/2015-08-06_AM-RL-XII_Apremilast_2015-02-15-D-151_BAnz.pdf.
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab vom 27.11.2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 10.04.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2381/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_BAnz.pdf.

11. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Balneophototherapie; Abschlussbericht; Auftrag N04-04 [online]. 21.12.2006. Köln (GER): IQWiG; 2006. [Zugriff: 11.04.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 14). URL: https://www.iqwig.de/download/N04-04_Abschlussbericht_Balneophototherapie..pdf.
12. **Liu Y, Gong JP, Li WF.** Therapeutic effect and safety of ustekinumab for plaque psoriasis: a meta-analysis. *Chin Med Sci J* 2014;29(3):131-138.
13. **Meng Y, Dongmei L, Yanbin P, Jinju F, Meile T, Binzhu L, et al.** Systematic review and meta-analysis of ustekinumab for moderate to severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2014;39(6):696-707.
14. **Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN.** Efficacy and Safety of Systemic Long-Term Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol* 2015;135(11):2641-2648.
15. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis [online]. 25.06.2008. London (GBR): NICE; 2008. [Zugriff: 11.04.2017]. (NICE Technology appraisal guidance; Band 146). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta146/resources/adalimumab-for-the-treatment-of-adults-with-psoriasis-82598257636549>.
16. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Apremilast for treating moderate to severe plaque psoriasis [online]. 23.11.2016. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 11.04.2017]. (NICE Technology appraisal guidance; Band 419). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta419/resources/apremilast-for-treating-moderate-to-severe-plaque-psoriasis-82604611623877>.
17. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Etanercept and efalizumab for the treatment of adults with psoriasis [online]. 26.07.2006. London (GBR): NICE; 2006. [Zugriff: 11.04.2017]. (NICE Technology appraisal guidance; Band 103). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta103/resources/etanercept-and-efalizumab-for-the-treatment-of-adults-with-psoriasis-82598010732997>.
18. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Infliximab for the treatment of adults with psoriasis [online]. Review decision - September 2010. London (GBR): NICE; 2008. [Zugriff: 11.04.2017]. (NICE Technology appraisal guidance; Band 134). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta134/documents/review-decision-september-2010>.
19. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Psoriasis: assessment and management [online]. 24.10.2012. London (GBR): NICE; 2012. [Zugriff: 11.04.2017]. (NICE Clinical Guideline; Band 153). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/resources/psoriasis-assessment-and-management-35109629621701>.
20. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Psoriasis: assessment and management of psoriasis [online]. 10.2012. London (GBR): NICE; 2012. [Zugriff: 11.04.2017]. (NICE Clinical Guidelines; Band 153). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/evidence/full-guideline-188351533>.
21. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis [online]. 22.06.2015. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 11.04.2017]. (NICE Technology appraisal guidance; Band 350). URL:

<http://www.nice.org.uk/guidance/ta350/resources/secukinumab-for-treating-moderate-to-severe-plaque-psoriasis-82602661589701>.

22. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis [online]. 03.03.2017. London (GBR): NICE; 2009. [Zugriff: 11.04.2017]. (NICE Technology appraisal guidance; Band 180). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta180/resources/ustekinumab-for-the-treatment-of-adults-with-moderate-to-severe-psoriasis-82598489423557>.

