

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre)

Vom 20. Februar 2020

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dupilumab (Dupixent®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	9
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
2.4 Therapiekosten	11
3. Bürokratiekosten	14
4. Verfahrensablauf	14

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

Der Wirkstoff Dupilumab (Dupixent®) wurde am 1. Dezember 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 1. August 2019 hat Dupilumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 29. August 2019, d. h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i. V. m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Dupilumab mit dem neuen Anwendungsgebiet (Atopische Dermatitis) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Dezember 2019 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 vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Jugendlichen ab 12 bis < 18 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dupilumab zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Patienten ab 12 bis < 18 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, ist:

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

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

Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

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.

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 Ekzem), Ciclosporin (schwere atopische Dermatitis), sowie Antihistaminika.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen für die Behandlung UV-Therapien (UVA/NB-UVB) 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).
Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Dupilumab vom 17. Mai 2018.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.
Gemäß systematischer 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.
Für ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime stehen die topischen Glukokortikoide der Klassen 2 bis 4 und der Calcineurininhemmer Tacrolimus als topische Therapieoptionen zur Verfügung. Die topischen Therapieoptionen werden sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt und empfohlen.
Als systemische Therapieoption im Rahmen eines optimierten Therapieregimes stehen die systemischen Glukokortikoide zur Verfügung. Eine solche Anwendung erfolgt in der Regel als kurzfristige Schubtherapie. Insbesondere auf Grund der starken Nebenwirkungen wird der längerfristige Einsatz von systemischen Glukokortikoiden bei Jugendlichen nicht empfohlen, so dass diese nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt werden.
Basierend auf der vorliegenden Evidenz werden phototherapeutische Behandlungsformen für Kinder nicht empfohlen und sind demnach nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Kinder ab 12 Jahren.
Gemäß Zulassung stellt Ciclosporin ausschließlich eine Therapieoption für Jugendliche ab 16 Jahren zur Behandlung von schweren Formen einer länger bestehenden atopischen Dermatitis, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind, dar. Nebenwirkungen und Kontraindikationen sind zu beachten.
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 von einer Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen abzugrenzen. 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 bei jugendlichen Patienten ab 12 Jahren als zweckmäßige Vergleichstherapie ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung von topischen Glukokortikoiden der Klassen 2 bis 4, Tacrolimus (topisch) und Ciclosporin 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 bei jugendlichen Patienten von 12 bis < 18 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für das Nutzenbewertungsdossier die Studie AD-1526 (n=251) vor. Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte doppelblinde Studie zum Vergleich von Dupilumab mit Placebo, die an Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden Patienten, die seit mindestens einem Jahr an einer chronischen Dermatitis litten und innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss unzureichend auf topische Therapien angesprochen haben oder für die eine topische Therapie nicht ratsam war. Die Behandlungsdauer betrug 16 Wochen.

Neben einer Hintergrundtherapie, bestehend aus Emollientien, erhielten Patienten im Vergleichsarm der Studie erst nach einer nicht-tolerierbaren Symptomatik eine medikamentöse Rescue-Therapie, während Patienten im Interventionsarm mit der Verabreichung von Dupilumab dauerhaft eine spezifische medikamentöse Therapie erhielten. Entsprechend des Stufenschemas zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis ist grundsätzlich eine spezifische medikamentöse Therapie angezeigt, sodass davon ausgegangen wird, dass die Patienten im Vergleichsarm untertherapiert waren. Die Studie AD-1526 kann daher aus Sicht des G-BA nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens

herangezogen werden. Dennoch zeigen sich im Dupilumab-Arm zu Woche 16 konsistente und große Effekte bezüglich der Morbidität und Lebensqualität.

Studie CHRONOS:

Für das vorliegende Verfahren werden die Ergebnisse der Patienten im Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis der Studie CHRONOS bewertet.

Die 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 bei Erwachsenen 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 ausführliche Beschreibung der Studiencharakteristika der bereits bekannten Studie CHRONOS siehe Tragende Gründe zum Beschluss zu Dupilumab vom 17. Mai 2018.²

Eine Übertragbarkeit der Daten von Erwachsenen auf Jugendliche ist, wie auch das IQWiG in seiner Nutzenbewertung ausführt, im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis möglich, da Pathogenese und Krankheitsbild bei Jugendlichen und Erwachsenen hinreichend ähnlich sind, in der Studie CHRONOS keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter beobachtet wurde und sich in der Studie AD-1526 konsistente und große Effekte über die verschiedenen in beiden Studien erhobenen Endpunkte hinweg zeigten.

Auf Basis dieser Argumente ist es aus Sicht des G-BA in der vorliegenden Bewertung gerechtfertigt, die Ergebnisse des Altersstratums der ≥ 18 - bis < 40 -jährigen der CHRONOS Studie für jugendliche Patienten heranzuziehen.