Anhang

Table 2 Summary of results for drugs and doses sorted by drug class

Drug class	Drug/dose	PASI 75		PASI 90		PASI 100		Primary endpoint (weeks)
		RD (95% CI)	NNT	RD (95% CI)	NNT	RD (95% CI)	NNT	
Anti-TNF	Adalimumab load (80 mg week 0 + 40 mg week 1) + 40 mg EOW	0.62 (0.58–0.67)	1.61	0.43 (0.39–0.46)	2.32	0.18 (0.12–0.24)	5.55	12–16
	Etanercept 100 mg/wk	0.44 (0.40–0.48)	2.27	0.22 (0.18–0.25)	4.54	0.05 (0.04–0.07)	20	12
	Etanercept 50 mg/wk	0.31 (0.27–0.35)	3.22	0.10 (0.07–0.13)	10	0.06 (0.01–0.10)	16.6	12
	Infliximab 5 mg/kg	0.76 (0.73–0.79)	1.31	0.53 (0.46–0.60)	1.88	ND	ND	10
	Overall pooled effect	0.54 (0.47–0.60)	1.85	0.28 (0.21–0.35)	3.57	0.10 (0.04–0.16)	10	–
Anti-IL-12/23	Ustekinumab 90 mg	0.67 (0.60–0.74)	1.49	0.42 (0.30–0.54)	2.38	0.15 (0.07–0.22)	6.66	12
	Ustekinumab 45 mg	0.64 (0.60–0.69)	1.56	0.45 (0.35–0.55)	2.22	0.16 (0.10–0.21)	6.25	12
	Overall pooled effect	0.65 (0.62–0.69)	1.53	0.44 (0.37–0.51)	2.27	0.15 (0.11–0.19)	6.66	–
Anti-IL-17	Brodalumab 210 mg	0.79 (0.76–0.82)	1.26	0.75 (0.61–0.89)	1.33	0.44 (0.35–0.53)	2.27	12
	Brodalumab 140 mg	0.64 (0.57–0.70)	1.56	0.72 (0.57–0.86)	1.38	0.26 (0.23–0.30)	3.84	12
	Ixekizumab 160 mg week 0 and 80 mg every 2 weeks	0.84 (0.81–0.88)	1.19	0.69 (0.65–0.72)	1.44	0.37 (0.35–0.40)	2.70	12
	Secukinumab 300 mg	0.76 (0.71–0.81)	1.31	0.53 (0.46–0.60)	1.88	0.28 (0.22–0.34)	3.57	12
	Overall pooled effect	0.76 (0.70–0.82)	1.31	0.61 (0.54–0.68)	1.63	0.35 (0.30–0.40)	2.85	–
Small molecule inhibitors (anti-JAK/anti-PD4)	Tofacitinib 10 mg	0.53 (0.47–0.58)	1.88	0.36 (0.33–0.39)	2.77	ND	ND	12
	Tofacitinib 5 mg	0.34 (0.31–0.38)	2.94	0.19 (0.17–0.22)	5.26	ND	ND	12
	Apremilast 30 mg bid	0.30 (0.23–0.36)	3.33	ND	ND	ND	ND	16
	Overall pooled effect	0.43 (0.30–0.55)	2.32	0.27 (0.13–0.42)	3.7	ND	ND	–

PASI Psoriasis Area and Severity Index, RD risk difference, CI confidence interval, NNT number needed to treat, EOW every other week, bid twice daily, JAK Janus kinase, PD4 phosphodiesterase 4, ND not determined, TNF tumor necrosis factor, IL interleukin

Abbildung 1: aus de Carvalho AV, et al. 2017

Tabelle 2: aus EDF, 2015: Table 1: Strength of recommendations: wording, symbols and implications

Strength	Wording	Symbols	Implications
<u>Strong</u> recommendation <u>for</u> the use of an intervention	"We recommend ..."	↑↑	We believe that all or almost all informed people would make that choice. Clinicians will have to spend less time on the process of decision making, and may devote that time to overcome barriers to implementation and adherence. In most clinical situations, the recommendation may be adopted as a policy.
<u>Weak</u> recommendation <u>for</u> the use of an intervention	"We suggest ..."	↑	We believe that most informed people would make that choice, but a substantial number would not. Clinicians and health care providers will need to devote more time on the process of shared decision making. Policy makers will have to involve many stakeholders and policy making requires substantial debate.
<u>No</u> recommendation with respect to an intervention	"We cannot make a recommendation with respect to ..."	0	At the moment, a recommendation in favour or against an intervention cannot be made due to certain reasons (e. g., no evidence data available, conflicting outcomes, etc.)
<u>Weak</u> recommendation <u>against</u> the use of an intervention	"We suggest not (using) ..."	↓	We believe that most informed people would make a choice against that intervention, but a substantial number would not.
<u>Strong</u> recommendation <u>against</u> the use of an intervention	"We recommend not (using) ..."	↓↓	We believe that all or almost all informed people would make a choice against that intervention. This recommendation can be adopted as a policy in most clinical situations.