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 dem schlimmsten vorstellbaren Juckreiz entsprach.

Es wird die Verbesserung um ≥ 4 Punkte bis Woche 52 betrachtet. Für den Endpunkt Juckreiz zeigte sich im Altersstratum der ≥ 18 - bis < 40 -jährigen für die relevante Teilpopulation der CHRONOS Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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 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

² https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_TrG.pdf

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 im Altersstratum der ≥ 18 - bis < 40 -jährigen für beide Response-Schwellenwerte (EASI 75 und EASI 90) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab.

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/Papelbildung, 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 zeigt sich das Altersstratum der ≥ 18 - bis < 40 -jährigen für den Response-Schwellenwert SCORAD 75 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab. Der Response-Schwellenwert SCORAD 90 zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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. 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 für das Altersstratum der ≥ 18 - bis < 40 -jährigen ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter, positiver Effekt zugunsten von Dupilumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS.

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 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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 im Vergleich zu Placebo + TCS.

Nebenwirkungen

Spezifische UEs

Augenerkrankungen (SOC) und jegliche Konjunktivitis und Blepharitis

Für den Endpunkt Augenerkrankungen zeigt sich für das Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

Ergänzend wird der Endpunkt jegliche Konjunktivitis oder Blepharitis (PT) für das Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre betrachtet. Dieser Endpunkt umfasst jegliche PTs zu Konjunktivitis bzw. Blepharitis, die im Studienverlauf aufgetreten sind. Es zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

Anmerkungen zu den Ergebnissen der Studie AD-1526

Darüber hinaus werden die Ergebnisse der CHRONOS-Studie deutlich durch die Ergebnisse der Studie AD-1526 mit jugendlichen Patienten gestützt. In dieser Studie wird die korrekte und somit vom Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation untersucht, jedoch können die Ergebnisse nicht gegenüber dem Vergleichsarm betrachtet werden, da in diesem nach Auffassung des G-BA eine Untertherapie stattfand. Die Ergebnisse im Verumarm zeigen jedoch große Effekte wie beispielsweise die Verbesserung des Juckreizes und des EASI 75 bei 45% der Patienten. Bei den weiteren Morbiditätspunkten wie SCORAD 75, POEM und dem SCORAD VAS Schlafstörungen zeigen sich ebenfalls konsistent positive Effekte. Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit DLQI erreichen 24,4% der Patienten den Wert 0 oder 1.

Die europäische Zulassungsbehörde stützt ihre Zulassungserweiterung für Jugendliche ab 12 Jahren hauptsächlich auf die Studie AD-1526. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35 a ist es aus Sicht des G-BA jedoch notwendig einen Evidenztransfer der Ergebnisse der

Erwachsenen (18 - ≤ 40 Jahre) auf die Jugendlichen durchzuführen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie in der an jugendlichen Patienten durchgeführten Studie AD-1526 mangelhaft umgesetzt war. Die Ergebnisse des Evidenztransfers werden dennoch durch die konsistenten und großen Effekte im Dupilumab-Arm der Studie AD-1526 gestützt.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Dupilumab zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei jugendlichen Patienten von 12 bis < 18 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, liegen aus der CHRONOS Studie für das Altersstratum der ≥ 18 bis < 40-jährigen Ergebnisse im Vergleich zu Placebo + TCS zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. Eine Übertragung der Evidenz auf Jugendliche ist möglich, da Pathogenese und Krankheitsbild bei Jugendlichen und Erwachsenen hinreichend ähnlich sind, in der Studie CHRONOS keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter beobachtet wurde und sich in der der Studie AD-1526 zu Woche 16 konsistente und große Effekte über die verschiedenen Endpunkte hinweg zeigten.

Zusammenfassend zeigen sich anhand der vorgelegten Daten unter der Endpunktkategorie Morbidität für die Symptome Juckreiz und Schlafstörungen, die patientenberichtete Symptomatik und die Verbesserung des EASI Scores um 75 % bzw. 90 % sowie die 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 einschließlich Konjunktivitis.

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

Darüber hinaus werden diese im Altersstratum der Patienten von ≥ 18 bis < 40 Jahren gezeigten Vorteile von Dupilumab in der CHRONOS-Studie deutlich durch die Ergebnisse der Studie AD-1526 gestützt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Für die Bewertung des Zusatznutzens in der Patientengruppe 12 bis < 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis wurden die Ergebnisse des Altersstratums ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS herangezogen. Aufgrund der Limitationen der verfügbaren Evidenz sowie des Evidenztransfers lässt sich hinsichtlich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Dupilumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung von topischen Glukokortikoiden der Klassen 2 bis 4, Tacrolimus (topisch) und Ciclosporin bestimmt. Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Für die Bewertung des Zusatznutzens in der Patientengruppe 12 bis < 18 Jahre mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis wurden die Ergebnisse des Altersstratums ≥ 18 bis < 40 Jahre der bereits bekannten Studie CHRONOS herangezogen. Es liegen somit Ergebnisse zu Dupilumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. In den beiden relevanten Studienarmen traten bis zu Woche 52 keine Todesfälle auf.

Zusammenfassend zeigen sich anhand der vorgelegten Daten unter der Endpunktkategorie Morbidität für die Symptome Juckreiz und Schlafstörungen, die patientenberichtete Symptomatik und die Verbesserung des EASI Scores um 75 % bzw. 90 % sowie die 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 einschließlich der Konjunktivitis.

Die im Altersstratum der Patienten von ≥ 18 - bis < 40 Jahren gezeigten Vorteile von Dupilumab in der CHRONOS-Studie werden weiterhin deutlich durch Ergebnisse der Studie AD-1526 gestützt, welche der pharmazeutische Unternehmer vorgelegt hat.

In der Gesamtschau der Studienergebnisse überwiegen die positiven Effekte von Dupilumab bei der Morbidität und Lebensqualität gegenüber dem Nachteil in den Nebenwirkungen, weshalb für Dupilumab ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt wird.

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: 25. November 2019):

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2020).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

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/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab	alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Topische Therapie</i>				
Hydrocortison-butyrat	2 x täglich für 8 Wochen	patientenindividuell unterschiedlich		
Methylprednisolon	1 x täglich für 6 Wochen	patientenindividuell unterschiedlich		
Clobetasol	1 x täglich für 2 Wochen	patientenindividuell unterschiedlich		
Tacrolimus	2 x wöchentlich	patientenindividuell unterschiedlich		
<i>Systemische Therapie</i>				
Ciclosporin	2 x täglich	patientenindividuell unterschiedlich		

Verbrauch:

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht (KG) wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 - Körpermaße der Bevölkerung“³ zugrunde gelegt. Das durchschnittliche Körpergewicht von 12-Jährigen beträgt 47,1 kg, von 17-Jährigen 67 kg.

³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2017: www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke	
Zu bewertendes Arzneimittel						
Dupilumab	< 60 kg KG	200 mg	200 mg	200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
	> 60 kg KG	300 mg	300 mg	300 mg	26,1	26,1 x 300 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
<i>Topische Therapie</i>						
Hydrocortison	patientenindividuell unterschiedlich					
Methylprednisolon	patientenindividuell unterschiedlich					
Clobetasol	patientenindividuell unterschiedlich					
Tacrolimus	patientenindividuell unterschiedlich					
<i>Systemische Therapie</i>						
Ciclosporin	2,5 – 5 mg/kg KG	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

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

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.

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie		Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel						
Dupilumab	200 mg	6 ILO	4.645,00 €	1,77 €	262,00 €	4.381,23 €
	300 mg	6 ILO	4.645,00 €	1,77 €	262,00 €	4.381,23 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
<i>topische Therapien</i>						
Hydrocortisonbutyrat 0,1 % ⁴		100 g	26,74 €	1,77 €	1,24 €	23,73 €
Methylprednisolon 0,1 % ⁴		100 g	26,74 €	1,77 €	1,24 €	23,73 €
Clobetasol 0,05 % ⁴		50 g	19,00 €	1,77 €	0,63 €	16,60 €
Tacrolimus 0,03 %		60 g	86,13 €	1,77 €	4,32 €	80,04 €
Tacrolimus 0,1 %		60 g	80,75 €	1,77 €	3,31 €	75,67 €
<i>systemische Therapien</i>						
Ciclosporin 10 mg ⁴		100 WKA	48,66 €	1,77 €	0,00 €	46,89 €
Ciclosporin 25 mg ⁴		100 WKA	105,91 €	1,77 €	7,50 €	96,64 €
Ciclosporin 50 mg ⁴		100 WKA	202,10 €	1,77 €	15,11 €	185,22 €
Ciclosporin 100 mg ⁴		100 WKA	395,77 €	1,77 €	30,43 €	363,57 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösungen; WKA = Weichkapseln						

Stand Lauer-Steuer: 1. Februar 2020

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 Fachinformation 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 Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

⁴ Festbetrag

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 29. Januar 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 29. August 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dupilumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. August 2019 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 28. November 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Dezember 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Dezember 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Januar 2020 statt.

Mit Schreiben vom 6. Januar 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 30. Januar 2020 übermittelt.

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 11. Februar 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	29. Januar 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	6. Januar 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	14. Januar 2020 4. Februar 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Februar 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken