



# Zusammenfassende Dokumentation

## über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Dupilumab (D-621)

Vom 1. Juli 2021

### Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	16
4.	Verfahrensablauf.....	17
5.	Beschluss .....	19
6.	Anhang .....	29
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	29
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>35</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	35
2.	Bewertungsentscheidung.....	35
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	35
2.2	Nutzenbewertung .....	35
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>36</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	37
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	42
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	43
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	43
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	45

5.1	Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	45
5.2	Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH .....	74
5.3	Stellungnahme: LEO Pharma GmbH .....	78
5.4	Stellungnahme: Almirall Hermal GmbH.....	82
5.5	Stellungnahme: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH .....	95
5.6	Stellungnahme: Galderma Laboratorium GmbH .....	101
5.7	Stellungnahme: Gesellschaft Pädiatrische Allergologie e.V. ....	107
5.8	Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft .....	112
5.9	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	133
5.10	Stellungnahme: Deutsche Haut- und Allergiehilfe e.V. ....	137
5.11	Stellungnahme: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI).....	141
5.12	Stellungnahme: Kindernetzwerk e.V.....	160
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>164</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	164
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	182

## **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**

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

Am 25. November 2020 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 16. Dezember 2020, 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 „Dupixent wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahre, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. April 2021 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 (D-621) 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 Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Dupilumab (D-621) 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 (D-621) (Dupixent) gemäß Fachinformation**

Dupixent wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahre, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 01.07.2021):**

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen

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

- topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3
- Tacrolimus (topisch)

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),

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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.
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) und
- Tacrolimus (moderates bis schweres atopisches Ekzem)
- systemische Glukokortikoide (schweres Ekzem)
- Antihistaminika

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen für die Behandlung der atopischen Dermatitis UV-Therapien (UVA/NB-UVB/Balneophototherapie) 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 4. September 2003) und Pimecrolimus (Beschluss vom 4. September 2003)
- Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Dupilumab vom 17. Mai 2018 und 20. Februar 2020
- Beschluss über Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVB-RL): „Balneophototherapie bei atopischem Ekzem“ vom 20. März 2020

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 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.

Für ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime stehen die topischen Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3 und der Calcineurinhemmer Tacrolimus (0,03 %) als topische Therapieoptionen zur Verfügung. Topische Glucocorticoide der Klasse 4 werden bei Kindern unter 12 Jahren in den Leitlinien nicht empfohlen und sind laut Zulassung nur im Ausnahmefall angezeigt. Daher sind diese nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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 Kindern nicht empfohlen, so dass diese nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt werden.

Basierend auf der vorliegenden Evidenz werden phototherapeutische Behandlungsformen für Kinder unter 12 Jahren nicht empfohlen und sind demnach nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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 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 schweren atopischen Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren als zweckmäßige Vergleichstherapie für Dupilumab ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime unter Berücksichtigung topischer Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3 und topischem Tacrolimus 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 (D-621) wie folgt bewertet:

Zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 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 Studien CHRONOS und AD-1652 vor.

Es handelt sich bei der Studie AD-1652 (n=367) um eine randomisierte, kontrollierte doppelblinde Studie zum Vergleich von Dupilumab mit Placebo, die an Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit seit mindestens einem Jahr bestehender chronischer Dermatitis, die innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss unzureichend auf topische Therapien angesprochen haben. Die Behandlungsdauer betrug 16 Wochen.

Die Patientinnen und Patienten erhielten eine standardisierte Hintergrundtherapie mit mittelstark wirksamen topischen Glukokortikoiden (TCS) auf Hautstellen mit aktiven Läsionen, die 14 Tage vor Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation initiiert wurde. Nach Ermessen des Arztes konnten schwach wirksame TCS 1-mal täglich auf Bereichen mit dünner Haut (z. B. Haut, Gesicht, Genitalbereich) oder auf Bereichen, bei denen eine Dauerbehandlung mit mittelstark wirksamen TCS als unsicher erachtet wird, eingesetzt werden. Eine topische Behandlung mit Tacrolimus war während der Behandlung mit der Studienmedikation nicht erlaubt. Bei einem *Investigator's global assessment* (IGA)  $\leq 2$  wurde die Anwendung der mittelstark wirksamen TCS auf 3-mal pro Woche reduziert. Bei läsionsfreiem Hautbild (entsprechend einem IGA = 0) wurden die TCS abgesetzt. Traten erneut Läsionen auf, wurde die Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS reinitiiert. Bei einem IGA = 4 oder nicht tolerierbarer Symptomatik unter 1-mal täglicher Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS konnte die Therapie eskaliert werden. Eine Therapieeskalation mit stark wirksamen TCS (jeweils 1-mal täglich), systemischen Glukokortikoiden sowie systemischen nicht steroidalen Immunsuppressiva wurde in der Studie AD-1652 als Rescue-Therapie bezeichnet.

Bei der Studie AD-1652 liegen Einschränkungen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor:

Es war zu Beginn der Studie keine patientenindividuelle Entscheidung vorgesehen, welche Therapie für die Patientinnen und Patienten im Einzelfall zu Studieneintritt optimal gewesen wäre. Weiterhin war eine topische Behandlung mit Tacrolimus als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie während der Behandlung mit der Studienmedikation nicht erlaubt.

Darüber hinaus ist eine Behandlungsdauer von 16 Wochen nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab als Langzeitbehandlung bei der chronisch verlaufenden sowie saisonal fluktuierenden atopischen Dermatitis zu machen.

Die Studie AD-1652 kann daher aus Sicht des G-BA nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Dennoch wird sie ergänzend dargestellt und es 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  $\geq 18$  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 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.<sup>2</sup>

Eine Übertragbarkeit der Daten von Erwachsenen auf Kinder ist, wie auch das IQWiG in seiner Nutzenbewertung ausführt, im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis möglich, da Pathogenese und Krankheitsbild bei Kindern und Erwachsenen hinreichend ähnlich sind, in der Studie CHRONOS keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter beobachtet wurde und sich in der Studie AD-1652 konsistente und große Effekte über die verschiedenen in beiden Studien erhobenen Endpunkte hinweg zeigten.

Hinsichtlich der Krankheitsschwere unterscheidet sich das zugelassene Anwendungsgebiet von Dupilumab zwischen Erwachsenen (mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis) und Kindern von 6 bis 11 Jahren (schwere atopische Dermatitis). In der vorliegenden Situation wird für die Bewertung das Altersstratum  $\geq 18$  bis  $< 40$  Jahre der Studie CHRONOS berücksichtigt, das sowohl Patientinnen und Patienten mit schwerer als auch mittelschwerer atopischer Dermatitis umfasst. Entsprechend der Einteilung der Schweregrade nach Eczema Area and Severity Index (EASI) bzw. Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) lag in der Gesamtpopulation sowie dem relevanten Altersstratum der Studie CHRONOS nach eigenen Berechnungen basierend auf Mittelwerten und Standardabweichungen unter Annahme einer Normalverteilung überwiegend ( $> 80\%$ ) eine schwere Krankheitsausprägung vor. Da sich in der Studie CHRONOS keine bedeutsamen Effektmodifikationen durch die Krankheitsschwere zeigen, ist die Übertragung der Ergebnisse des Altersstratums  $\geq 18$  bis  $< 40$  Jahre mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis der Studie CHRONOS auf die Zielpopulation der Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis nicht infrage gestellt.

Auf Basis dieser Argumente ist es aus Sicht des G-BA in der vorliegenden Bewertung gerechtfertigt, die Ergebnisse des Altersstratums der  $\geq 18$ - bis  $< 40$ -jährigen der CHRONOS Studie für Kinder von 6 bis 11 Jahren 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)*

---

<sup>2</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_D-328\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_TrG.pdf)

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  $\geq 4$  Punkte bis Woche 52 betrachtet. Für den Endpunkt Juckreiz zeigte sich im Altersstratum der  $\geq 18$ - 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 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 Patientinnen und 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  $\geq 18$ - 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  $\geq 18$ - 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 Patientinnen und 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  $\geq 18$ - 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 die Person ihren 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 Patientinnen und 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 gesundheits- bezogene 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

### *Augenerkrankungen (SOC) und Narrow CMQ Konjunktivitis*

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

Ergänzend wird Narrow CMQ Konjunktivitis der Gesamtpopulation betrachtet. Dieser Endpunkt umfasst 5 bevorzugte Begriffe (PTs), die das UE „Konjunktivitis“ umfassender abbilden als die SOC Augenerkrankungen. Für den Endpunkt Konjunktivitis (Narrow CMQ) zeigt sich für die ergänzend dargestellten Ergebnisse der Gesamtpopulation zu Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Augenerkrankungen (SOC) ein statistisch signifikanter Nachteil von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

## Anmerkungen zu den Ergebnissen der Studie AD-1652

Darüber hinaus werden die Ergebnisse der CHRONOS-Studie deutlich durch die Ergebnisse der Studie AD-1652 mit Kindern von 6 bis 11 Jahren gestützt. In dieser Studie wird die korrekte und somit vom Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation untersucht, jedoch liegen Einschränkungen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor und die Behandlungsdauer von 16 Wochen ist nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab als Langzeitbehandlung bei der chronisch verlaufenden sowie saisonal fluktuierenden atopischen Dermatitis zu machen. Die Ergebnisse im Verumarm der Studie zeigen jedoch große Effekte wie beispielsweise die Verbesserung des Juckreizes bei 62% der Patienten sowie eine Verbesserung des EASI 75 bei 72% der Patienten. Bei den weiteren Morbiditätsendpunkten wie SCORAD 75, POEM und dem SCORAD VAS Schlafstörungen zeigen sich ebenfalls konsistent positive Effekte. Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit CDLQI erreichen 30% der Patienten den Wert 0 oder 1.

Die europäische Zulassungsbehörde stützt ihre Zulassungserweiterung für Kinder von 6 bis 11 Jahren hauptsächlich auf die Studie AD-1652. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a ist dies aus Sicht des G-BA nicht ausreichend, da die Behandlungsdauer der Studie AD-1652 von 16 Wochen zu kurz ist, um langfristige Effekte von Dupilumab auf den chronisch-entzündlichen Verlauf der atopischen Dermatitis zu beurteilen. Aufgrund der Vergleichbarkeit der Pathogenese und des Krankheitsbilds der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren ist es aus Sicht des G-BA in der vorliegenden Bewertung gerechtfertigt, die Ergebnisse des Altersstratums der  $\geq 18$ - bis  $< 40$ -jährigen der CHRONOS Studie auf Kinder von 6 bis 11 Jahren zu übertragen. Die Ergebnisse des Evidenztransfers werden dennoch durch die konsistenten und großen Effekte im Dupilumab-Arm der Studie AD-1652 gestützt.

## Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Dupilumab zur Behandlung der schweren atopischen Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, liegen aus der CHRONOS Studie für das Altersstratum der  $\geq 18$  bis  $< 40$ -jährigen Ergebnisse im Vergleich zu Placebo + TCS zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. Eine Übertragung der Evidenz auf Kinder ist möglich, da Pathogenese und Krankheitsbild bei Kindern und Erwachsenen hinreichend ähnlich sind, in der Studie CHRONOS keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter beobachtet wurde und sich in der Studie AD-1652 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.

Im relevanten Altersstratum zeigt sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ein negativer Effekt, der durch den Endpunkt Augenerkrankungen hervorgerufen wird. Dieser negative Effekt zeigt sich in der ergänzend dargestellten Studie AD-1652 mit Patientinnen und Patienten der Zielpopulation nicht. Insgesamt stellt der negative Effekt im Endpunkt Augenerkrankungen im relevanten Altersstratum der Studie CHRONOS die positiven Effekte von Dupilumab nicht infrage. 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  $\geq 18$  bis  $< 40$  Jahren gezeigten Vorteile von Dupilumab in der CHRONOS-Studie deutlich durch die Ergebnisse der Studie AD-1652 gestützt.

Zusammenfassend ergibt sich für Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

#### 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  $\geq 18$  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 schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahre, 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 Auswahl von topischen Glukokortikoiden der Klassen 2 bis 3 und Tacrolimus (topisch) bestimmt. Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Für die Bewertung des Zusatznutzens in der Patientengruppe 6 bis 11 Jahre mit schwerer atopischer Dermatitis wurden die Ergebnisse des Altersstratums  $\geq 18$  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 des Endpunkts Augenerkrankungen, der sich jedoch in der ergänzend dargestellten Studie AD-1652 mit Patientinnen und Patienten der Zielpopulation nicht zeigt.

Die im Altersstratum der Patienten von  $\geq 18$ - bis  $< 40$  Jahren gezeigten Vorteile von Dupilumab in der CHRONOS-Studie werden weiterhin deutlich durch Ergebnisse der Studie AD-1652 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 (D-621)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Mai 2021):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/dupixent-epar-product-information\\_de.pdf](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: 15. Juni 2021).

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.

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

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.

Beispielhaft werden je ein Wirkstoff der Klasse II (Hydrocortisonbutyrat) und der Klasse III (Methylprednisolon)) der topischen Glukokortikoide dargestellt.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab	1 x alle 14 oder alle 28 Tage	13 – 26,1	1	13 – 26,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3				
Hydrocortisonbutyrat	2 x täglich für 2 Wochen	Patientenindividuell unterschiedlich		
Methylprednisolon	1 x täglich für 3 Wochen	Patientenindividuell unterschiedlich		
Tacrolimus (topisch)				
Tacrolimus	2 x täglich – 2 x wöchentlich	Patientenindividuell unterschiedlich		

### Verbrauch:

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht von 6-Jährigen 23,6 kg und von 11-Jährigen 42,1 kg).<sup>3</sup>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dupilumab	300 mg	300 mg	300 mg	13 -	13 x 300 mg -
	200 mg	200 mg	200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3					
Hydrocortisonbutyrat	1 mg	Patientenindividuell unterschiedlich			
Methylprednisolon	1 mg	Patientenindividuell unterschiedlich			
Tacrolimus (topisch)					
Tacrolimus	0,31 mg	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 § 130 a 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.

---

<sup>3</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

## Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dupilumab 200 mg	6 ILO	4.337,01 €	1,77 €	244,41 €	4.090,83 €
Dupilumab 300 mg	6 ILO	4.337,01 €	1,77 €	244,41 €	4.090,83 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Hydrocortison 0,1 % <sup>4</sup> (topisch)	100 g CRE	26,74 €	1,77 €	1,24 €	23,73 €
Methylprednisolon 0,1 % <sup>4</sup> (topisch)	100 g CRE	26,74 €	1,77 €	1,24 €	23,73 €
Tacrolimus 0,03 % (topisch)	60 g SAL	86,13 €	1,77 €	4,16 €	80,20 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; CRE = Creme; SAL = Salbe					

Stand Lauer-Tab: 15. Juni 2021

### 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. regelmäßige 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.

### 3. Bürokratiekostenermittlung

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.

---

<sup>4</sup> Festbetrag

#### **4.      Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Februar 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 16. Dezember 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dupilumab (D-621) beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 16. Dezember 2020 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 (D-621) beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. März 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. April 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. April 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Mai 2021 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 22. Juni 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Juli 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Februar 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Mai 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Mai 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. Mai 2021 2. Juni 2021 16. Juni 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. Juni 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Juli 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **5. Beschluss**

Vom 1. Juli 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Juli 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Juni 2021 (BAnz AT 08.07.2021 B1), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Dupilumab (D-621) gemäß dem Beschluss vom 14. Mai 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Dupilumab (D-621)**

Beschluss vom: 1. Juli 2021

In Kraft getreten am: 1. Juli 2021

BA nz AT 22.07.2021 B2

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. November 2020):**

Dupilumab wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahre, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. Juli 2021):**

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

#### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

- topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3
- Tacrolimus (topisch)

Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dupilumab (D-621) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>5</sup>

Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteile für die Symptome Juckreiz und Schlafstörungen, die patientenberichtete Symptomatik und die Verbesserung des EASI Scores um 75 % und 90 % sowie die Verbesserung des SCORAD Scores um 75 %.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil beim Erreichen eines DLQI von 0 oder 1.
Nebenwirkungen	↓	Nachteil bei Augenerkrankungen, der sich jedoch in der ergänzend dargestellten Studie AD-1652 nicht zeigt.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Übertragung der Ergebnisse des Altersstratums ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS auf Kinder:

### Morbidität

Studie Endpunkt- kategorie Endpunkt	Dupilumab + TCS		Placebo + TCS		Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
<b>CHRONOS (Woche 52)<sup>a</sup> - Altersstratum ≥ 18 bis &lt; 40 Jahre</b>					
<b>Symptomatik</b>					
Juckreiz – Peak Pruritus NRS (Verbesserung um ≥ 4 Punkte) <sup>b</sup>	50	31 (62,0)	182	59 (32,4)	1,86 [1,37; 2,53]; < 0,001 <sup>c</sup>

<sup>5</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-123) sofern nicht anders indiziert.

Studie Endpunkt- kategorie Endpunkt	Dupilumab + TCS		Placebo + TCS		Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
<b>CHRONOS (Woche 52)<sup>a</sup> - Altersstratum ≥ 18 bis &lt; 40 Jahre</b>					
Response (EASI 75)	52	35 (67,3)	189	89 (47,1)	1,37 [1,07; 1,76]; 0,014 <sup>c</sup>
Response (EASI 90)	52	26 (50,0)	189	54 (28,6)	1,58 [1,12; 2,24]; 0,010 <sup>c</sup>
Response (SCORAD 75)	52	19 (36,5)	189	33 (17,6)	1,85 [1,16; 2,96]; 0,010 <sup>c</sup>
Response (SCORAD 90)	52	7 (13,5)	189	14 (7,4)	1,56 [0,68; 3,59]; 0,291 <sup>c</sup>

Studie Endpunkt- kategorie Endpunkt	Dupilumab + TCS			Placebo + TCS			Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS
	N <sup>d</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änder- ung zu Woche 52 MW <sup>e</sup> (SE)	N <sup>d</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änder- ung zu Woche 52 MW <sup>e</sup> (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>e</sup>
<b>CHRONOS (Woche 52)<sup>a</sup> - Altersstratum ≥ 18 bis &lt; 40 Jahre</b>							
<b>Symptomatik</b>							
patienten- berichtete Symptomatik – POEM <sup>f</sup>	52	20,5 (5,15)	-12,5 (0,94)	189	20,4 (6,00)	-7,1 (0,52)	-5,5 [-7,54; -3,41]; < 0,001 Hedges' g: -0,85 [-1,16; -0,53]
Schlafstörungen – SCORAD VAS <sup>f</sup>	52	5,4 (3,31)	-4,1 (0,27)	189	4,9 (3,22)	-2,9 (0,14)	-1,2 [-1,75; -0,59]; < 0,001 Hedges' g: -0,65 [-0,97; -0,33]
<b>Gesundheitszustand</b>							
EQ-5D VAS <sup>g</sup>	52	58,4 (22,10)	20,1 (2,26)	189	55,2 (22,87)	15,4 (1,25)	4,7 [-0,28; 9,64]; 0,064

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie Endpunkt- kategorie Endpunkt	Dupilumab + TCS		Placebo + TCS		Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
<b>CHRONOS (Woche 52)<sup>a</sup> - Altersstratum ≥ 18 bis &lt; 40 Jahre</b>					
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
DLQI (0 oder 1)	52	23 (44,2)	189	30 (15,9)	2,64 [1,69; 4,12]; < 0,001 <sup>c</sup>

## Nebenwirkungen

Studie Endpunkt- kategorie Endpunkt	Dupilumab + TCS		Placebo + TCS		Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
<b>CHRONOS (Woche 52)<sup>a</sup> - Altersstratum ≥ 18 bis &lt; 40 Jahre</b>					
<b>Nebenwirkungen</b>					
Augen- erkrankungen (SOC, UEs)	55	17 (30,9)	189	22 (11,6)	2,66 [1,52; 4,65]; <0,001
ergänzend: Konjunktivitis (Narrow CMQ) <sup>h,i</sup>	110	15 (13,6)	315	25 (7,9)	1,72 [0,94; 3,14]; 0,079 <sup>j</sup>

<sup>a</sup> Zum Teil ergeben sich aus den Daten des vorliegenden Dossiers im Vergleich zu A17-63 (Gesamtpopulation) bzw. A20-01 (Stratum ≥ 18 bis < 40 Jahre) numerisch abweichende Werte, die jedoch nicht zu einer qualitativ abweichenden Aussage führen. Es werden die in Modul 4 E des Dossiers berichteten Werte dargestellt.

<sup>b</sup> Das Responsekriterium ≥ 4 Punkte war prädefiniert und entspricht ≥ 15 % der Skalenspannweite. Damit bildet das Responsekriterium wie in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert, hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung ab.

<sup>c</sup> logistisches Regressionsmodell, adjustiert nach Randomisierungsstrata

<sup>d</sup> Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

<sup>e</sup> ANCOVA-Modell mit Baselinewerten, Behandlungsarm und Randomisierungsstrata als Kovariaten

<sup>f</sup> Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.

<sup>g</sup> Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besserer Gesundheitszustand; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.

<sup>h</sup> ergänzend dargestellte Gesamtpopulation, die dargestellten Daten stammen aus dem Medical Review der FDA

<sup>i</sup> post hoc festgelegte Operationalisierung zu Konjunktivitis mit 5 PTs (Conjunctivitis narrow CMQ: Conjunctivitis, Conjunctivitis allergic, Conjunctivitis bacterial, Conjunctivitis viral, Atopic Keratoconjunctivitis). Die Untersuchung zu Konjunktivitis-Ereignissen beruht auf dem erhöhten Auftreten von Konjunktividen sowie weiterer ausgewählter Augenerkrankungen unter einer Therapie mit Dupilumab.

<sup>j</sup> Berechnung des IQWiG: 95 %-KI asymptotisch, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)

Verwendete Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; CMQ: Customized MedDRA Query; DLQI: Dermatology Life Quality Index; FDA: U. S. Food and Drug Administration; EQ-5D: European Quality of Life

Questionnaire – 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: Systemorganklasse; TCS: topische Glukokortikoide

Ergänzend dargestellte Studienergebnisse der Studie AD-1526:

### Morbidität

Studie Endpunkt- kategorie Endpunkt	Dupilumab + TCS		Placebo + TCS		Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>AD-1652 (Woche 16)<sup>b, c</sup></b>					
<b>Symptomatik</b>					
Juckreiz – Worst Itch Score (Verbesserung um ≥ 4 Punkte) <sup>d</sup>	118	65 (55,1)	59	6 (10,2)	5,51 [2,54; 11,92]; < 0,001
Response (EASI 75)	120	86 (71,7)	59	19 (32,2)	2,19 [1,48; 3,22]; < 0,001
Response (EASI 90)	120	52 (43,3)	59	4 (6,8)	6,34 [2,42; 16,66]; < 0,001
Response (SCORAD 75)	120	29 (24,2)	59	2 (3,4)	7,08 [1,76; 28,59]; 0,006
Response (SCORAD 90)	120	5 (4,2)	59	0 (0)	5,02 [0,28; 90,00]; 0,223

Studie Endpunkt- kategorie Endpunkt	Dupilumab + TCS			Placebo + TCS			Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS
	N <sup>e</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änder- ung zu Woche 52 MW <sup>b</sup> (SE)	N <sup>e</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änder- ung zu Woche 52 MW <sup>b</sup> (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>f</sup>
<b>AD-1652 (Woche 16)<sup>b, c</sup></b>							
<b>Symptomatik</b>							
patienten- berichtete Symptomatik – POEM <sup>g, h</sup>	120	21,3 (5,55)	-13,9 (0,67)	59	21,6 (4,82)	-5,1 (0,93)	-8,8 [-10,98; -6,55]; < 0,001 Hedges' g: -1,25 [-1,56; -0,93]
Schlafstörungen – SCORAD VAS <sup>g</sup>	120	6,8 (2,86)	-4,5 (0,27)	59	6,3 (2,86)	-2,1 (0,37)	-2,3 [-3,18; -1,43]; < 0,001 Hedges' g: -0,83 [-1,14; -0,51]
<b>Gesundheitszustand</b>							
EQ-5D VAS							

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie Endpunkt- kategorie Endpunkt	Dupilumab + TCS		Placebo + TCS		Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>AD-1652 (Woche 16)<sup>b, c</sup></b>					
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
CDLQI (0 oder 1) <sup>j</sup>	120	36 (30,0)	59	2 (3,4)	8,80 [2,20; 35,28]; 0,002

## Nebenwirkungen

Studie Endpunkt- kategorie Endpunkt	Dupilumab + TCS		Placebo + TCS		Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>AD-1652 (Woche 16)<sup>b, c</sup></b>					
<b>Nebenwirkungen</b>					
Augen- erkrankungen (SOC, UEs) <sup>k</sup>	120	7 (5,8)	120 <sup>l</sup>	8 (6,7) <sup>l</sup>	0,88 [0,33; 2,34]; 0,864 <sup>m</sup>
ergänzend: Konjunktivitis oder Blepharitis (Narrow CMQ) <sup>k, n</sup>	120	8 (6,7)	120 <sup>l</sup>	5 (4,2) <sup>l</sup>	1,60 [0,54; 4,75]; 0,529 <sup>m</sup>
<p><sup>a</sup> logistisches Regressionsmodell, adjustiert nach Region und Gewicht zu Baseline</p> <p><sup>b</sup> Die dargestellten Daten stammen – sofern nicht anders angegeben – aus Modul 4 E des Dossiers. Der pharmazeutische Unternehmer stellt in seinem Dossier ausschließlich Ergebnisse des Q4W-Behandlungsschemas mit Dupilumab im Vergleich mit dem Q4W-Behandlungsschema mit Placebo der Patientinnen und Patienten &lt; 60 kg Körpergewicht dar. In die Studie wurden 10 Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 60 kg eingeschlossen; Angaben dazu, wie diese auf die Studienarme verteilt waren, liegen nicht vor.</p> <p><sup>c</sup> Durch den Versand von unverblindeten Packlisten sind 23 Patientinnen und Patienten des Q4W-Behandlungsschemas (&lt; 60 kg Körpergewicht) potenziell entblindet worden. Um einen potenziellen Einfluss auf die Studienergebnisse zu prüfen, führt der pU Sensitivitätsanalysen zu ausgewählten Wirksamkeitseindpunkten mit einem modifizierten Full Analysis Set (mFAS) durch. Es zeigen sich keine relevanten Abweichungen in den Ergebnissen zu den dargestellten Endpunkten der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen der FAS- und mFAS-Analyse. Es werden die FAS-Auswertungen dargestellt.</p> <p><sup>d</sup> Das Responsekriterium ≥ 4 Punkte war prädefiniert und entspricht ≥ 15 % der Skalenspannweite. Damit bildet das Responsekriterium wie in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert, hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung ab.</p> <p><sup>e</sup> Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p><sup>f</sup> ANCOVA-Modell mit Baselinewerten, Behandlungsarm und Randomisierungsstrata als Kovariaten</p> <p><sup>g</sup> Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p><sup>h</sup> Gemäß Studienprotokoll wurde die Fragebogen-Version zum Ausfüllen durch Erziehungsberechtigte verwendet. Allerdings ist die Version des Fragebogens im Studienprotokoll nicht enthalten. Es ist anzunehmen, dass der Fragebogen gemeinsam vom Kind und Erziehungsberechtigten ausgefüllt wurde – wie beispielsweise in vorgesehen, wenn das Kind alt genug ist, die Fragen zu verstehen. Es wird davon ausgegangen, dass dies für die in die Studie eingeschlossenen Kinder ab 6 Jahren zutrifft.</p> <p><sup>i</sup> Endpunkt nicht erhoben</p> <p><sup>j</sup> In der Studie AD-1652 wurde statt des DLQI der CDLQI verwendet. Dieser unterscheidet sich insbesondere darin, dass die Frage zur Sexualität des DLQI durch eine Frage zu Schlaf ersetzt wurde. Im vorliegenden Fall ist dies von untergeordneter Relevanz, da nur Patientinnen und Patienten mit einem CDLQI bzw. DLQI mit 0 oder 1 dargestellt werden.</p> <p><sup>k</sup> Die dargestellten Daten stammen aus dem European Public Assessment Report</p> <p><sup>l</sup> Angaben beziehen sich auf alle Patientinnen und Patienten, die Placebo erhalten haben (Q2W- und Q4W-Behandlungsschema).</p> <p><sup>m</sup> Berechnung des IQWiG: 95 %-KI asymptotisch, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)</p> <p><sup>n</sup> im Rahmen der Studie festgelegte Operationalisierung zu Konjunktivitis mit 5 PTs (Conjunctivitis narrow SMQ: Conjunctivitis, Conjunctivitis allergic, Conjunctivitis bacterial, Conjunctivitis viral, Atopic Keratoconjunctivitis).</p>					

Verwendete Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; CMQ: Customized MedDRA Query; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FAS: Full Analysis Set; FDA: U. S. Food and Drug Administration; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; mFAS: modifiziertes Full Analysis Set; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PT: bevorzugter Begriff; Q4W: 1-mal alle 4 Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: Systemorganklasse; TCS: topische Glukokortikoide; VAS: visuelle Analogskala

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

Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen

ca. 9 700 – 14 100 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 (D-621)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Mai 2021):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/dupixent-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf)

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

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dupilumab	8.863,47 € - 17.795,11 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Hydrocortisonbutyrat <sup>6</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich
Methylprednisolon <sup>7</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich
Tacrolimus	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

#### I. II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. Juli 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 1. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

<sup>6</sup> Hydrocortisonbutyrat wird beispielhaft für die topischen Glukokortikoide der Klasse II dargestellt.

<sup>7</sup> Methylprednisolon wird beispielhaft für die topischen Glukokortikoide der Klasse III dargestellt.

## 6. Anhang

### 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
und für Verbraucherschutz  
[www.bundesanzeiger.de](http://www.bundesanzeiger.de)

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Donnerstag, 22. Juli 2021  
BAnz AT 22.07.2021 B2  
Seite 1 von 6

## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Dupilumab  
(neues Anwendungsgebiet: Atopische Dermatitis, 6 bis 11 Jahre)**

Vom 1. Juli 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Juli 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. Juni 2021 (BAnz AT 08.07.2021 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Dupilumab gemäß dem Beschluss vom 14. Mai 2020 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

**Dupilumab**

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. November 2020):

Dupilumab wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. Juli 2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

- topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3
- Tacrolimus (topisch)

Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

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

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-123) sofern nicht anders indiziert.



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteile für die Symptome Juckreiz und Schlafstörungen, die patientenberichtete Symptomatik und die Verbesserung des EASI Scores um 75 % und 90 % sowie die Verbesserung des SCORAD Scores um 75 %.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil beim Erreichen eines DLQI von 0 oder 1.
Nebenwirkungen	↓	Nachteil bei Augenerkrankungen, der sich jedoch in der ergänzend dargestellten Studie AD-1652 nicht zeigt.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Übertragung der Ergebnisse des Altersstratums ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS auf Kinder:

Morbidität

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dupilumab + TCS		Placebo + TCS		Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert

CHRONOS (Woche 52)<sup>a</sup> – Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre

Symptomatik

Juckreiz – Peak Pruritus NRS (Verbesserung um ≥ 4 Punkte) <sup>b</sup>	50	31 (62,0)	182	59 (32,4)	1,86 [1,37; 2,53]; < 0,001 <sup>c</sup>
Response (EASI 75)	52	35 (67,3)	189	89 (47,1)	1,37 [1,07; 1,76]; 0,014 <sup>c</sup>
Response (EASI 90)	52	26 (50,0)	189	54 (28,6)	1,58 [1,12; 2,24]; 0,010 <sup>c</sup>
Response (SCORAD 75)	52	19 (36,5)	189	33 (17,6)	1,85 [1,16; 2,96]; 0,010 <sup>c</sup>
Response (SCORAD 90)	52	7 (13,5)	189	14 (7,4)	1,56 [0,68; 3,59]; 0,291 <sup>c</sup>

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dupilumab + TCS			Placebo + TCS			Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS
	N <sup>d</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW <sup>e</sup> (SE)	N <sup>d</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW <sup>e</sup> (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>e</sup>

CHRONOS (Woche 52)<sup>a</sup> – Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre

Symptomatik

patientenberichtete Symptomatik – POEM <sup>f</sup>	52	20,5 (5,15)	-12,5 (0,94)	189	20,4 (6,00)	-7,1 (0,52)	-5,5 [-7,54; -3,41]; < 0,001 Hedges' g: -0,85 [-1,16; -0,53]
Schlafstörungen – SCORAD VAS <sup>f</sup>	52	5,4 (3,31)	-4,1 (0,27)	189	4,9 (3,22)	-2,9 (0,14)	-1,2 [-1,75; -0,59]; < 0,001 Hedges' g: -0,65 [-0,97; -0,33]



Table with 8 columns: Studie Endpunktkategorie Endpunkt, Dupilumab + TCS (N, Werte Studienbeginn MW (SD), Änderung zu Woche 52 MW (SE)), Placebo + TCS (N, Werte Studienbeginn MW (SD), Änderung zu Woche 52 MW (SE)), Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS (MD [95 %-KI]; p-Wert). Row: Gesundheitszustand EQ-5D VAS^g

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Table with 6 columns: Studie Endpunktkategorie Endpunkt, Dupilumab + TCS (N, Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)), Placebo + TCS (N, Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)), Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS (RR [95 %-KI]; p-Wert). Row: CHRONOS (Woche 52)^a - Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre DLQI (0 oder 1)

Nebenwirkungen

Table with 6 columns: Studie Endpunktkategorie Endpunkt, Dupilumab + TCS (N, Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)), Placebo + TCS (N, Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)), Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS (RR [95 %-KI]; p-Wert). Row: CHRONOS (Woche 52)^a - Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre Nebenwirkungen Augenerkrankungen (SOC, UEs) ergänzend: Konjunktivitis (Narrow CMQ)^h, i

- a Zum Teil ergeben sich aus den Daten des vorliegenden Dossiers im Vergleich zu A17-63 (Gesamtpopulation) bzw. A20-01 (Stratum ≥ 18 bis < 40 Jahre) numerisch abweichende Werte, die jedoch nicht zu einer qualitativ abweichenden Aussage führen. Es werden die in Modul 4 E des Dossiers berichteten Werte dargestellt.
b Das Responsekriterium ≥ 4 Punkte war prädefiniert und entspricht ≥ 15 % der Skalenspannweite. Damit bildet das Responsekriterium wie in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert, hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung ab.
c logistisches Regressionsmodell, adjustiert nach Randomisierungsstrata
d Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
e ANCOVA-Modell mit Baselinewerten, Behandlungsarm und Randomisierungsstrata als Kovariaten
f Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.
g Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besserer Gesundheitszustand; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.
h ergänzend dargestellte Gesamtpopulation, die dargestellten Daten stammen aus dem Medical Review der FDA
i post hoc festgelegte Operationalisierung zu Konjunktivitis mit 5 PTs (Conjunctivitis narrow CMQ:Conjunctivitis, Conjunctivitis allergic, Conjunctivitis bacterial, Conjunctivitis viral, Atopic Keratoconjunctivitis). Die Untersuchung zu Konjunktivitis-Ereignissen beruht auf dem erhöhten Auftreten von Konjunktividen sowie weiterer ausgewählter Augenerkrankungen unter einer Therapie mit Dupilumab.
j Berechnung des IQWiG: 95 %-KI asymptotisch, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)

Verwendete Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; CMQ: Customized MedDRA Query; DLQI: Dermatology Life Quality Index; FDA: U. S. Food and Drug Administration; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: Systemorganklasse; TCS: topische Glukokortikoide



Ergänzend dargestellte Studienergebnisse der Studie AD-1526:

**Morbidität**

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dupilumab + TCS		Placebo + TCS		Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>

AD-1652 (Woche 16)<sup>b, c</sup>**Symptomatik**

Juckreiz – Worst Itch Score (Verbesserung um $\geq 4$ Punkte) <sup>d</sup>	118	65 (55,1)	59	6 (10,2)	5,51 [2,54; 11,92]; < 0,001
Response (EASI 75)	120	86 (71,7)	59	19 (32,2)	2,19 [1,48; 3,22]; < 0,001
Response (EASI 90)	120	52 (43,3)	59	4 (6,8)	6,34 [2,42; 16,66]; < 0,001
Response (SCORAD 75)	120	29 (24,2)	59	2 (3,4)	7,08 [1,76; 28,59]; 0,006
Response (SCORAD 90)	120	5 (4,2)	59	0 (0)	5,02 [0,28; 90,00]; 0,223

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dupilumab + TCS			Placebo + TCS			Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS
	N <sup>e</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW <sup>b</sup> (SE)	N <sup>e</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW <sup>b</sup> (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>f</sup>

AD-1652 (Woche 16)<sup>b, c</sup>**Symptomatik**

patientenberichtete Symptomatik – POEM <sup>g, h</sup>	120	21,3 (5,55)	-13,9 (0,67)	59	21,6 (4,82)	-5,1 (0,93)	-8,8 [-10,98; -6,55]; < 0,001 Hedges' g: -1,25 [-1,56; -0,93]
Schlafstörungen – SCORAD VAS <sup>g</sup>	120	6,8 (2,86)	-4,5 (0,27)	59	6,3 (2,86)	-2,1 (0,37)	-2,3 [-3,18; -1,43]; < 0,001 Hedges' g: -0,83 [-1,14; -0,51]

**Gesundheitszustand**

EQ-5D VAS					- <sub>i</sub>		
-----------	--	--	--	--	----------------	--	--

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dupilumab + TCS		Placebo + TCS		Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>

AD-1652 (Woche 16)<sup>b, c</sup>**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

CDLQI (0 oder 1) <sup>j</sup>	120	36 (30,0)	59	2 (3,4)	8,80 [2,20; 35,28]; 0,002
-------------------------------	-----	-----------	----	---------	------------------------------



Nebenwirkungen

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dupilumab + TCS		Placebo + TCS		Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
AD-1652 (Woche 16) <sup>b, c</sup>					
Nebenwirkungen					
Augenerkrankungen (SOC, UEs) <sup>k</sup>	120	7 (5,8)	120 <sup>l</sup>	8 (6,7) <sup>l</sup>	0,88 [0,33; 2,34]; 0,864 <sup>m</sup>
ergänzend: Konjunktivitis oder Blepharitis (Narrow CMQ) <sup>k, n</sup>	120	8 (6,7)	120 <sup>l</sup>	5 (4,2) <sup>l</sup>	1,60 [0,54; 4,75]; 0,529 <sup>m</sup>

- a logistisches Regressionsmodell, adjustiert nach Region und Gewicht zu Baseline
- b Die dargestellten Daten stammen – sofern nicht anders angegeben – aus Modul 4 E des Dossiers. Der pharmazeutische Unternehmer stellt in seinem Dossier ausschließlich Ergebnisse des Q4W-Behandlungsschemas mit Dupilumab im Vergleich mit dem Q4W-Behandlungsschema mit Placebo der Patientinnen und Patienten < 60 kg Körpergewicht dar. In die Studie wurden 10 Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 60 kg eingeschlossen; Angaben dazu, wie diese auf die Studienarme verteilt waren, liegen nicht vor.
- c Durch den Versand von unverblindeten Packlisten sind 23 Patientinnen und Patienten des Q4W-Behandlungsschemas (< 60 kg Körpergewicht) potenziell entblindet worden. Um einen potenziellen Einfluss auf die Studienergebnisse zu prüfen, führt der pU Sensitivitätsanalysen zu ausgewählten Wirksamkeitsendpunkten mit einem modifizierten Full Analysis Set (mFAS) durch. Es zeigen sich keine relevanten Abweichungen in den Ergebnissen zu den dargestellten Endpunkten der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen der FAS- und mFAS-Analyse. Es werden die FAS-Auswertungen dargestellt.
- d Das Responsekriterium ≥ 4 Punkte war prädefiniert und entspricht ≥ 15 % der Skalenspannweite. Damit bildet das Responsekriterium, wie in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert, hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung ab.
- e Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- f ANCOVA-Modell mit Baselinewerten, Behandlungsarm und Randomisierungsstrata als Kovariaten
- g Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.
- h Gemäß Studienprotokoll wurde die Fragebogen-Version zum Ausfüllen durch Erziehungsberechtigte verwendet. Allerdings ist die Version des Fragebogens im Studienprotokoll nicht enthalten. Es ist anzunehmen, dass der Fragebogen gemeinsam vom Kind und Erziehungsberechtigten ausgefüllt wurde – wie beispielsweise in vorgesehen, wenn das Kind alt genug ist, die Fragen zu verstehen. Es wird davon ausgegangen, dass dies für die in die Studie eingeschlossenen Kinder ab 6 Jahren zutrifft.
- i Endpunkt nicht erhoben
- j In der Studie AD-1652 wurde statt des DLQI der CDLQI verwendet. Dieser unterscheidet sich insbesondere darin, dass die Frage zur Sexualität des DLQI durch eine Frage zu Schlaf ersetzt wurde. Im vorliegenden Fall ist dies von untergeordneter Relevanz, da nur Patientinnen und Patienten mit einem CDLQI bzw. DLQI mit 0 oder 1 dargestellt werden.
- k Die dargestellten Daten stammen aus dem European Public Assessment Report
- l Angaben beziehen sich auf alle Patientinnen und Patienten, die Placebo erhalten haben (Q2W- und Q4W-Behandlungsschema).
- m Berechnung des IQWiG: 95 %-KI asymptotisch, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)
- n im Rahmen der Studie festgelegte Operationalisierung zu Konjunktivitis mit 5 PTs (Conjunctivitis narrow SMQ: Conjunctivitis, Conjunctivitis allergic, Conjunctivitis bacterial, Conjunctivitis viral, Atopic Keratoconjunctivitis).
- Verwendete Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; CMQ: Customized MedDRA Query; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FAS: Full Analysis Set; FDA: U. S. Food and Drug Administration; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; mFAS: modifiziertes Full Analysis Set; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PT: bevorzugter Begriff; Q4W: 1-mal alle 4 Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: Systemorganklasse; TCS: topische Glukokortikoide; VAS: visuelle Analogskala

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen  
Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen  
ca. 9 700 bis 14 100 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: 4. Mai 2021):  
[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/dupixent-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf)



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

#### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dupilumab	8 863,47 € – 17 795,11 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Hydrocortisonbutyrat <sup>2</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich
Methylprednisolon <sup>3</sup>	Patientenindividuell unterschiedlich
Tacrolimus	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. Juni 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

#### II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. Juli 2021 in Kraft. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 1. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

<sup>2</sup> Hydrocortisonbutyrat wird beispielhaft für die topischen Glukokortikoide der Klasse II dargestellt.

<sup>3</sup> Methylprednisolon wird beispielhaft für die topischen Glukokortikoide der Klasse III dargestellt.

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 16. Dezember 2020 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. April 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://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 Patientengruppen"*

##### **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 Ärztesellschaften 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**



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Atopische Dermatitis, 6 - 11 Jahre)

### Steckbrief

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

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.04.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.04.2021
- **Beschlussfassung:** Anfang Juli 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

#### **Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19**

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-01-01-D-621)

#### **Modul 1**

(pdf 482.24 kB)

#### **Modul 2**

(pdf 365.83 kB)

#### **Modul 3**

(pdf 1.62 MB)

#### **Modul 4**

(pdf 12.39 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### **Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

(pdf 3.68 MB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Atopische Dermatitis, 6 - 11 Jahre) - Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Dupilumab (Dupixent®)

Dupixent wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahre, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dupilumab zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren, 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 3
- Tacrolimus (topisch)

Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Hinweise:

- Systemische Glukokortikoide (OCS) können auch bei Kindern im Rahmen einer kurzfristigen Schubtherapie angezeigt sein. Falls eine OCS-Schubtherapie im Rahmen einer Rescue-Therapie indiziert ist, sollte dies in beiden Armen einer Studie erlaubt sein.
- Insbesondere auf Grund der starken Nebenwirkungen wird der längerfristige Einsatz von systemischen Glukokortikoiden bei Kindern nicht empfohlen, so dass diese nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt werden.
- Ein ausschließlicher Placebovergleich entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
- Bei der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vorausgesetzt, dass bei einer Unverträglichkeit andere, alternative Wirkstoffe zur Anwendung kommen.
- Es sollte dokumentiert werden, auf welche topischen Arzneimittel nicht angesprochen wurde und wie viele verschiedene Arzneimitteltherapien vor der Behandlung mit Dupilumab verwendet wurden. Weiterhin sollte die Basistherapie sowie die Therapie mit topischen Kortikosteroiden und/oder topischen Calcineurinhemmern dokumentiert werden.
- Eine Definition des Nichtansprechens ist im Dossier darzulegen und zu begründen.
- Das Vorliegen einer Unverträglichkeit ist zu dokumentieren.
- Komorbiditäten und weitere Medikamente, die im Rahmen der Behandlung der Symptomatik der atopischen Dermatitis eingesetzt werden, sollten ebenso erfasst werden.
- Eine unveränderte Beibehaltung der unzureichenden (Vor-)Therapie entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Eine Therapieanpassung während der Schübe ist abzugrenzen von einer Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen und wird vorausgesetzt, ist jedoch als alleinige Anpassungsmöglichkeit nicht als patientenindividuell optimiertes Therapieregime im Rahmen des angestrebten Anwendungsgebietes anzusehen. Neben der Behandlung der Schübe sollte ebenso eine Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen im Rahmen der Studie möglich sein.
- Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

Stand der Information: Februar 2020

*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

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/637/>

01.04.2021 - Seite 2 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Atopische Dermatitis, 6 - 11 Jahre) - Die Nutzenbewertung wurde am 01.04.2021 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 609,99 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.04.2021
  - Mündliche Anhörung: 10.05.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.05.2021 **per E-Mail** an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

#### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(doc 155,50 kB)

## 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 Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften 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 **22.04.2021** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Dupilumab - 2021-01-01-D-621*). 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 10.05.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.05.2021 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: Anfang Juli 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

## Beschlüsse

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/637/>

01.04.2021 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Atopische Dermatitis, 6 - 11 Jahre) -

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.12.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.09.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.09.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

**Letzte Änderungen | als RSS-Feed**

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10.05.2021 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Dupilumab (D-621)**

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	22.04.2021
Novartis Pharma GmbH	19.04.2021
LEO Pharma GmbH	21.04.2021
Almirall Hermal GmbH	22.04.2021
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	20.04.2021
Galderma Laboratorium GmbH	22.04.2021
Gesellschaft Pädiatrische Allergologie e.V.	22.04.2021
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer	22.04.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.04.2021
Deutsche Haut- und Allergiehilfe e.V	22.04.2021
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)	22.04.2021
Kindernetzwerk e.V.	22.04.2021

### 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
<b>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</b>						
Buban, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Kurucz, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Wolff, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Zietze, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Novartis Pharma GmbH</b>						
Tomaschett, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Nguyen, Hr.	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
<b>LEO Pharma GmbH</b>						
Link, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Macheleidt, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Almirall Hermal GmbH</b>						
Dykukha, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Sickold, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Henk, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bahr, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Galderma Laboratorium GmbH						
Löllgen-Waldheim, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Gesellschaft Pädiatrische Allergologie e.V.						
Lau, Fr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Kopp, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer						
Niebling, Hr. Prof. Dr.	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja
Rascher, Hr. Prof. Dr.	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)						
Augustin, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Werfel, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Thaci, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
von Kiedrowski, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	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. April 2021
Stellungnahme zu	Dupilumab (Dupixent®) Anwendungsgebiet: Atopische Dermatitis, 6-11 Jahre Vorgangsnummer: 2021-01-01-D-621
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><b>Hintergrund und Inhalte der Stellungnahme</b></p> <p>Am 16.12.2020 hat die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (im Folgenden Sanofi) für den Wirkstoff Dupilumab ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim G-BA eingereicht. Die Nutzenbewertung bezieht sich auf die folgende Indikation:</p> <p>Dupixent wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.</p> <p>Das Verfahren startete am 01.01.2021. Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 01.04.2021 veröffentlicht [1].</p> <p>Die vorliegende Stellungnahme von Sanofi befasst sich im allgemeinen Teil mit der vorliegenden Evidenz und der Ableitung des Zusatznutzens bei Kindern.</p> <p>Im zweiten Teil der vorliegenden Stellungnahme befinden sich Anmerkungen zu spezifischen Aspekten der IQWiG-Bewertung hinsichtlich des Studiendesigns bei Kindern und Erwachsenen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Hintergrund

Die atopische Dermatitis ist eine chronische, nicht ansteckende, entzündliche Hauterkrankung [2]. Meist verläuft sie schubweise mit unterschiedlicher Dauer und Schwere der Schübe, manchmal auch kontinuierlich.

Der hohe Leidensdruck bei Patienten mit atopischer Dermatitis ist vor allem durch den chronischen beziehungsweise chronisch-rezidivierenden Juckreiz und damit assoziierten erheblichen Schlafstörungen geprägt. Zusätzlich können verschiedene Einschränkungen im Sozialleben und auch die Stigmatisierung z. B. aufgrund der sichtbaren Hautläsionen und des häufigen Kratzens in erheblichem Maße zum Leidensdruck beitragen.

Generell ist die atopische Dermatitis geprägt von einer Typ-2-Inflammation. Eine zentrale Rolle bei der Pathogenese der atopischen Dermatitis wird dabei den proinflammatorischen Zytokinen Interleukin (IL)-4 und IL-13 zugeschrieben, die hauptsächlich von TH2-Zellen gebildet werden.

Dupilumab, als rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG4-Antikörper, blockiert die Signalwege von IL-4 und IL-13.

Als erstem Antikörper in dem Indikationsgebiet atopische Dermatitis bei erwachsenen Patienten wurde Dupilumab am 26.09.2017 die Zulassung in Europa erteilt [3] und dessen Vorteil gegenüber bestehenden Therapieoptionen durch den G-BA mit einem **Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen** bestätigt [4]. Auch für die Zulassungserweiterung von Dupilumab bei Jugendlichen wurde ein Zusatznutzen durch den G-BA festgestellt [5]. Mit der Zulassungserweiterung von Dupilumab steht Kindern von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis nun erstmalig eine längerfristige systemische Therapieoption zur Verfügung.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auch in dieser Altersgruppe zeigt sich aus Sicht von Sanofi eine <b>bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung</b> des therapielevanten Nutzens von Dupilumab mit einem <b>beträchtlichen</b> Ausmaß.</p>	
<p><b>Vorliegende Evidenz und Ableitung des Zusatznutzens</b></p> <p><u>Anmerkung:</u> Aus Sicht des IQWiG ist die Studie AD-1652 aufgrund der Behandlungsdauer von 16 Wochen nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab bei Kindern mit atopischer Dermatitis zu treffen. Allerdings ist aus Sicht des IQWiG die vorgelegte Datenkonstellation geeignet, um eine Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen auf die pädiatrische Zielpopulation vorzunehmen.</p> <p><u>Position von Sanofi:</u> Bei der atopischen Dermatitis handelt es sich um eine chronisch-entzündliche Erkrankung, daher fordert der G-BA bei Erwachsenen in der Regel eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen [6, 7]. Dementsprechend konnte in der Erstbewertung zu Dupilumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD ein beträchtlicher Zusatznutzen anhand der 52-wöchigen Studie CHRONOS nachgewiesen werden [6]. Das Studienprogramm für Kinder unterliegt als besonders schutzbedürftige Bevölkerungsgruppe speziellen gesetzlichen Bestimmungen und Rahmenbedingungen für die klinische Prüfung. Gemäß der Verordnung über Kinderarzneimittel (EG) Nr. 1901/2006 [8] wurde durch Genehmigung des pädiatrischen Prüfplans durch den</p>	<p>Bei der Studie AD-1652 liegen Einschränkungen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor:</p> <p>Es war zu Beginn der Studie keine patientenindividuelle Entscheidung vorgesehen, welche Therapie für die Patientinnen und Patienten im Einzelfall zu Studieneintritt optimal gewesen wäre. Weiterhin war eine topische Behandlung mit Tacrolimus als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie während der Behandlung mit der Studienmedikation nicht erlaubt.</p> <p>Darüber hinaus ist eine Behandlungsdauer von 16 Wochen nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab als Langzeitbehandlung bei der chronisch verlaufenden sowie saisonal fluktuierenden atopischen Dermatitis zu machen.</p> <p>Eine Übertragbarkeit der Daten von Erwachsenen auf Kinder ist, wie auch das IQWiG in seiner Nutzenbewertung ausführt, im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis möglich, da Pathogenese und Krankheitsbild bei Kindern und Erwachsenen hinreichend ähnlich sind, in der Studie CHRONOS keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter beobachtet wurde und sich in der Studie AD-1652 konsistente und große Effekte über die verschiedenen in beiden Studien erhobenen Endpunkte hinweg zeigten.</p> <p>Hinsichtlich der Krankheitsschwere unterscheidet sich das zugelassene Anwendungsgebiet von Dupilumab zwischen Erwachsenen (mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis) und Kindern von 6 bis 11 Jahren (schwere atopische Dermatitis). In der vorliegenden Situation</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Pädiatrieausschuss der Europäischen Arzneimittel-Agentur eine 16-wöchige RCT (AD-1652) in Verbindung mit einer einarmigen Verlängerungsstudie (AD-1434) für die klinische Prüfung bei Kindern von 6 bis 11 Jahren festgelegt und als ausreichend und adäquat erachtet [9]. Die Eignung des Studienprogramms für die pädiatrische Zielpopulation wird ebenfalls im EPAR bestätigt [10].</p> <p>Im Einklang mit der Verordnung über Kinderarzneimittel (EG) Nr. 1901/2006 [8] sollen laut der zentralen Ethikkommission bei der Bundesärztekammer Studien an Kindern nur durchgeführt werden, „wenn ihre Fragestellung durch vergleichbare Studien bei Erwachsenen nicht oder nur unzureichend beantwortet werden kann“ [11]. Eine vergleichbare Aussage findet sich auch in dem Informationsblatt „Klinische Prüfungen: Sichere Arzneimittel für Kinder und Jugendliche“ vom BMG, BfArM und PEI [12]. Im Fall von Dupilumab liegt ein umfangreiches Studienprogramm mit Langzeitdaten aus RCTs bei Erwachsenen (z. B. CHRONOS) und aus einer einarmigen Verlängerungsstudie bei Jugendlichen (AD-1434) vor.</p> <p>Auf Grundlage dieser schon bestehenden Evidenz wurde für Kinder (AD-1652) wie bei Jugendlichen (AD-1526) eine 16-wöchige RCT in Verbindung mit einer einarmigen Verlängerungsstudie durchgeführt.</p> <p>Um im vorliegenden Dossier die für chronische Erkrankungen geltende formale Mindestanforderung einer Ergebnisdarstellung über 24 Wochen zu erfüllen, wurden im Rahmen eines Evidenztransfers die Langzeitdaten der Erwachsenen (CHRONOS) für die frühe Nutzenbewertung bei Kindern herangezogen. Dazu wurden die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten zu Woche 52 auf die pädiatrische Zielpopulation übertragen. Zusätzlich sieht Sanofi die 16-wöchige RCT AD-1652 in Verbindung mit der einarmigen Verlängerungsstudie AD-</p>	<p>wird für die Bewertung das Altersstratum <math>\geq 18</math> bis <math>&lt; 40</math> Jahre der Studie CHRONOS berücksichtigt, das sowohl Patientinnen und Patienten mit schwerer als auch mittelschwerer atopischer Dermatitis umfasst. Entsprechend der Einteilung der Schweregrade nach Eczema Area and Severity Index (EASI) bzw. Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) lag in der Gesamtpopulation sowie dem relevanten Altersstratum der Studie CHRONOS nach eigenen Berechnungen basierend auf Mittelwerten und Standardabweichungen unter Annahme einer Normalverteilung überwiegend (<math>&gt; 80\%</math>) eine schwere Krankheitsausprägung vor. Da sich in der Studie CHRONOS keine bedeutsamen Effektmodifikationen durch die Krankheits schwere zeigen, ist die Übertragung der Ergebnisse des Altersstratums <math>\geq 18</math> bis <math>&lt; 40</math> Jahre mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis der Studie CHRONOS auf die Zielpopulation der Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis nicht infrage gestellt.</p> <p>Auf Basis dieser Argumente ist es aus Sicht des G-BA in der vorliegenden Bewertung gerechtfertigt, die Ergebnisse des Altersstratums der <math>\geq 18</math>- bis <math>&lt; 40</math>-jährigen der CHRONOS Studie für Kinder von 6 bis 11 Jahren heranzuziehen.</p> <p>Aufgrund der Limitationen der verfügbaren Evidenz sowie des Evidenztransfers lässt sich hinsichtlich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1434 von mehr als 52 Wochen als relevante Evidenz bei Kindern von 6 bis 11 Jahren mit atopischer Dermatitis an, die den Evidenztransfer stützt.</p> <p>Analog zu der Dossierbewertung von Dupilumab bei Jugendlichen kann aus Sicht des IQWiG auch bei Kindern eine Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen aus der Studie CHRONOS auf die pädiatrische Zielpopulation erfolgen, da folgende Charakteristika des Anwendungsgebiets und der vorliegenden Studien die Übertragbarkeit stützen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pathogenese und Krankheitsbild sind im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren und Erwachsenen hinreichend ähnlich.</li><li>• In der Studie CHRONOS wird keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter sowie die Krankheitsschwere beobachtet.</li><li>• Innerhalb und im Vergleich mit der Studie CHRONOS zeigen sich insgesamt in der Studie AD-1652 zu Woche 16 über die verschiedenen Endpunkte hinweg konsistente und große Effekte.</li></ul> <p>Trotz der fehlenden Effektmodifikation durch das Alter (gezeigt an dem Subgruppenmerkmal Alter [<math>\geq 18</math> bis <math>&lt; 40</math> Jahre, <math>\geq 40</math> bis <math>&lt; 65</math> Jahre, <math>\geq 65</math> Jahre]) hat das IQWiG für die Bewertung der Studie CHRONOS das Altersstratum <math>\geq 18</math> bis <math>&lt; 40</math> Jahre für die Ergebnisübertragung herangezogen. Aus Sicht von Sanofi stellt allerdings die Gesamtpopulation die bestmögliche Evidenz aus der vorhandenen Datenkonstellation dar. Aufgrund der fehlenden Effektmodifikation durch das Alter ist keine altersspezifische Eingrenzung der Analysepopulation notwendig.</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus Sicht des IQWiG führen die Einschränkungen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Erwachsenenstudie CHRONOS in der Dossierbewertung A17-63 zu einer Einstufung des Zusatznutzens bei Erwachsenen als nicht quantifizierbar. Diese Einstufung wendet das IQWiG auch für das in dieser Nutzenbewertung herangezogene Altersstratum (<math>\geq 18</math> bis <math>&lt; 40</math> Jahre) an. Der G-BA hat Dupilumab im Anwendungsgebiet atopische Dermatitis bei Erwachsenen auf Grundlage der CHRONOS-Daten einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen attestiert [4]. Gestützt durch die großen Effekte in der Studie AD-1652 und des vergleichbaren Studiendesigns zu der Erwachsenenstudie CHRONOS sieht Sanofi in Analogie dazu auf Basis der Übertragung der Ergebnisse für die pädiatrische Zielpopulation ebenfalls einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Aufgrund der besonderen Rahmenbedingungen bei Studien mit pädiatrischen Patienten und dem umfangreichen Datenset der Erwachsenen erachtet Sanofi die vorliegende, übertragbare Evidenz aus der CHRONOS-Studie der Erwachsenen in Verbindung mit der 16-wöchigen RCT (AD-1652) und der Verlängerungsstudie (AD-1434) als geeignet, um einen beträchtlichen Zusatznutzen für Dupilumab bei Kindern von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis abzuleiten.</p>	

## 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)
	<p>Sanofi nimmt zu spezifischen Aspekten der folgenden Themenbereiche Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Datenschnitt und Analyseart der Erwachsenenstudie CHRONOS</li> <li>• Beurteilung des Verzerrungspotenzials und Aussagekraft der Ergebnisse</li> <li>• Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</li> <li>• Eingeschlossene Endpunkte</li> <li>• Endpunktkategorie Schlafstörungen</li> </ul> <p><i>Sofern nicht anderweitig angegeben, beziehen sich Seitenzahlen im Folgenden auf den Nutzenbewertungsbericht des IQWiG vom 01.04.2021 [1].</i></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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.20, S.22f, S.27, S.60	<p><b>Datenschnitt und Analyseart der Erwachsenenstudie CHRONOS</b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG führt an, dass der Datenschnitt der Analysen der Studie CHRONOS nicht explizit angegeben ist und dass sich im Vergleich zu A17-63 (atopische Dermatitis bei Erwachsenen [13]) bzw. A20-01 (atopische Dermatitis bei Jugendlichen [Addendum] [14]) für die Gesamtpopulation bzw. das Altersstratum 18 bis 40 Jahre numerisch abweichende Werte ergeben, die jedoch nicht zu einer qualitativ abweichenden Aussage führen.</p> <p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>Die im Dossier dargestellten Analysen der Erwachsenenstudie CHRONOS basieren auf dem finalen Datenschnitt vom 16.12.2016. Für binäre Endpunkte wurde die präspezifizierte Sensitivitätsanalyse „All Observed Values Regardless Rescue Treatment“ mit dem Imputationsverfahren Last Observation Carried Forward kombiniert und – sofern nicht anders gekennzeichnet – auch Patienten ohne Post-Baseline-Wert in die Analyse miteinbezogen. Für stetige Endpunkte wurde die präspezifizierte Sensitivitätsanalyse „All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use [ANCOVA]“ in Kombination mit multipler Imputation verwendet. Numerisch abweichende Werte,</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die im Vergleich zu den Analysen aus den Dossierbewertungen A17-63 (Gesamtpopulation) bzw. A20-01 (Stratum <math>\geq 18</math> bis <math>&lt; 40</math> Jahre) auftreten, sind auf unterschiedliche Analysearten zurückzuführen. Wie das IQWiG in der Nutzenbewertung A20-123 bestätigte, sind diese Abweichungen geringfügig und führen zu keiner qualitativ abweichenden Aussage.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die dargestellten Analysen basieren auf dem finalen Datenschnitt vom 16.12.2016. Etwaige Abweichungen zu den Dossierbewertungen A17-63 bzw. A20-01 lassen sich durch unterschiedliche Analysearten erklären und führen zu keiner qualitativ abweichenden Aussage.</p>	
S.20, S.24	<p><b>Beurteilung des Verzerrungspotenzials und Aussagekraft der Ergebnisse</b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG verweist für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf die Dossierbewertungen A17-63 (atopische Dermatitis bei Erwachsenen) [13] und A20-01 (atopische Dermatitis bei Jugendlichen [Addendum]) [14].</p>	Aufgrund der Limitationen der verfügbaren Evidenz sowie des Evidenztransfers lässt sich hinsichtlich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten.

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus Sicht des IQWiG wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte für die Patientinnen und Patienten des Altersstratums <math>\geq 18</math> bis <math>&lt; 40</math> Jahre als hoch angesehen.</p> <p>Weiterhin führt das IQWiG aus, dass auf Basis der verfügbaren Daten für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte ausgesprochen werden können.</p> <p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>Die vorliegenden Daten der Erwachsenenstudie CHRONOS stammen aus einer randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studie der Evidenzstufe Ib. Innerhalb der Studie wurden validierte Endpunkte herangezogen, auf deren Basis der G-BA bei Erwachsenen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet hat [4].</p> <p>Auch die Kinderstudie AD-1652 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie der Evidenzstufe Ib, in der validierte Endpunkte herangezogen wurden. Hierbei wurden durchgängig große Effekte gezeigt. In der vorliegenden Datenkonstellation führt ein Evidenztransfer von den Erwachsenen daher zu keiner Herabstufung der Aussagekraft.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Weiterhin ist entgegen der Darstellung in A20-01 (Dupilumab [atopische Dermatitis bei Jugendlichen] [14]) das Verzerrungspotenzial der Endpunkte Schlafstörungen und Augenerkrankungen der Erwachsenenstudie CHRONOS bewertbar und als niedrig anzusehen, da mit der Stellungnahme der Anteil ersetzter Werte aus der Erhebung des SCORAD und Angaben zu Studienabbrüchen eingereicht wurden. Bei der 52-wöchigen Studiendauer wurden endpunktübergreifend hohe Rücklaufquoten bei geringen Gruppenunterschieden erzielt und fehlende Werte adäquat mittels der präspezifizierten Methoden Last Observation Carried Forward bei binären Endpunkten und multipler Imputation bei stetigen Endpunkten ersetzt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Aussagekraft der Ergebnisse sollte anhand der vorliegenden Datenkonstellation bei Kindern und Erwachsenen bewertet werden. Auf Basis der verfügbaren Daten kann ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ausgesprochen werden.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.14, S.16	<p><b>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>In seiner Nutzenbewertung zu Dupilumab führt das IQWiG sowohl für die Kinderstudie AD-1652 als auch für die Erwachsenenstudie CHRONOS Einschränkungen hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie an.</p> <p>Diese Einschränkungen umfassen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die fehlende Option eines proaktiven Therapieansatzes,</li> <li>• eine eingeschränkt patientenindividuell optimierte Therapie zu Studienbeginn,</li> <li>• die fehlende Option der Behandlung mit Tacrolimus (nur AD-1652),</li> <li>• den Abbruch der Studienmedikation bei Einsatz von Rescue-Therapie zu Studienbeginn (nur CHRONOS).</li> </ul> <p>Das IQWiG verweist hierbei für die Erwachsenenstudie CHRONOS auf die Dossierbewertung A17-63 [13].</p>	<p>In der Studie AD-1652 wird die korrekte und somit vom Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation untersucht, jedoch liegen Einschränkungen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor und die Behandlungsdauer von 16 Wochen ist nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab als Langzeitbehandlung bei der chronisch verlaufenden sowie saisonal fluktuierenden atopischen Dermatitis zu machen.</p> <p>Die europäische Zulassungsbehörde stützt ihre Zulassungserweiterung für Kinder von 6 bis 11 Jahren hauptsächlich auf die Studie AD-1652. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a ist dies aus Sicht des G-BA nicht ausreichend, da die Behandlungsdauer der Studie AD-1652 von 16 Wochen zu kurz ist, um langfristige Effekte von Dupilumab auf den chronisch-entzündlichen Verlauf der atopischen Dermatitis zu beurteilen. Aufgrund der Vergleichbarkeit der Pathogenese und des Krankheitsbilds der atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren ist es aus Sicht des G-BA in der vorliegenden Bewertung gerechtfertigt, die Ergebnisse des Altersstratums der ≥ 18- bis &lt; 40-jährigen der CHRONOS Studie auf Kinder von 6 bis 11 Jahren zu übertragen. Die Ergebnisse des Evidenztransfers werden dennoch durch die konsistenten und großen Effekte im Dupilumab-Arm der Studie AD-1652 gestützt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>Sanofi sieht die zweckmäßige Vergleichstherapie („patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit von der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie“) in den Studien AD-1652 und CHRONOS als hinreichend umgesetzt an.</p> <p>Dies bestätigen für die Erwachsenenstudie CHRONOS auch die Tragenden Gründe des Beschlusses des Erwachsenenverfahrens, in denen der G-BA für die Studie CHRONOS eine weitestgehend adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie feststellt [6].</p> <p>Folgend wird daher nur auf die einzelnen Kritikpunkte zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Kinderstudie AD-1652 eingegangen.</p> <p><i>Fehlende Option eines proaktiven Therapieansatzes</i></p> <p>Bzgl. der fehlenden Option eines proaktiven Therapieansatzes kritisiert das IQWiG insbesondere, dass aus den Studienunterlagen nicht hervorgeht, inwieweit für einen Teil der Patienten der proaktive Therapieansatz die patientenindividuell optimierte Therapiestrategie dargestellt hätte.</p>	<p>Zur Studie CHRONOS:</p> <p>Die als Begleittherapie eingesetzten topischen Glukokortikoide in der Studie CHRONOS wurden 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>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</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Betrachtet man analog zur Dossierbewertung A17-63 den Anteil der Patienten mit einem Investigator's Global Assessment (IGA) 0/1 als die Patientenpopulation, für die ein proaktiver Therapieansatz potenziell in Frage käme, so erreichen bis zu Woche 16 nur 12,2 % der Patienten dieses Kriterium [10, 13]. Nach IQWiG Methodenpapier ist hiermit das Einschlusskriterium bezüglich der Vergleichsintervention hinreichend erfüllt [15].</p> <p>Auch generell ist die zweckmäßige Vergleichstherapie hinsichtlich der proaktiven Therapie aus den folgenden Gründen adäquat umgesetzt. Eine zulassungskonforme Anwendung der topischen Glukokortikosteroide (TCS) sieht vor, dass die Behandlung schrittweise abgesetzt werden soll, sobald die Erkrankung unter Kontrolle ist [16, 17]. Das Weiterführen einer TCS-Therapie nach Abklingen von Läsionen, und somit ein wie vom IQWiG in der Dossierbewertung A17-63 [13] skizzierter proaktiver Therapieansatz, stellt eine nicht-zulassungskonforme Anwendung von TCS dar. Gemäß der entsprechenden Fachinformationen ist das Durchführen einer Erhaltungstherapie oder auch das Weiterführen der Therapie nach Abklingen der Symptome nicht vorgesehen [16, 17]. Entsprechende Schemata zur Durchführung von Erhaltungstherapien existieren in den Fachinformationen nicht. Der Einsatz von TCS im Zuge eines proaktiven Therapieansatzes mag daher vielleicht perspektivisch eine Option für eine</p>	<p>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: 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Schubprävention sein, kann aber nach Ansicht von Sanofi bis zum Vorliegen entsprechender Zulassungen nicht Bestandteil einer zweckmäßigen Vergleichstherapie im Zuge der Nutzenbewertung sein.</p> <p>Weiterhin ist eine proaktive Therapie nur bei kleinflächigen Läsionen, die wiederholt an gleicher Stelle wiederkehren, vorgesehen. Für eine Patientenpopulation mit einer durchschnittlichen von atopischer Dermatitis betroffenen Körperoberfläche von ca. 61 % (Vergleichsarm AD-1652) ist eine proaktive Therapie mit topischen Wirkstoffen nicht immer sinnvoll und auch im Sinne der Leitlinien nicht empfohlen. Im Stellungnahmeverfahren und in der mündlichen Anhörung zu Dupilumab bei Erwachsenen mit atopischer Dermatitis wurde von den Klinikern auf die Einschränkungen einer solchen Erhaltungstherapie im Versorgungsalltag der Patienten hingewiesen [18].</p> <p><i>Eingeschränkt patientenindividuell optimierte Therapie zu Studienbeginn</i></p> <p>Das IQWiG kritisiert, dass in der Kinderstudie AD-1652 keine patientenindividuelle Entscheidung vorgesehen war, welche Therapie für die Patienten im Einzelfall zu Studieneintritt optimal gewesen wäre. Allerdings stellt die Behandlung mittels TCS die First-Line-Therapie 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>atopischen Dermatitis dar [2]. Zudem konnte innerhalb der 16-wöchigen Studiendauer für den größten Zeitraum der Studie eine patientenindividuell optimierte Therapie für alle Patienten sichergestellt werden. Die Patienten mussten gemäß Einschlusskriterium einen IGA = 4 aufweisen. Die Bedingungen für eine Rescue-Therapie waren laut Studienprotokoll IGA = 4 oder intolerable Symptome. Somit war die patientenindividuell optimierte Therapie durch die individuelle Anpassung der Begleit- und Rescue-Therapie im Studienprotokoll bereits ab Studienbeginn und im weiteren Studienverlauf gewährleistet.</p> <p><i>Fehlende Option der Behandlung mit Tacrolimus</i></p> <p>Das IQWiG kritisiert, dass eine topische Behandlung mit Tacrolimus während der Behandlung mit der Studienmedikation nicht erlaubt war. Für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren ist einzig Tacrolimus 0,03 % zur Behandlung schwerer atopischer Dermatitis zugelassen. Tacrolimus wird hierbei nur als Second-Line-Arzneimittel für die Behandlung der atopischen Dermatitis eingesetzt. Zum Zeitpunkt der Studieninitiierung bestanden weiterhin größere Unsicherheiten hinsichtlich des karzinogenen Potentials von Tacrolimus. So hat die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA für TCI (Pimecrolimus und Tacrolimus) Black-Box-Warnings bezüglich des karzinogenen Potentials ausgesprochen [2, 19-21]. Die Anwendung von Tacrolimus 0,03 % wurde daher in der Studie AD-1652</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eingeschränkt. Dies hat keinen Einfluss auf die untersuchten Endpunkte, da die im Anwendungsgebiet zugelassenen mittelstark bis stark wirksamen TCS eine etwas bessere Wirksamkeit und ein besseres Sicherheitsprofil gegenüber Tacrolimus 0,03 % aufweisen [22].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Wie auch in den Tragenden Gründen im Erwachsenenverfahren festgestellt, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Erwachsenenstudie CHRONOS weitestgehend adäquat umgesetzt.</p> <p>Die Kinderstudie AD-1652 besitzt mit der TCS-Begleittherapie und der zusätzlichen Möglichkeit einer Rescue-Therapie eine mit der Erwachsenenstudie CHRONOS vergleichbare Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Analog zur Erwachsenenstudie ist daher auch in der Kinderstudie AD-1652 die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat umgesetzt.</p>	
S.19	<p><b>Eingeschlossene Endpunkte</b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG zieht in seinen Dossierbewertungen zur atopischen Dermatitis (A17-63, A19-75 und A20-123) die Endpunkte EASI 75 und EASI 90 sowie die Endpunkte SCORAD 75 und SCORAD 90 nicht</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.</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>zur Nutzenbewertung heran [1, 13, 23]. Das Institut begründet dies in der Bewertung A17-63 damit, dass in beiden Instrumenten die Symptome aus verschiedenen Körperregionen in einen Gesamtscore zusammengeführt werden. Dadurch sei keine Aussage darüber möglich, ob bei einer Reduktion des Gesamtscores die Symptome bei bestimmten Körperregionen, deren Betroffenheit als besonders beeinträchtigend empfunden wird, weiterhin vorhanden sind. Daher sei die Betrachtung des EASI 100 bzw. SCORAD 100 notwendig, durch den eine vollständige Remission der Erkrankung abgebildet ist.</p> <p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>Im deutschen Versorgungskontext stellt der EASI ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von Relevanz.</p> <p>Das Ausmaß der betroffenen Körperoberfläche und die Intensität der Hautveränderungen sind deutlich sichtbare Zeichen der Erkrankung und können die Patienten erheblich beeinträchtigen. Sowohl der EASI 90 mit einer 90%igen als auch der EASI 75 mit einer 75%igen Verbesserung gegenüber dem Baseline-Wert stellen daher einen erheblichen Behandlungserfolg für die Patienten dar.</p>	<p>Der SCORAD stellt ein weiteres etabliertes Instrument zur Beurteilung des Schweregrads der atopischen Dermatitis dar.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In einer Publikation von Blauvelt <i>et al.</i> zeigt sich, dass die in den Studien zu Dupilumab bei Erwachsenen durch die Behandlung mit Dupilumab erreichte Verbesserung der im EASI erfassten Symptome gleichmäßig über alle Körperregionen stattfindet [24]. Von einem - wie vom IQWiG angemerkten - möglicherweise ausbleibenden Behandlungserfolg in Körperregionen, deren Betroffenheit als besonders belastend empfunden wird, kann demnach nicht ausgegangen werden. Allgemein ist davon auszugehen, dass die Körperregionen, deren Betroffenheit durch Symptome für Patienten als besonders belastend empfunden werden, patientenindividuell unterschiedlich sind.</p> <p>Der SCORAD ist ebenfalls ein etabliertes und validiertes Instrument zur Erfassung des objektiven und subjektiven Schweregrads der atopischen Dermatitis.</p> <p>Alle Komponenten des SCORAD, das Ausmaß der betroffenen Körperoberfläche, die Intensität der Hautveränderungen sowie die patientenberichteten Parameter Schlafstörungen und Juckreiz, sind Ausprägungen der Krankheit, die von den Patienten wahrgenommen werden und sie erheblich beeinträchtigen können. Sowohl der SCORAD 75 mit einer 75%igen, als auch der SCORAD 90 mit einer 90%igen Verbesserung gegenüber dem Baseline-Wert stellen einen erheblichen Behandlungserfolg für die Patienten dar.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In den Tragenden Gründen zu den Beschlüssen des G-BA zu Dupilumab in der Indikation atopische Dermatitis bei Erwachsenen und bei Jugendlichen stuft der G-BA die 75- bzw. 90%ige Verbesserung des EASI und des SCORAD als patientenrelevant ein [6, 7]. In Analogie dazu betrachtet Sanofi ein EASI 75-, EASI 90-, SCORAD 75- und SCORAD 90-Ansprechen auch bei Kindern von 6 bis 11 Jahren als patientenrelevant. Dies wurde ebenfalls im Beratungsgespräch zur Anwendungsgebietserweiterung von Dupilumab bei Kindern von 6 bis 11 Jahren bestätigt [25].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die 75%ige und 90%ige Verbesserung des EASI und des SCORAD 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, patientenrelevante und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar.</p>	
S.25	<p><b>Endpunktkategorie Schlafstörungen</b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Analog zur Dossierbewertung A17-63 [13] und A19-75 [23] ordnet das IQWiG abweichend von der Einschätzung von Sanofi den</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</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Symptomendpunkt Schlafstörungen der Endpunktkategorie „nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen“ zu.</p> <p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>Schlafstörungen wurden vom G-BA in den Tragenden Gründen zu den Beschlüssen des G-BA zu Dupilumab in der Indikation atopische Dermatitis bei Erwachsenen und bei Jugendlichen sowie im Beratungsgespräch zur Anwendungsgebietserweiterung von Dupilumab bei Kindern von 6 bis 11 Jahren als patientenrelevanter krankheitsbedingter Endpunkt genannt [6, 7, 25]. Sie stellen ein häufiges Symptom bei atopischer Dermatitis dar [26, 27]. Rund 60 % der Patienten einer deutschen Querschnittsstudie bei Erwachsenen mit atopischer Dermatitis werteten die Verbesserung der Schlafqualität als eines der fünf wichtigsten Behandlungsziele [28]. Auch bei Kindern werden Schlafstörungen nach dem Juckreiz als zweitgrößter negativer Einflussfaktor auf die Lebensqualität beschrieben [29].</p> <p>Neben dem direkten Einfluss der Schlafstörungen auf die Lebensqualität der Kinder und der Assoziation mit weiteren Erkrankungen, leiden unter den Schlafstörungen des Kindes auch der Schlaf und die Lebensqualität der Eltern [30, 31].</p> <p>Für Kinder im Schulalter sind die Folgen der Schlafstörungen sehr divers und zeigen sich z. B. in Verhaltensproblemen,</p>	<p>Effekt zugunsten von Dupilumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS. Dabei handelt es sich um einen klinisch relevanten Effekt.</p> <p>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.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beeinträchtigten neurokognitiven Funktionen und Stimmungsschwankungen [32, 33]. Untersuchungen zu Komorbiditäten der atopischen Dermatitis konnten darstellen, dass atopische Dermatitis nur dann mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung und Kleinwuchs assoziiert ist, wenn sie von Schlafproblemen begleitet wird [34, 35]<a href="https://doi.org/10.1136/jech.2009.093534">https://doi.org/10.1136/jech.2009.093534</a>. Schlafstörungen können hierbei der entscheidende Faktor sein, da sie einerseits zu schlechter Konzentration und Verhaltensstörungen führen können und Schlaf andererseits eine essenzielle Funktion für das Wachstum und die Entwicklung des Kindes darstellt [34, 35]<a href="https://doi.org/10.1136/jech.2009.093534">https://doi.org/10.1136/jech.2009.093534</a>.</p> <p>In der Kinderstudie AD-1652 berichten zu Baseline 80 % der Kinder von Schlafstörungen an mindestens 5 Tagen der letzten Woche (POEM Schlafstörungen, siehe Anhang Tabelle 1). Dies entspricht einer schweren bis sehr schweren Symptomatik. Der POEM erfasst die Häufigkeit des Auftretens sieben verschiedener Symptome der atopischen Dermatitis (Juckreiz, Schlafstörungen, Blutungen der Haut, nässende Haut, rissige Haut, schuppige Haut, trockene/raue Haut) innerhalb der vorhergehenden Woche, die auf einer 5-Punkt-Skala von 0 bis 4 Punkten bewertet (0 Tage [0], 1–2 Tage [1], 3–4 Tage [2], 5–6 Tage [3], jeder Tag [4]) und verrechnet werden [36]. Eine Punktzahl von mindestens 17 beschreibt eine schwere atopische Dermatitis, ab 25 Punkten wird eine sehr</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schwere atopische Dermatitis beschrieben [37]. Da die sieben verschiedenen Symptome im POEM gleichgewichtet werden, sind Schlafstörungen an mindestens 5 Tagen der letzten Woche einer schweren bis sehr schweren Symptomatik zuzuordnen.</p> <p>Auf der SCORAD VAS Schlafstörungen äußert sich diese schwere Symptomatik in der Kinderstudie AD-1652 in einem Mittelwert zu Baseline von 6,8 (Dupilumab) und 6,3 (Vergleichsarm). Nach 16-wöchiger Behandlung mit Dupilumab wird diese Symptomatik im Mittel um -4,5 Punkte auf der VAS verbessert, während sich die Symptomatik im Vergleichsarm im Mittel nur um -2,1 Punkte reduziert. Dies ist ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zugunsten der Therapie mit Dupilumab (Hedges' g [95 %-Konfidenzintervall]: -0,825 [-1,140; -0,510]). Dupilumab führt daher zu einer bisher nicht erreichten, deutlichen Verbesserung eines schwerwiegenden Symptoms.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Aus Sicht von Sanofi muss im Hinblick auf die zahlreichen schwerwiegenden Auswirkungen der Schlafstörungen auf die physische und psychische Entwicklung des Kindes 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>Symptomendpunkt Schlafstörungen als schwerwiegend kategorisiert werden.</p> <p>Die statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Schlafstörungen stellt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dupilumab (atopische Dermatitis, 6 bis 11 Jahre), IQWiG-Berichte-Nr. 1088. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4355/2021-01-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Dupilumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4355/2021-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab.pdf).
2. 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.
3. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 14.04.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): 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 – Dupilumab [Zugriff: 14.04.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_D-328\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_BAnz.pdf).
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): 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) [Zugriff: 14.04.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4172/2020-02-20\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_nAWG\\_D-483\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4172/2020-02-20_AM-RL-XII_Dupilumab_nAWG_D-483_BAnz.pdf).
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (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 - Dupilumab. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_D-328\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_TrG.pdf).
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): 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 - Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre). [Zugriff: 14.04.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6363/2020-02-20\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_nAWG\\_D-483\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6363/2020-02-20_AM-RL-XII_Dupilumab_nAWG_D-483_TrG.pdf).
8. Europäische Kommission (2006): Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: [eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:378:0001:0019:de:PDF](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:378:0001:0019:de:PDF).
9. European Medicines Agency (EMA) (2019): P/0374/2019: EMA decision of 22 November 2019 on the acceptance of a modification of an agreed paediatric investigation plan for dupilumab (Dupixent). [Zugriff: 14.04.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0374/2019-ema-decision-22-november-2019-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0374/2019-ema-decision-22-november-2019-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan_en-0.pdf).
10. European Medicines Agency (EMA) (2020): Dupixent: EPAR - Assessment Report - Variation. [Zugriff: 14.04.2021]. URL:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0027-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0027-epar-assessment-report-variation_en.pdf).

11. Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer (2004): Stellungnahme der Zentralen Kommission zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin und ihren Grenzgebieten (Zentrale Ethikkommission) bei der Bundesärztekammer zur Forschung mit Minderjährigen. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: [https://www.aerzteblatt.de/archiv/42111/Stellungnahme-der-Zentralen-Kommission-zur-Wahrung-ethischer-Grundsätze-in-der-Medizin-und-ihren-Grenzgebieten-\(Zentrale-Ethikkommission\)-bei-der-Bundesaerztekammer-zur-Forschung-mit-Minderjaehrigen](https://www.aerzteblatt.de/archiv/42111/Stellungnahme-der-Zentralen-Kommission-zur-Wahrung-ethischer-Grundsätze-in-der-Medizin-und-ihren-Grenzgebieten-(Zentrale-Ethikkommission)-bei-der-Bundesaerztekammer-zur-Forschung-mit-Minderjaehrigen).
12. Bundesministerium für Gesundheit (2017): Klinische Prüfungen: Sichere Arzneimittel für Kinder und Jugendliche. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/kam/kam-sichereAM>.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dupilumab, IQWiG-Berichte-Nr. 601. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2206/2017-12-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Dupilumab-D-328.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2206/2017-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab-D-328.pdf).
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): Dupilumab (atopische Dermatitis bei Jugendlichen) - Addendum zum Auftrag A19-75, IQWiG-Berichte-Nr. 874. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3411/2020-02-20\\_Addendum-IQWiG\\_Dupilumab\\_nAWG\\_D-483.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3411/2020-02-20_Addendum-IQWiG_Dupilumab_nAWG_D-483.pdf).
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): Allgemeine Methoden Version 6.0 vom 05.11.2020. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf?rev=180500](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf?rev=180500).
16. GALENpharma GmbH (1993): TriamGalen 0,1 % Salbe; Fachinformation. Stand: November 2018 [Zugriff: 14.04.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
17. GALENpharma GmbH (2012): MomeGalen 1 mg/g Salbe; Fachinformation. Stand: April 2018 [Zugriff: 14.04.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): 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. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5572/2018-05-17\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_D-328\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5572/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_ZD.pdf).
19. LEO Pharma A/S (2002): Protopic 0,03 % Salbe; Fachinformation. Stand: Juni 2018 [Zugriff: 20.07.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Silverberg JI, Nelson DB, Yosipovitch G (2016): Addressing treatment challenges in atopic dermatitis with novel topical therapies. The Journal of dermatological treatment; 27(6):568-76.
21. Food and Drug Administration (FDA) (2006): FDA Approves Updated Labeling with Boxed Warning and Medication Guide for Two Eczema Drugs, Elidel and Protopic | FDA. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/fda-approves-updated-labeling-boxed-warning-and-medication-guide-two-eczema-drugs-elidel-and>.
22. Cury Martins J, Martins C, Aoki V, Gois AFT, Ishii HA, da Silva EMK (2015): Topical tacrolimus for atopic dermatitis. Cochrane Database Syst Rev; 2015(7):CD009864-CD.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dupilumab (atopische Dermatitis bei Jugendlichen), IQWiG-Berichte-Nr. 847. [Zugriff: 14.04.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3411/2019-02-20\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Dupilumab-D-328\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3411/2019-02-20_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab-D-328_ZD.pdf).

24. Blauvelt A, Rosmarin D, Bieber T, Simpson EL, Bagel J, Worm M, Deleuran M, Katoh N, Kawashima M, Shumel B, Chen Z, Rossi AB, Hultsch T, Ardeleanu M (2019): Improvement of atopic dermatitis with dupilumab occurs equally well across different anatomical regions: data from phase III clinical trials. *The British journal of dermatology*; 181(1):196-7.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-310 Dupilumab zur Behandlung der schweren atopischen Dermatitis.
26. Chang YS, Chiang BL (2016): Mechanism of Sleep Disturbance in Children with Atopic Dermatitis and the Role of the Circadian Rhythm and Melatonin. *Int J Mol Sci*; 17(4):462.
27. Ricci G, Bellini F, Dondi A, Patrizi A, Pession A (2012): Atopic dermatitis in adolescence. *Dermatol Reports*; 4(1):e1.
28. Schmitt J, Csötönyi 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.
29. Hon KLE, Leung TF, Wong KY, Chow CM, Chuh A, Ng PC (2008): Does age or gender influence quality of life in children with atopic dermatitis? *Clinical and Experimental Dermatology*; 33(6):705-9.
30. Moore K, David TJ, Murray CS, Child F, Arkwright PD (2006): Effect of childhood eczema and asthma on parental sleep and well-being: a prospective comparative study. *British Journal of Dermatology*; 154(3):514-8.
31. Meltzer LJ, Moore M (2007): Sleep Disruptions in Parents of Children and Adolescents with Chronic Illnesses: Prevalence, Causes, and Consequences. *Journal of Pediatric Psychology*; 33(3):279-91.
32. Sadeh A, Gruber R, Raviv A (2002): Sleep, Neurobehavioral Functioning, and Behavior Problems in School-Age Children. *Child Development*; 73(2):405-17.
33. Touchette É, Petit D, Séguin JR, Boivin M, Tremblay RE, Montplaisir JY (2007): Associations Between Sleep Duration Patterns and Behavioral/Cognitive Functioning at School Entry. *Sleep*; 30(9):1213-9.
34. Romanos M, Gerlach M, Warnke A, Schmitt J (2010): Association of attention-deficit/hyperactivity disorder and atopic eczema modified by sleep disturbance in a large population-based sample. *Journal of Epidemiology and Community Health*; 64(3):269-73.
35. Silverberg JI, Paller AS (2015): Association Between Eczema and Stature in 9 US Population-Based Studies. *JAMA Dermatology*; 151(4):401-9.
36. Charman CR, Venn AJ, Williams HC (2004): The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. *Arch Dermatol*; 140(12):1513-9.
37. Charman CR, Venn AJ, Ravenscroft JC, Williams HC (2013): Translating Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) scores into clinical practice by suggesting severity strata derived using anchor-based methods. *British Journal of Dermatology*; 169(6):1326-32.

## Anhang

### Charakterisierung der Studienpopulationen - Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen (AD-1652)

*Table 1: Charakterisierung der Studienpopulationen – Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen (AD-1652, Full Analysis Set)*

	Dupilumab + BKGRD ± Rescue	Placebo + BKGRD ± Rescue
	N = 120 n (%)	N = 59 n (%)
<b>POEM Schlafstörungen</b>		
0: 0 Tage	5 (4,2)	1 (1,7)
1: 1–2 Tage	8 (6,7)	3 (5,1)
2: 3–4 Tage	11 (9,2)	8 (13,6)
3: 5–6 Tage	23 (19,2)	14 (23,7)
4: jeder Tag	73 (60,8)	33 (55,9)
MW (SD) / Median	3,26 (1,13) / 4	3,27 (1,00) / 4
BKGRD: Begleittherapie (Background); MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; SD: Standardabweichung		

## 5.2 Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH

Datum	19. April 2021
Stellungnahme zu	Dupilumab/Dupixent®
Stellungnahme von	<i>Novartis Pharma GmbH</i>

Am 01.01.2021 hat auf Grundlage des von der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH eingereichten Dossiers das Bewertungsverfahren für Dupilumab (Atopische Dermatitis, 6 - 11 Jahre) nach § 35a SGB V begonnen.

Am 01.04.2021 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 1088) zur Dossierbewertung von Dupilumab (atopische Dermatitis, 6 bis 11 Jahre) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer 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

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Jahrestherapiekosten von Mometason</b></p> <p>Nach Angaben des IQWiG legt der pharmazeutische Unternehmer zwar korrekterweise den Festbetrag bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten für Mometason zugrunde, jedoch berücksichtigt er dabei nicht den Herstellerrabatt für diesen Wirkstoff.</p> <p>Für den Wirkstoff Mometason (topisch) besteht ein Festbetrag der Stufe 3 (1). Somit entfällt gem. § 130a Abs. 3 SGB V der Herstellerrabatt für nicht-festbetragsgebundene Arzneimittel in Höhe von 6 %.</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH entfällt bei Arzneimitteln unter Festbetrag der Herstellerrabatt für nicht-festbetragsgebundene Arzneimittel. Dieser sollte daher bei der Herleitung der Jahrestherapiekosten für Mometason nicht berücksichtigt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

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. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname. Stand: 01.04.2021. 2021.

### 5.3 Stellungnahme: LEO Pharma GmbH

Datum	21. April 2021
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>Zur bestmöglichen Annäherung an die pädiatrische Zielpopulation (6 bis 11 Jahre mit schwerer AD, Studie AD-1652) zieht das IQWiG eine adulte Teilpopulation (≥18 bis &lt;40 Jahre mit mittelschwerer bis schwerer AD, Studie CHRONOS) heran.</p> <p>LEO Pharma ist der Auffassung, dass die bestmögliche Annäherung an die pädiatrische Zielpopulation eine adulte Teilpopulation mit gleicher Krankheitsschwere, also schwerer atopischer Dermatitis, darstellt.</p> <p>Die beobachteten Effekte für die Endpunkte EASI75 und EASI90 sind in beiden betrachteten Populationen trotz der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte (Woche 16 vs. 52) groß und gleichgerichtet. Dennoch ist die Wirksamkeit von TCS im Placebo-Arm bei Kindern mit schwerer AD deutlich geringer als in der adulten Teilpopulation mit mittelschwerer bis schwerer AD (siehe Tabelle 1 unten).</p> <p>Daher schlägt LEO Pharma vor, dass die Teilpopulation mit <b>schwerer</b> AD (Altersstratum ≥ 18 bis &lt; 40 Jahre) der CHRONOS-Studie im Rahmen des Evidenztransfers berücksichtigt wird.</p> <p>Aufgrund der Wirkunterschiede in den Placebo-Armen stellt sich überdies die Frage, ob es Unterschiede in der praktischen Anwendung von TCS zwischen der pädiatrischen und der adulten Population gab.</p> <p>Tabelle 1:</p> <table border="1" data-bbox="165 1203 1099 1390"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 1203 351 1257"></th> <th data-bbox="351 1203 725 1257">AD-1652 (Woche 16)</th> <th data-bbox="725 1203 1099 1257">CHRONOS (Woche 52)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="165 1257 351 1311"></td> <td data-bbox="351 1257 725 1311">6 bis 11 Jahre</td> <td data-bbox="725 1257 1099 1311">≥ 18 bis &lt; 40 Jahre</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1311 351 1390"></td> <td data-bbox="351 1311 725 1390">Schwere AD</td> <td data-bbox="725 1311 1099 1390">Mittelschwere bis schwere AD</td> </tr> </tbody> </table>		AD-1652 (Woche 16)	CHRONOS (Woche 52)		6 bis 11 Jahre	≥ 18 bis < 40 Jahre		Schwere AD	Mittelschwere bis schwere AD	<p>Hinsichtlich der Krankheitsschwere unterscheidet sich das zugelassene Anwendungsgebiet von Dupilumab zwischen Erwachsenen (mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis) und Kindern von 6 bis 11 Jahren (schwere atopische Dermatitis). In der vorliegenden Situation wird für die Bewertung das Altersstratum ≥ 18 bis &lt; 40 Jahre der Studie CHRONOS berücksichtigt, das sowohl Patientinnen und Patienten mit schwerer als auch mittelschwerer atopischer Dermatitis umfasst.</p> <p>Entsprechend der Einteilung der Schweregrade nach Eczema Area and Severity Index (EASI) bzw. Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) lag in der Gesamtpopulation sowie dem relevanten Altersstratum der Studie CHRONOS nach eigenen Berechnungen basierend auf Mittelwerten und Standardabweichungen unter Annahme einer Normalverteilung überwiegend (&gt; 80 %) eine schwere Krankheitsausprägung vor. Da sich in der Studie CHRONOS keine bedeutsamen Effektmodifikationen durch die Krankheitsschwere zeigen, ist die Übertragung der Ergebnisse des Altersstratums ≥ 18 bis &lt; 40 Jahre mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis der Studie CHRONOS auf die Zielpopulation der Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis nicht infrage gestellt.</p>
	AD-1652 (Woche 16)	CHRONOS (Woche 52)								
	6 bis 11 Jahre	≥ 18 bis < 40 Jahre								
	Schwere AD	Mittelschwere bis schwere AD								

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dupilumab + TCS	Placebo + TCS	Dupilumab + TCS	Placebo + TCS	
EASI75	71,7 %	<b>32,2 %</b>	67,3 %	<b>47,1 %</b>	
EASI90	43,3 %	<b>6,8 %</b>	50,0 %	<b>28,6 %</b>	
<p>Das IQWiG gibt die Jahrestherapiekosten für die GKV mit einer Spanne von 9.492,67 € bis 18.985,33 € an.</p> <p>Aus Sicht von LEO Pharma sollten die Kostenunterschiede, die sich bei der Anwendung des Arzneimittels entsprechend der Fachinformation ergeben können, in Form einer Spanne berücksichtigt werden. Nur so können die Jahrestherapiekosten variierender Behandlungsmodi abgebildet werden. Diese umfassen ebenso Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht als auch patientenindividuelle Dosiserhöhungen sowie -senkungen (Q2W ↔ Q4W) einschließlich der Möglichkeit zur Dosierung „nach Ermessen des Arztes“.</p>					Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

## 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:	

#### 5.4 Stellungnahme: Almirall Hermal GmbH

Datum	22. April 2021
Stellungnahme zu	Dupilumab / Dupixent® <i>2021-01-01-D-621</i>
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 erforscht und vertreibt Arzneimittel im Anwendungsgebiet atopische Dermatitis und nimmt zum Verfahren Dupilumab/Dupixent® 2021-01-01-D-621 Stellung.</p> <p>Dupilumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen [1, 2]. Der pU reichte im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V ein Nutzendossier für die folgenden Anwendungsgebiet ein:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahre, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.</li></ul>	

## 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. 19	<p><b>1. Berücksichtigung von EASI 75, EASI 90, SCORAD 75 und SCORAD 90 als patientenrelevante Endpunkte</b></p> <p>Das IQWiG erkennt die Endpunkte EASI 75, EASI 90, SCORAD 75 und SCORAD 90 (Response) nicht als patientenrelevant an.</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Im aktuellem Bericht zum Auftrag A20-123 werden ausschließlich die Endpunkte herangezogen, die die Grundlage für das Fazit der Dossierbewertung A17-63 und den Beschluss zum Verfahren von Dupilumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten bildeten [3].</p> <p>Im oben genannten Verfahren 2017-12-01-D-328 von Dupilumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten schließt der G-BA in seiner Nutzenbewertung die Endpunkte Verbesserung des EASI Scores um 75 % bzw. 90 % sowie der Verbesserung des SCORAD Scores um 75 % mit einem statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab+TCS gegenüber Placebo+TCS ein [4].</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.</p> <p>Ein EASI 75 – bzw. ein EASI 90 – Response wird als patientenrelevant gewertet.</p> <p>Der SCORAD stellt ein weiteres etabliertes Instrument zur Beurteilung des Schweregrads der atopischen Dermatitis dar.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Somit ist durch den G-BA festgestellt, dass diese Endpunkte Patientenrelevanz besitzen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> EASI 75, EASI 90, SCORAD 75 und SCORAD 90 sind als patientenrelevante Endpunkte zur Nutzenbewertung heranzuziehen.</p>	
S.15	<p><b>2. Die Studie AD-1652 ist für die Nutzenbewertung geeignet</b></p> <p><b>2.1 Mindeststudiendauer</b> Das IQWiG schließt die Studie AD-1652 aus der Nutzenbewertung aus, da die Behandlungsdauer zu kurz sei. Allerdings kann die Studie zur Überprüfung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie CHRONOS auf Kinder von 6 bis 11 Jahren dienen.</p> <p>Die „Allgemeinen Methoden“ des IQWiG stellen folgenden Sachverhalt zur Mindeststudiendauer fest [5]. „Da sowohl der Nutzen als auch der Schaden über die Zeit unterschiedlich verteilt sein kann, ist bei Langzeittherapien eine aussagekräftige Gegenüberstellung des Nutzens und Schadens nur bei Vorliegen</p>	<p>Bei der Studie AD-1652 liegen Einschränkungen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor:</p> <p>Es war zu Beginn der Studie keine patientenindividuelle Entscheidung vorgesehen, welche Therapie für die Patientinnen und Patienten im Einzelfall zu Studieneintritt optimal gewesen wäre. Weiterhin war eine topische Behandlung mit Tacrolimus als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie während der Behandlung mit der Studienmedikation nicht erlaubt.</p> <p>Darüber hinaus ist eine Behandlungsdauer von 16 Wochen nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab als Langzeitbehandlung bei der chronisch verlaufenden sowie saisonal fluktuierenden atopischen Dermatitis zu machen.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von Studien mit einer entsprechend langen Beobachtungsdauer hinreichend sicher möglich. Einzelne Aspekte des Nutzens bzw. Schadens können aber durchaus in kürzeren Studien betrachtet werden.“</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Die Studiendauer von 16 Wochen bei Patienten mit atopischer Dermatitis ist durchaus ausreichend, um einen Zusatznutzen abzuleiten, da die atopische Dermatitis durch den Patienten stark belastende Symptome gekennzeichnet ist, die auch in einer kürzeren Studiendauer adäquat erfasst werden können. Die Langzeitstudie AD-1434 bestätigt hierbei die langanhaltende Wirksamkeit und die gute Verträglichkeit von Dupilumab bei Kindern von 6 bis 11 Jahren [6].</p> <p>Außerdem dürfen laut der Verordnung über Kinderarzneimittel (EG) Nr. 1901/2006 [7] bzw. 1901/2006 bzw. nach Empfehlung von der zentralen Ethikkommission bei der Bundesärztekammer [8] Studien an Kindern nur dann durchgeführt werden, „wenn ihre Fragestellung durch vergleichbare Studien bei Erwachsenen nicht oder nur unzureichend beantwortet werden kann“, was in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht der Fall ist, weil es sich um eine Indikationserweiterung für Kinder handelt, und die</p>	<p>Die Studie AD-1652 kann daher aus Sicht des G-BA nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Dennoch wird sie ergänzend dargestellt und es zeigen sich im Dupilumab-Arm zu Woche 16 konsistente und große Effekte bezüglich der Morbidität und Lebensqualität.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorliegenden Erfahrungen bei Erwachsenen keinen Wirkverlust oder höhere Risiken durch Nebenwirkungen innerhalb von 24 Wochen zeigen [9].</p> <p>Die im Rahmen der Zulassung geschaffene Evidenz ist für die Population von 6 bis 11 Jahren unter Berücksichtigung des zu gewährenden und vom pU dargelegten besonderen Schutzes für Kinder und Jugendliche ausreichend, um in der Nutzenbewertung berücksichtigt zu werden.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Studie AD-1652 ist nicht aufgrund der Studiendauer von 16 Wochen auszuschließen und damit unter Berücksichtigung der besonderen Schutzbedürftigkeit von Kindern für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p>	
S. 14	<p><b>2.2 Die topische Standardtherapie zu Studienbeginn steht der Umsetzung der zVT nicht entgegen</b></p> <p>Das IQWiG führt an, dass eine patientenindividuelle Entscheidung, welche Therapie für die Patientinnen und Patienten im Einzelfall zu Studieneintritt optimal gewesen wäre, in der Studie nicht</p>	<p>Die Patientinnen und Patienten erhielten eine standardisierte Hintergrundtherapie mit mittelstark wirksamen topischen Glukokortikoiden (TCS) auf Hautstellen mit aktiven Läsionen, die 14 Tage vor Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation initiiert wurde. Nach Ermessen des Arztes konnten schwach wirksame TCS 1-mal täglich auf Bereichen mit dünner Haut (z. B. Haut, Gesicht, Genitalbereich) oder auf Bereichen, bei denen eine</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorgesehen war. „Es ist vorstellbar, dass für einige Patientinnen und Patienten eine Therapie mit stark wirksamen topischen oder systemischen Therapien (im Rahmen einer kurzfristigen Schubtherapie) zu Studienbeginn die individuell optimierte Therapie dargestellt hätte“ [3].</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Die Umstellung der Therapie durch Eskalation bzw. Deeskalation in Dosis bzw. Wirkstärke war für die topischen Kortikoide – im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie – gegeben, ebenso wurde eine Basistherapie leitliniengemäß 2mal täglich eingesetzt. Patienten, die nach Einschätzung des Arztes kurzfristig einer systemischen Therapie bedurft hätten, wurden nicht eingeschlossen (siehe Punkt 5 in Tabelle 4-115, [10]).</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>Die Umsetzung der zVT zur patientenindividuellen Optimierung war in den Studien gegeben und schränkt die Verwendbarkeit der Studie im Rahmen der Nutzenbewertung nicht ein.</p>	<p>Dauerbehandlung mit mittelstark wirksamen TCS als unsicher erachtet wird, eingesetzt werden. Eine topische Behandlung mit Tacrolimus war während der Behandlung mit der Studienmedikation nicht erlaubt. Bei einem Investigator’s global assessment (IGA) ≤ 2 wurde die Anwendung der mittelstark wirksamen TCS auf 3-mal pro Woche reduziert. Bei läsionsfreiem Hautbild (entsprechend einem IGA = 0) wurden die TCS abgesetzt. Traten erneut Läsionen auf, wurde die Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS reinitiiert. Bei einem IGA = 4 oder nicht tolerierbarer Symptomatik unter 1-mal täglicher Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS konnte die Therapie eskaliert werden. Eine Therapieeskalation mit stark wirksamen TCS (jeweils 1-mal täglich), systemischen Glukokortikoiden sowie systemischen nicht steroidal Immunsuppressiva wurde in der Studie AD-1652 als Rescue-Therapie bezeichnet.</p> <p>Es war zu Beginn der Studie keine patientenindividuelle Entscheidung vorgesehen, welche Therapie für die Patientinnen und Patienten im Einzelfall zu Studieneintritt optimal gewesen wäre.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 14	<p><b>2.3 Proaktive Therapie als fehlende Option führt nicht zu Einschränkungen der Studie AD-1652</b></p> <p>Das IQWiG bemängelt, dass die fehlende Option des proaktiven Therapieansatzes in den läsionsfreien Zeiträumen im Vergleichsarm nicht bestand und somit das patientenindividuelle optimierte Therapieregime nicht ausgeschöpft war.</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Topische Glukokortikoide sind nicht für die proaktive Therapie [11] zugelassen, so dass eine proaktive Therapie nur mit Tacrolimus erfolgen könnte.</p> <p>Dem Therapiehinweis des G-BA [12] sind folgende Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise zu entnehmen:</p> <p>„Tacrolimus ist nur zugelassen zur Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems....</p> <p>- bei Kindern ab 2 Jahren, die nicht ausreichend auf die herkömmliche Therapie angesprochen haben.</p>	<p>Es war zu Beginn der Studie keine patientenindividuelle Entscheidung vorgesehen, welche Therapie für die Patientinnen und Patienten im Einzelfall zu Studieneintritt optimal gewesen wäre. Weiterhin war eine topische Behandlung mit Tacrolimus als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie während der Behandlung mit der Studienmedikation nicht erlaubt.</p> <p>Darüber hinaus ist eine Behandlungsdauer von 16 Wochen nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab als Langzeitbehandlung bei der chronisch verlaufenden sowie saisonal fluktuierenden atopischen Dermatitis zu machen.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>.... Der Einsatz als First-Line-Therapie ist unwirtschaftlich. ... Der Stellenwert der Behandlung mit Tacrolimus, insbesondere im direkten Vergleich zum optimierten Einsatz von topischen Glukokortikoiden, auch im Wechsel mit wirkstofffreien Mitteln in der erscheinungsarmen Zeit, ist unklar. Tacrolimus scheint eine vergleichbare Wirksamkeit wie mittelstark bis stark wirksame Glukokortikoide zu haben.“</p> <p>Tacrolimus ist zugelassen für Kinder (ab 2 Jahren) zur Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems bei Kindern, die nicht ausreichend auf eine herkömmliche Therapie wie z. B. topische Kortikosteroide angesprochen haben; in der Erhaltungstherapie zur Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems zur Vorbeugung von Ekzemschüben und zur Verlängerung der schubfreien Intervalle bei Patienten mit häufigen Exazerbationen (d. h. viermal oder öfter pro Jahr), die initial auf eine Behandlung mit zweimal täglicher Applikation von Tacrolimus-Salbe nach spätestens 6 Wochen ansprechen (Ekzeme abgeheilt, fast abgeheilt oder nur noch leichte Läsionen) [13].</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusammenfassend ist also eine wirtschaftliche Verordnung nur dann gegeben, wenn ein mangelndes Ansprechen auf topische Kortikosteroide gegeben ist, denn eine proaktive Therapie ist nur bei Patienten, die auch ein Ansprechen auf Tacrolimus gezeigt haben, statthaft, was einen vorherigen Therapieversuch nach Versagen der topischen Kortikosteroide impliziert.</p> <p>In den Studie AD-1652 werden 8,5 % der Patienten im Kontrollarm mit systemischen Rescue-Medikationen versorgt. Es ist also davon auszugehen, dass die Versorgung der übrigen Patienten und Patientinnen durch eine Eskalation der topischen Kortikoide ausreichend war. Nur im Fall einer unzureichenden Wirksamkeit wäre Tacrolimus indiziert gewesen, d.h. maximal 8,5 % hätten Tacrolimus als Alternative erhalten (Tabelle 4-20; [10]).</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>Aufgrund des mit 8,5% geringen Anteils an potenziell mit Tacrolimus behandelten Patienten, erfüllen mehr als 90% der Patienten – und damit deutlich mehr als der vom IQWiG vorgegebene Schwellenwert in Höhe von 80% – die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie [5], weshalb die Studie AD-1652 für die Nutzenbewertung heranzuziehen ist.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Umsetzung der zVT steht im Einklang mit den Rahmenbedingungen und bildet somit den Versorgungsalltag ab. (vgl. auch [14]).	

## Literaturverzeichnis

1. Sanofi Genzyme (2021). Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Januar 2021. [Zugriff: 20.04.2021]. URL: [www.rote-liste.de](http://www.rote-liste.de).
2. Sanofi Genzyme (2021). Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Januar 2021. [Zugriff: 20.04.2021]. URL: [www.rote-liste.de](http://www.rote-liste.de).
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021). IQWiG-Berichte – Nr. 1088. Dupilumab (atopische Dermatitis, 6 bis 11 Jahre) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand 30.03.2021. [Zugriff: 20.04.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4355/2021-01-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Dupilumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4355/2021-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab.pdf).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dupilumab. Vom 17. Mai 2018. [Zugriff: 20.04.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_D-328\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_BAnz.pdf).
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020). Allgemeine Methoden. Version 6.0 vom 05.11.2020. [Zugriff: 20.04.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf?rev=180500](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf?rev=180500).
6. European Medicines Agency (EMA) (2020). Extension of indication variation assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/004390/II/0027. [Zugriff: 20.04.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0027-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0027-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
7. Europäische Kommission (2006). Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. [Zugriff: 12.12.2019]. URL: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:378:0001:0019:de:PDF>.
8. Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer (2004). Stellungnahme der Zentralen Kommission zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin und ihren Grenzgebieten (Zentrale Ethikkommission) bei der Bundesärztekammer zur Forschung mit Minderjährigen. [Zugriff: 12.12.2019]. URL: [https://www.aerzteblatt.de/archiv/42111/Stellungnahme-der-Zentralen-Kommission-zur-Wahrung-ethischer-Grundsaeetze-in-der-Medizin-und-ihren-Grenzgebieten-\(Zentrale-Ethikkommission\)-bei-der-Bundesaerztekammer-zur-Forschung-mit-Minderjaehrigen](https://www.aerzteblatt.de/archiv/42111/Stellungnahme-der-Zentralen-Kommission-zur-Wahrung-ethischer-Grundsaeetze-in-der-Medizin-und-ihren-Grenzgebieten-(Zentrale-Ethikkommission)-bei-der-Bundesaerztekammer-zur-Forschung-mit-Minderjaehrigen).
9. Blauvelt A., de Bruin-Weller M., Gooderham M., et al. (2017). Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*;389(10086):2287-303.
10. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2020). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dupilumab (Dupixent®). Modul 4 E: Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. [Zugriff: 20.04.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4354/2020-12-16\\_Modul4E\\_Dupilumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4354/2020-12-16_Modul4E_Dupilumab.pdf).
11. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., et al. (2018). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*;32(5):657-82.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung

der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2019-B-310 Dupilumab. Stand: Januar 2020. [Zugriff: 20.04.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4356/2021-01-01\\_Informationen-zVT\\_Dupilumab\\_D-621.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4356/2021-01-01_Informationen-zVT_Dupilumab_D-621.pdf).

13. LEO Pharma A/S (2020). Protopic® 0,03 % Salbe; Fachinformation. Stand: August 2020. [Zugriff: 20.04.2021]. URL: [www.rote-liste.de](http://www.rote-liste.de).

14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wirkstoff Dupilumab. Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 9. April 2018. Stenografisches Wortprotokoll. [Zugriff: 20.04.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-333/2017\\_12\\_01\\_Wortprotokoll\\_Dupilumab\\_D-328.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-333/2017_12_01_Wortprotokoll_Dupilumab_D-328.pdf).

## 5.5 Stellungnahme: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	19.04.2021
Stellungnahme zu	Dupilumab (Dupixent®) (2021-01-01-D-621)
Stellungnahme von	<i>Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH</i>

## 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 in der Behandlung der kindlichen atopischen Dermatitis als pharmazeutischer Hersteller der Wirkstoffe bzw. Arzneimittel</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Methotrexat (metex<sup>®</sup>, MTX medac, Methotrexat medac, Trexject<sup>®</sup>) in den Darreichungsformen Tabletten, Injektionslösung, Fertigspritze und Fertigpen [1] [2] [3] [4] [5].</li></ul> <p>Der vorgenannte Wirkstoff wird in dem zur Bewertung eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Sanofi-Aventis Deutschland GmbH bzw. sanofi-aventis groupe [6] [7] und in den entsprechenden G-BA Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [8] und im entsprechenden IQWiG-Bericht [9] angeführt.</p>	<p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>2) Medac beantragt die Ergänzung und Bewertung folgender bislang nicht berücksichtigter Literatur durch den G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Mancuso JB et al., Management of Severe Atopic Dermatitis in Pediatric Patients [10],</li><li>• Purvis D et al., Longterm effect of methotrexate for childhood atopic dermatitis [11],</li><li>• Anderson K et al., Treatment of severe pediatric atopic dermatitis with methotrexate: A retrospective review [12],</li><li>• Taieb Y et al., The use of methotrexate for treating childhood atopic dermatitis: a multicenter retrospective study [13].</li></ul>	<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2) Die Wirkstoffe Azathioprin und Methotrexat werden weltweit zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis eingesetzt <b>[14] [15] [16]</b>, sind in den europäischen und deutschen Behandlungsleitlinien angeführt <b>[17] [18] [19]</b> sowie Bestandteil der systemischen Vortherapie der durch den pharmazeutischen Hersteller vorgelegten Studien <b>[6] [7]</b>.</p>	
<p>3) Daher ist nach Einschätzung von Medac und nach den aktuellen nationalen und europäischen Behandlungsleitlinien der Fachgesellschaften <b>[16] [17] [18] [19]</b> 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 des Wirkstoffes Methotrexat beinhaltet.</p> <p>Daher kann sich Medac der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers nicht anschließen, dass in der Zulassungsstudie AD-1652 ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime „als leitliniengerechte Begleit- und Rescue-Therapie umgesetzt“ sei und „den Versorgungsalltag von Kindern mit schwerer atopischer Dermatitis adäquat ab[bildet]“ <b>[20]</b>.</p> <p>Diese Einschätzung von Sanofi-Aventis sowie die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss gibt weder die Therapieempfehlungen der deutschen und europäischen Behandlungsleitlinien angemessen wieder <b>[17] [18] [19]</b> noch die therapeutische Versorgungsrealität: „Cyclosporine and methotrexate are the two preferred first-line immunosuppressive treatments in atopic dermatitis.“ <b>[21]</b></p>	<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>

## 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 metex® PEN Injektionslösung im Fertigen, Wedel Juli 2020
- [2] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Oktober 2019
- [3] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® Injektionslösung 7,5 mg/ml, Wedel Juli 2020
- [4] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® Tabletten, Wedel Juli 2020
- [5] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Trexject® 10 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Oktober 2019
- [6] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Dupilumab (Dupixent®). Modul 3E, o.O. 2020
- [7] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Dupilumab (Dupixent®). Modul 4E, o.O. 2020
- [8] Gemeinsamer Bundesausschuss, Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2019-B-310 Dupilumab, o.O. 2020
- [9] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Dupilumab – (atopische Dermatitis, 6 bis 11 Jahre) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung, Köln 2021 (= IQWiG-Berichte Nr. 1088)
- [10] Mancuso JB et al., Management of Severe Atopic Dermatitis in Pediatric Patients. J Allergy Clin Immunol Pract J 2021;9:1462-1471
- [11] Purvis D et al., Longterm effect of methotrexate for childhood atopic dermatitis. J Paediatr Child Health 2019;55:1487-1491
- [12] Anderson K et al., Treatment of severe pediatric atopic dermatitis with methotrexate: A retrospective review. Pediatr Dermatol. 2019;36:298-302
- [13] Taieb Y et al., The use of methotrexate for treating childhood atopic dermatitis: a multicenter retrospective study. Journal of Dermatological Treatment 2019;30:240-244
- [14] Deleuran M & Vestergaard C, Therapie der schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen, JDDG 2012;10:399-406
- [15] Reich K et al., Therapie mit Methotrexat in der Dermatologie. J Dtsch Dermatol Ges. 2012;10:363-370
- [16] 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
- [17] 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
- [18] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T et al.),

Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis] Entwicklungsstufe: S2k, o.O. 2020

- [19] Wollenberg A et al., Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32:657-682
- [20] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Dupilumab (Dupixent®). Modul 3E, o.O. 2020
- [21] 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]

## 5.6 Stellungnahme: Galderma Laboratorium GmbH

Datum	22.04.2021
Stellungnahme zu	Dupilumab (Dupixent®)
Stellungnahme von	<i>Galderma Laboratorium GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkung:</p> <p>Die Bewertungsempfehlung des IQWiG an den Gemeinsamen Bundesausschuss sollte dem Vorschlag von Sanofi entsprechen und in einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bestehen.</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen deklariert einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Dupilumab in der frühen Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet für Kinder von sechs bis elf Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis.</p> <p>Das IQWiG führt dies insbesondere darauf zurück, dass die von Sanofi zugrunde gelegte klinische Studie AD-1652 aufgrund der Studiendauer von 16 Wochen nicht für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens im Anwendungsgebiet geeignet sei und die geeignete klinische Studie CHRONOS zwar die Eignungskriterien erreiche, jedoch Einschränkungen in der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufzeige, die zu der genannten Bewertungsempfehlung an den Gemeinsamen Bundesausschuss führen.</p>	<p>Bei der Studie AD-1652 liegen Einschränkungen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor:</p> <p>Es war zu Beginn der Studie keine patientenindividuelle Entscheidung vorgesehen, welche Therapie für die Patientinnen und Patienten im Einzelfall zu Studieneintritt optimal gewesen wäre. Weiterhin war eine topische Behandlung mit Tacrolimus als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie während der Behandlung mit der Studienmedikation nicht erlaubt.</p> <p>Darüber hinaus ist eine Behandlungsdauer von 16 Wochen nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab als Langzeitbehandlung bei der chronisch verlaufenden sowie saisonal fluktuierenden atopischen Dermatitis zu machen.</p> <p>Eine Übertragbarkeit der Daten von Erwachsenen auf Kinder ist, wie auch das IQWiG in seiner Nutzenbewertung ausführt, im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis möglich, da Pathogenese und Krankheitsbild bei Kindern und Erwachsenen hinreichend ähnlich sind, in der Studie CHRONOS keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter beobachtet wurde und sich in der Studie AD-1652 konsistente und große Effekte über die verschiedenen in beiden Studien erhobenen Endpunkte hinweg zeigten.</p> <p>Hinsichtlich der Krankheitsschwere unterscheidet sich das zugelassene Anwendungsgebiet von Dupilumab zwischen Erwachsenen (mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis) und Kindern von 6 bis 11 Jahren (schwere atopische Dermatitis). In der vorliegenden Situation wird für die Bewertung das Altersstratum <math>\geq 18</math> bis <math>&lt; 40</math> Jahre der Studie CHRONOS berücksichtigt, das sowohl Patientinnen und Patienten mit</p>

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Position Galderma Laboratorium GmbH:</u></p> <p>Für Dupilumab zur Therapie der schweren atopischen Dermatitis bei Kindern von sechs bis elf Jahren ist der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers zu folgen und ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen auf Basis beider klinischer Studien AD-1652 und CHRONOS zu beschließen.</p> <p>Die im verfahrensgegenständlichen Nutzendossier aufbereitete klinische Studie AD-1652 entspricht sämtlichen Anforderungen an eine geeignete Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- die untersuchte Patientenpopulation bildet exakt die bewertungsgegenständliche Zielpopulation ab,</li><li>- Dupilumab wurde in einem von zwei Verum-Armen der Studie zulassungskonform eingesetzt,</li><li>- die untersuchten Endpunkte sind patienten-relevant</li><li>- und auch der Vergleichsarm erfüllt die Bedingungen der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.</li></ul> <p>Ebenso ist die Studiendauer von 16 Wochen hinreichend.</p> <p>Die Studiendauer von 16 Wochen entspricht zunächst nicht den Mindestvorgaben des G-BA. Die Studie ist in ihren Kriterien und der</p>	<p>schwerer als auch mittelschwerer atopischer Dermatitis umfasst. Entsprechend der Einteilung der Schweregrade nach Eczema Area and Severity Index (EASI) bzw. Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) lag in der Gesamtpopulation sowie dem relevanten Altersstratum der Studie CHRONOS nach eigenen Berechnungen basierend auf Mittelwerten und Standardabweichungen unter Annahme einer Normalverteilung überwiegend (&gt; 80 %) eine schwere Krankheitsausprägung vor. Da sich in der Studie CHRONOS keine bedeutsamen Effektmodifikationen durch die Krankheitsschwere zeigen, ist die Übertragung der Ergebnisse des Altersstratums <math>\geq 18</math> bis <math>&lt; 40</math> Jahre mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis der Studie CHRONOS auf die Zielpopulation der Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis nicht infrage gestellt.</p> <p>Auf Basis dieser Argumente ist es aus Sicht des G-BA in der vorliegenden Bewertung gerechtfertigt, die Ergebnisse des Altersstratums der <math>\geq 18</math>- bis <math>&lt; 40</math>-jährigen der CHRONOS Studie für Kinder von 6 bis 11 Jahren heranzuziehen.</p> <p>Aufgrund der Limitationen der verfügbaren Evidenz sowie des Evidenztransfers lässt sich hinsichtlich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten.</p>

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Durchführung an die Anforderungen an klinische Studien für Kinder angepasst und die Sicherheit von Dupilumab über einen längeren Zeitraum kann anhand der CHRONOS-Studie „geheilt“ werden.</p> <p><u>Klinische Studien mit Kindern:</u></p> <p>Die Durchführung von klinischen Studien mit einer Zielpopulation von Kindern von sechs bis elf Jahren muss u.a. auch in der Studiendauer deren besondere Schutzbedürftigkeit anerkennen und abbilden.</p> <p>Entsprechende Einschränkungen bei der Durchführung von Studien mit pädiatrischen Populationen werden in der Leitlinie ICH-E11 der europäischen Zulassungsbehörde EMA (European Medicines Agency) genannt. So sollen unnötige klinische Prüfungen vermieden und die Belastung der pädiatrischen Studienteilnehmer durch klinische Erhebungen im Rahmen der Studie auf das notwendige Minimum reduziert werden (1;2). Die regulatorischen Rahmenbedingungen für Studien an pädiatrischen Populationen sind in der europäischen Richtlinie 2001/20/EG sowie der EU-Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 geregelt (3;4).</p> <p>Grundsätzlich wird die Übertragung der CHRONOS-Studie (stratifiziert) auf die zu bewertende Patientenpopulation begrüßt. Jedoch liegen klinische Daten für die bewertungsgegenständliche Zielpopulation</p>	

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>selbst sogar vor, die viel gezielter die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei Kindern von sechs bis elf Jahren erfasst.</p> <p>So ist nicht von einer vermuteten Wirksamkeit und Sicherheit auszugehen, sondern die Effekte sind für die zu bewertende Patientenpopulation dargestellt. Die Ergebnisse sind – in Woche 16 in der AD-1562-Studie – gleichgerichtet mit den Ergebnissen der CHRONOS-Studie, sodass die Studie AD-1652 zwar eine kürzere Studiendauer ausweist, was jedoch durch Heranziehen der CHRONOS-Daten „geheilt“ werden kann.</p> <p>Kinder im Alter von sechs bis elf Jahren mit einer schweren atopischen Dermatitis und bislang sehr eingeschränkten Therapieoptionen sind nur soweit in klinische Studien einzubinden, wie gerade notwendig. Die Beurteilung folgt den Regeln der tatsächlichen Notwendigkeit und keinen starren Vorgaben, die jedes Alter und jede chronische Erkrankung pauschal treffen.</p> <p>Gerade hier muss von den starren Rahmenbedingungen eine pragmatische Lösung in Erwägung gezogen werden, die bei dem Studienprofil für Dupilumab auch nicht in einer Beurteilung in einem Datenfreien Raum ist.</p>	

## Literaturverzeichnis

- (1) European Medicines Agency (EMA) (2001): ICH Topic E 11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population, Step 5 - NOTE FOR GUIDANCE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE PAEDIATRIC POPULATION (CPMP/ICH/2711/99). [Zugriff: 21.04.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use\\_en-1.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-1.pdf).
- (2) European Medicines Agency (EMA) (2017): ICH E11(R1) guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population, Step 5. [Zugriff: 21.04.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e11r1-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-pediatric-population-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e11r1-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-pediatric-population-revision-1_en.pdf).
- (3) Europäische Union (EU) (2006): VERORDNUNG (EG) Nr. 1901/2006 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. [Zugriff: 21.04.2021]. URL: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:378:0001:0019:DE:PDF>.
- (4) Europäische Union (EU) (2001): RICHTLINIE 2001/20/EG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln. [Zugriff: 21.04.2021]. URL: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0020:20090807:DE:PDF>.

## 5.7 Stellungnahme: Gesellschaft Pädiatrische Allergologie e.V.

Datum	21. April 2021
Stellungnahme zu	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Atopische Dermatitis, 6 - 11 Jahre)
Stellungnahme von	<i>Gesellschaft Pädiatrische Allergologie e.V.</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gesellschaft Pädiatrische Allergologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der vorliegende Bericht des IQWiG bewertet den Zusatznutzen von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt.</p> <p>In dieser Indikation wurde eine prospektive, doppel-blinde, randomisierte klinische Studie über 16 Wochen bei Kindern im Alter von 6 – 12 Jahren durchgeführt (AD-1652). Die Nachbeobachtungsdauer betrug für die einzelnen Endpunkte 12 Wochen. Alternativ bestand die Möglichkeit, an der offenen, 1-armigen Studie AD-1434 teilzunehmen.</p> <p>Das IQWiG schreibt dazu: «Die vom pU herangezogene Studie AD-1652 ist zur Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.»</p> <p>In der Begründung schreibt das IQWiG: «Aufgrund des chronisch-entzündlichen Verlaufs der atopischen Dermatitis wird für die frühe Nutzenbewertung eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen vorausgesetzt, da insbesondere für die Zielpopulation der Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis die dauerhafte Kontrolle der Erkrankung sowie die langfristige Schubprävention zentrale Therapieziele darstellen. Auch der G-BA sieht im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Behandlungsdauer von 24 Wochen als regelhaft erforderlich, eine Behandlungsdauer von 52 Wochen als wünschenswert an.»</p> <p>Es ist korrekt, dass – <b><u>neben der akuten und subakuten Reduktion der Symptomlast</u></b> - die dauerhafte Kontrolle der Atopischen Dermatitis und die langfristige Schubprävention ebenfalls zu den Therapiezielen zählen.</p>	<p>Bei der Studie AD-1652 liegen Einschränkungen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor:</p> <p>Es war zu Beginn der Studie keine patientenindividuelle Entscheidung vorgesehen, welche Therapie für die Patientinnen und Patienten im Einzelfall zu Studieneintritt optimal gewesen wäre. Weiterhin war eine topische Behandlung mit Tacrolimus als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie während der Behandlung mit der Studienmedikation nicht erlaubt.</p> <p>Darüber hinaus ist eine Behandlungsdauer von 16 Wochen nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab als Langzeitbehandlung bei der chronisch verlaufenden sowie saisonal fluktuierenden atopischen Dermatitis zu machen.</p>

Stellungnehmer: Gesellschaft Pädiatrische Allergologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Haltung des IQWiG, ausschliesslich auf Grund der Studiendauer die Evidenz aus einer state-of-the-art durchgeführten klinischen Studie für eine mögliche Bewertung eines Zusatznutzens als «ungeeignet» zu bewerten, können wir nicht teilen. Aus unserer Sicht muss ein doppelblindes Design einer Kinderstudie auf eine zumutbare und möglichst kurze Behandlungsdauer beschränkt sein. Aus ethischen Gründen kann im Kindesalter nicht für alle Endpunkte der höchste Grad an Evidenz gefordert werden. Stattdessen muss es zu einer differenzierten Betrachtung einzelner Endpunkte kommen. Hierbei sollten in dieser Altersgruppe auch Erkenntnisse aus klinischen Studien einfließen können, die eine Behandlungsdauer von 16 Wochen umfasst, zumal die Beobachtung aus den Erwachsenenstudien hinsichtlich der langfristigen Schubprävention übertragbar ist.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gesellschaft Pädiatrische Allergologie

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

Wu JJ, Spelman L, Tan JL, Etoh T, Zhang H, Shumel B, Rossi AB. Dupilumab Maintains Long-Term Disease Control in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis as Measured by Well-Controlled Weeks: Results From the LIBERTY AD CHRONOS Clinical Trial. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021 Apr;11(2):327-330. doi: 10.1007/s13555-021-00487-y. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33511576; PMCID: PMC8019003.

Barbarot S, Wollenberg A, Silverberg JI, Deleuran M, Pellacani G, Armario-Hita JC, Chen Z, Shumel B, Eckert L, Gadkari A, Lu Y, Rossi AB. Dupilumab provides rapid and sustained improvement in SCORAD outcomes in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: combined results of four randomized phase 3 trials. *J Dermatolog Treat*. 2020 Jun 8:1-12. doi: 10.1080/09546634.2020.1750550. Epub ahead of print. PMID: 32347763.

Momper JD, Green DJ, Park K, Burckart GJ, Snyder DL. Ethical Considerations for Pediatric Placebo-Controlled Trials: FDA Outcomes and Perspectives. *Ther Innov Regul Sci*. 2021 Mar;55(2):282-303. doi: 10.1007/s43441-020-00214-3. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32901443.

European Medicines Agency. Ethical Considerations for Clinical Trials on Medicinal Products Conducted with Minors. Recommendations of the expert group on clinical trials for the implementation of Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use. 2017  
[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/2017\\_09\\_18\\_ethical\\_considerations\\_with\\_minors.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/2017_09_18_ethical_considerations_with_minors.pdf)

## 5.8 Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	22. April 2021
Stellungnahme zu	Dupilumab (atopische Dermatitis, 6 bis 11 Jahre), Nr. 1088, A20-123, Version 1.0, Stand: 30.03.2021
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> )

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Arzneimittel</u></b></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-4R<math>\alpha</math>/<math>\gamma</math>c) und sowohl den IL-4- als auch den IL-13- Signalweg über den Typ-II-Rezeptor (IL-4R<math>\alpha</math>/IL-13R<math>\alpha</math>). IL-4 und IL-13 sind wichtige Treiber der atopischen Dermatitis, der eine Typ-2-Inflammation zugrunde liegt. Durch Hemmung des IL-4-/IL-13-Signalwegs mit Dupilumab bei diesen Patienten kommt es zu einer Verringerung vieler Mediatoren der Typ-2-Inflammation (1).</p> <p>Dupilumab war bisher zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, zugelassen.</p> <p>Im Rahmen einer Zulassungserweiterung im Jahr 2020 kann Dupilumab auch zur Behandlung von schwerer AD bei Kindern von 6 bis 11 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, angewendet werden. Zu dieser Indikation wird eine Nutzenbewertung des IQWiG vorgelegt.</p>	<p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</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)				
IQWiG Dossier- bewertung S. 9	<p><b><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie</u></b></p> <p>Die Fragestellungen der Dossierbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dupilumab</p> <table border="1" data-bbox="331 676 1196 895"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 676 618 719">Indikation</th> <th data-bbox="618 676 1196 719">zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 719 618 895">Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt</td> <td data-bbox="618 719 1196 895">ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3</li> <li>• Tacrolimus (topisch)</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). Zur Umsetzung der ZVT weist der G-BA zudem darauf hin, dass bei der festgelegten ZVT vorausgesetzt wird, dass bei einer Unverträglichkeit andere, alternative Wirkstoffe zur Anwendung kommen und dass ein ausschließlicher Placebovergleich sowie eine unveränderte Beibehaltung der unzureichenden (Vor-)Therapie nicht der ZVT entspricht. 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. Im Rahmen einer kurzfristigen Schubtherapie können bei Kindern systemische Glukokortikoide angezeigt sein. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich zur ZVT bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren wird das Stratum <math>\geq 18</math> bis <math>&lt; 40</math> Jahre der Studie CHRONOS herangezogen.</p> <p>Ergänzend zur festgelegten ZVT weist der G-BA darauf hin, dass bei Unverträglichkeit alternative Wirkstoffe zur Anwendung kommen sollen. Nur Placebo und unveränderte Beibehaltung der unzureichenden Vortherapie würden nicht der geforderten ZVT</p>	Indikation	zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt	ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3</li> <li>• Tacrolimus (topisch)</li> </ul>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Indikation	zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>					
Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt	ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3</li> <li>• Tacrolimus (topisch)</li> </ul>					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>entsprechen. Weiterhin sei eine Schubtherapie von der Therapie in chronischen Phasen abzugrenzen und eine Anpassung auch in der chronischen Phase gehöre zur ZVT.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>In der zuletzt 2018 aktualisierten europäischen Leitlinie zur AD (2;3) wird für Kinder mit schwerer AD als Therapieoption die systemische Gabe von Ciclosporin, Methotrexat (MTX), Azathioprin und Mycophenolat angeführt, aber mit dem Hinweis des Off-Label-Use. Auch in Deutschland sind diese Wirkstoffe für die Behandlung der AD bei Kindern (&lt; 12 Jahren) nicht zugelassen.</p> <p>Systemische Glukokortikoide (CS) werden bei Kindern mit einer AD im Allgemeinen (auch in der genannten Leitlinie) – außer zur Schubtherapie – nicht empfohlen.</p> <p>Phototherapie ist bei Kindern nicht kontraindiziert, aber in der Leitlinie wird sie ebenfalls im Allgemeinen (v. a. bei Kindern unter 12 Jahren) nicht empfohlen.</p> <p>Der vom G-BA festgelegten ZVT kann die AkdÄ unter Berücksichtigung der Vorgaben der Arzneimittelnutzenverordnung (4) zustimmen, da wie erwähnt die anderen zur Behandlung der AD eingesetzten systemischen Immuntherapien bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren in Deutschland keine Zulassung besitzen.</p> <p>Aus praktisch-klinischer Sicht weist die AkdÄ aber auf Folgendes hin:</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die vom G-BA festgesetzte topische ZVT (ohne konkrete Einordnung topischer Calcineurininhibitoren) entspricht nicht den Therapiestandards für die schwere AD bei Kindern. Alternativ oder additiv zu topischen CS werden regelmäßig topische Calcineurininhibitoren (Pimecrolimus/Tacrolimus) eingesetzt. Die Formulierung „unter Berücksichtigung von topischen CS und topischem Tacrolimus“ kann daher als leitliniengerechter Einsatz nur dann verstanden werden, wenn damit die Gabe von topischen CS für eine begrenzte Zeit bei akutem Schub und als proaktive Therapie (2–3 x/Woche, maximal 20 Wochen) und für die Behandlung sensitiver Hautareale (z. B. Gesicht) sowie für die längerfristige proaktive Therapie die Gabe von topischem Tacrolimus gemeint ist (2;3;5-7).</p> <p>Ohne Berücksichtigung der Vorgaben der Arzneimittelnutzenverordnung – Ausschluss von nicht zugelassenen Wirkstoffen als ZVT – hätte ein Vergleich wie folgt festgelegt werden können: Dupilumab + topische Therapie versus einem anderen immunmodulatorischen Wirkstoff (MTX, Azathioprin oder Ciclosporin) + topische Therapie versus topische Therapie + Placebo. Durch die Festlegung der ZVT ohne die konventionellen, den Leitlinien entsprechend eingesetzten immunmodulatorischen Wirkstoffe ist letztlich nicht beurteilbar, ob Dupilumab einen Zusatznutzen gegenüber anderen – zwar im Off-Label-Use – eingesetzten systemisch verabreichten Wirkstoffe aufweist. Der Ausschluss von vor allem in der Pädiatrie mangels Alternativen im Off-Label-Use eingesetzten Wirkstoffen für die Festlegung der ZVT erweist sich als nicht zielführend für eine dem</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. 54–55, Tab. 14</p>	<p>Therapiestandard entsprechende Nutzenbewertung. Der AkdÄ ist dabei bewusst, dass sich auch der pharmazeutische Unternehmer (pU) bei der Erstellung des Studiendesigns an die Vorgaben der Zulassung halten muss und deshalb Placebo als Vergleich zu akzeptieren ist. Zumindest hätte aber ein indirekter Vergleich zwischen Dupilumab und den anderen konventionellen Immunmodulatoren aufgrund umfangreich vorliegender Daten (2;3) zur Behandlung der AD im Kindes- und Jugendalter geprüft bzw. durchgeführt werden können.</p> <p>Der pU legt zur Nutzenbewertung die Studien CHRONOS (Gesamtpopulation) (8) und AD-1652 (9) vor.</p> <p>Die Studie CHRONOS wurde bereits für die Nutzenbewertung von Jugendlichen (Alter 12–17 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer AD vom G-BA (10) und vom IQWiG (11) herangezogen (nur Altersstratum <math>\geq 18</math> bis <math>&lt; 40</math> Jahre). Hierbei wurden die Ergebnisse für dieses Altersstratum auf Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer AD übertragen („Evidenztransfer“). Die Bewertung ergab einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen – aufgrund des Evidenztransfers und der Limitationen der verfügbaren Evidenz.</p> <p>Die ZVT wurde in dieser Studie (laut IQWiG und G-BA) nur mit Einschränkungen umgesetzt: kein proaktiver Therapieansatz und ausschließlich reaktive Therapie im Vergleichsarm; zu Studieneintritt keine patientenindividuelle Therapiestrategie; Unklarheit zum Vorgehen beim Einsatz einer 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)
IQWiG Dossier- bewertung S. 14	<p>In der Studie AD-1652 sieht die AkdÄ ebenfalls die Umsetzung der ZVT als unzureichend an und folgt damit den Ausführungen des IQWiG (s. IQWiG Dossierbewertung A20-123 Tabelle 14 Seite 54–55):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine patientenindividuelle Entscheidung, welche Therapie zu Beginn/in den beiden Wochen vor der Studie angewandt werden soll (alle erhalten mittelpotente topische CS)</li> <li>• keine topische Behandlung mit Tacrolimus erlaubt</li> <li>• keine proaktive Therapiestrategie, sondern nur eine reaktive mit einer Erhöhung des topischen CS bei Verschlechterung des Krankheitsbildes</li> </ul> <p>Anzuführen ist weiterhin der Hinweis des IQWiG (s. Seite 14 Dossierbewertung A20-123) auf die unterschiedlichen Therapieansätze in der Verum- und in der Kontrollgruppe: zum einen der reaktive, zum anderen der proaktive Therapieansatz. Die kontinuierliche Gabe von Dupilumab (auch bei läsionsfreier Haut) entspricht einem proaktiven Ansatz, während in den Kontrollgruppen lediglich ein reaktiver Ansatz, d. h. die intermittierende Gabe von topischen Steroiden (je nach Auftreten von Läsionen) angewandt wurde. Die Übertragbarkeit auf die Versorgung ist somit erschwert, da hier unterschiedliche Therapieansätze miteinander verglichen werden. Eine Erhaltungstherapie als proaktive topische Therapie wäre mit Tacrolimus 0,03 % oder 0,1 % oder Pimecrolimus 1 % möglich gewesen, diese wurde aber in den Studien nicht durchgeführt.</p>	<p>Es war zu Beginn der Studie keine patientenindividuelle Entscheidung vorgesehen, welche Therapie für die Patientinnen und Patienten im Einzelfall zu Studieneintritt optimal gewesen wäre. Weiterhin war eine topische Behandlung mit Tacrolimus als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie während der Behandlung mit der Studienmedikation nicht erlaubt.</p> <p>Darüber hinaus ist eine Behandlungsdauer von 16 Wochen nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab als Langzeitbehandlung bei der chronisch verlaufenden sowie saisonal fluktuierenden atopischen Dermatitis zu machen.</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. 10–18</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung S. 4–5</p>	<p><b><u>Vorgelegte Evidenz: Studiendesign und Endpunkte</u></b></p> <p><b>Studie CHRONOS (Altersstratum ≥ 18 bis &lt; 40 Jahre)</b></p> <p><u>Studiendesign</u></p> <p>Randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie zum Vergleich von Dupilumab + topisches CS (in verschiedenen Dosierungen und Dosierungsintervallen).</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <p>Erwachsene mit chronischer, mittelschwerer bis schwerer AD und dokumentiertem unzureichendem Ansprechen auf topische CS; Therapie innerhalb der letzten sechs Monate vor Studieneinschluss; IGA ≥ 3; Läsionen ≥ 10 % der Körperoberfläche; EASI-Score ≥ 16; Peak Pruritus NRS ≥ 3.</p> <p><u>Studiendauer</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 52 Wochen</li> </ul> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Die Übertragbarkeit der Daten aus der Studie CHRONOS mit Erwachsenen (Subgruppe Altersstratum ≥ 18 bis &lt; 40 Jahre) auf Kinder von 6–11 Jahren erscheint zunächst nachvollziehbar, wengleich auch das IQWiG von einem erheblichen Verzerrungspotenzial ausgeht. Im Dossier A20-123 des IQWiG Seite 4–5 wird die Übertragbarkeit der Ergebnisse damit begründet, dass die Pathogenese und das Krankheitsbild im Anwendungsgebiet der AD bei Kindern von 6–11 Jahren und Erwachsenen hinreichend ähnlich sind, dass in der Studie</p>	<p>Eine Übertragbarkeit der Daten von Erwachsenen auf Kinder ist, wie auch das IQWiG in seiner Nutzenbewertung ausführt, im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis möglich, da Pathogenese und Krankheitsbild bei Kindern und Erwachsenen hinreichend ähnlich sind, in der Studie CHRONOS keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter beobachtet wurde und sich in der Studie AD-1652 konsistente und große Effekte über die verschiedenen in beiden Studien erhobenen Endpunkte hinweg zeigten.</p> <p>Hinsichtlich der Krankheitsschwere unterscheidet sich das zugelassene Anwendungsgebiet von Dupilumab zwischen Erwachsenen (mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis) und Kindern von 6 bis 11 Jahren (schwere atopische Dermatitis). In der vorliegenden Situation wird für die Bewertung das Altersstratum ≥ 18 bis &lt; 40 Jahre der Studie CHRONOS berücksichtigt, das sowohl Patientinnen und Patienten mit schwerer als auch mittelschwerer atopischer Dermatitis umfasst. Entsprechend der Einteilung der Schweregrade nach Eczema Area and Severity Index (EASI) bzw. Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) lag in der Gesamtpopulation sowie dem relevanten Altersstratum der Studie CHRONOS nach eigenen Berechnungen basierend auf Mittelwerten und Standardabweichungen unter Annahme einer Normalverteilung überwiegend (&gt; 80 %) eine schwere Krankheitsausprägung vor. Da sich in der Studie CHRONOS keine bedeutsamen Effektmodifikationen durch die Krankheitsschwere zeigen, ist die Übertragung der Ergebnisse des Altersstratums ≥ 18 bis &lt; 40 Jahre mit mittelschwerer bis schwerer atopischer</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>CHRONOS keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter beobachtet wurde und dass innerhalb und im Vergleich mit der Studie CHRONOS konsistente und große Effekte beobachtet wurden.</p> <p>Dieser Übertragbarkeit kann die AkdÄ nicht folgen:</p> <p>Zahlreiche Studien belegen die Unterschiede in der Pathogenese zwischen einer AD, die im Erwachsenenalter bereits jahrzehntelang läuft, mit der AD eines Kindes, die erst einen relativ kurzen Krankheitsverlauf zeigt. Chronische Erkrankungen, die über Jahrzehnte andauern, verursachen regelhaft sekundäre Schäden an der Haut, die direkt in die Pathogenese mit einfließen. Somit sind Kinder und Erwachsene hinsichtlich Pathogenese und Krankheitsbild nicht vergleichbar (12-16).</p> <p><b>Studie AD-1652</b></p> <p><u>Studiendesign</u></p> <p>Randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie zum Vergleich von Dupilumab (in verschiedenen Dosierungen und Dosierungsintervallen) mit Placebo.</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <p>Kinder 6–11 Jahre und über 15 kg Körpergewicht mit einer AD seit <math>\geq 1</math> Jahr. IGA = 4, EASI <math>\geq 21</math>, betroffene BSA <math>\geq 15</math> %, mittlerer Peak Pruritus NRS <math>\geq 4</math> sowie unzureichendes Ansprechen auf topische CS innerhalb von sechs Monaten vor Beginn.</p> <p><u>Studiendauer</u></p>	<p>Dermatitis der Studie CHRONOS auf die Zielpopulation der Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis nicht infrage gestellt.</p> <p>Auf Basis dieser Argumente ist es aus Sicht des G-BA in der vorliegenden Bewertung gerechtfertigt, die Ergebnisse des Altersstratums der <math>\geq 18</math>- bis <math>&lt; 40</math>-jährigen der CHRONOS Studie für Kinder von 6 bis 11 Jahren heranzuziehen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Behandlungsdauer betrug 16 Wochen. Die geplante Dauer der Nachbeobachtung lag für die einzelnen Endpunkte bei 12 Wochen.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Hinsichtlich der Komorbiditäten und der z. T. intensiven Vortherapie in der Studienpopulation erscheint die Zielgruppe repräsentativ für Kinder mit einer schweren AD.</p> <p>Ein erheblicher Teil der in der Studie AD-1652 untersuchten 244 Kinder, die Dupilumab erhielten, und der 123 Kinder, die Placebo erhielten, hatten Komorbiditäten aus dem atopischen Formenkreis (über annähernd die Hälfte der Kinder hatten u. a. ein Asthma bronchiale). Hier fehlt die wichtige Information über die medikamentöse Therapie des Asthma bronchiale, da eine dauerhafte systemische inhalative Therapie mit Steroiden die Studienergebnisse für die AD beeinflusst haben könnte. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass in der Placebogruppe nur 17 von 120 Kindern früher einmal Steroide bekommen hatten, während dies in der Dupilumab-Gruppe 25 bzw. 30 Kinder waren. Eine Komedikation in der Dupilumab-Gruppe (z. B. dauerhafte inhalative Steroide) könnte theoretisch positive Effekte auf die AD gehabt haben, die unabhängig von Dupilumab sind.</p> <p>Die Studiendauer von 16 Wochen in der Studie AD-1652 ist nicht ausreichend, um die Wirksamkeit eines Wirkstoffs bei einer chronischen, in Schüben verlaufenden Krankheit wie der AD zu</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	bewerten. Dazu ist eine Mindeststudiendauer von 52 Wochen nötig und auch zu fordern.									
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 19–27, S. 57–59</p> <p>IQWiG Dossierbewertung S. 21–24, Tab. 6 + 7</p>	<p><b>Endpunkte</b></p> <p>Dargestellt wird ein Auszug der vom IQWiG bewerteten Endpunkte in den Studien CHRONOS und AD-1652. Ergebnisse zu weiteren Endpunkten sind der IQWiG Dossierbewertung zu entnehmen.</p> <p>Für die Studie CHRONOS (Altersstratum <math>\geq 18</math> bis <math>&lt; 40</math> Jahre) wurden vom IQWiG ausschließlich die Endpunkte herangezogen, die die Grundlage für das Fazit der IQWiG Dossierbewertung A17-63 (17) und den Beschluss zum Verfahren von Dupilumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten (18) bildeten.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Die Begrenzung der Endpunkte auf die genannten ist aufgrund der methodischen Vorgehensweise des IQWiG nachvollziehbar – es stellt sich allerdings die Frage, ob diese für die Bewertung des Zusatznutzens bei Kindern ausreichend sind, da sie nur einen Ausschnitt aus den relevanten Endpunkten widerspiegeln.</p> <p><b>Endpunkte Nutzen</b></p> <p><b>Studie CHRONOS (Altersstratum <math>\geq 18</math> bis <math>&lt; 40</math> Jahre)</b></p> <p><b>Morbidität</b></p> <table border="1" data-bbox="331 1295 1193 1361"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Dupilumab + TCS</th> <th>Placebo + TCS</th> <th>Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Dupilumab + TCS	Placebo + TCS	Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS					<p>Für die Nutzenbewertung von Dupilumab zur Behandlung der schweren atopischen Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, liegen aus der CHRONOS Studie für das Altersstratum der <math>\geq 18</math> bis <math>&lt; 40</math>-jährigen Ergebnisse im Vergleich zu Placebo + TCS zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. Eine Übertragung der Evidenz auf Kinder ist möglich, da Pathogenese und Krankheitsbild bei Kindern und Erwachsenen hinreichend ähnlich sind, in der Studie CHRONOS keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter beobachtet wurde und sich in der der Studie AD-1652 zu Woche 16 konsistente und große Effekte über die verschiedenen Endpunkte hinweg zeigten.</p> <p>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.</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>Im relevanten Altersstratum zeigt sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ein negativer Effekt, der durch den Endpunkt</p>
Endpunkt	Dupilumab + TCS	Placebo + TCS	Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS							

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																					
		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR (95 % CI); p-Wert	<p>Augenerkrankungen hervorgerufen wird. Dieser negative Effekt zeigt sich in der ergänzend dargestellten Studie AD-1652 mit Patientinnen und Patienten der Zielpopulation nicht. Insgesamt stellt der negative Effekt im Endpunkt Augenerkrankungen im relevanten Altersstratum der Studie CHRONOS die positiven Effekte von Dupilumab nicht infrage. 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.</p> <p>Darüber hinaus werden diese im Altersstratum der Patienten von <math>\geq 18</math> bis <math>&lt; 40</math> Jahren gezeigten Vorteile von Dupilumab in der CHRONOS-Studie deutlich durch die Ergebnisse der Studie AD-1652 gestützt.</p>																																					
	Juckreiz – Peak Pruritus NRS (Verbesserung um $\geq 4$ Punkte)	50	31 (62,0)	182	59 (32,4)	1,86 (1,37; 2,53); F. $< 0,001$																																						
	CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; NRS: Numerical Rating Scale; RR: relatives Risiko; TCS: topische Glukokortikoide																																											
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkte</th> <th colspan="3">Dupilumab + TCS</th> <th colspan="3">Placebo + TCS</th> <th rowspan="2">Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS MD (95 % CI); p-Wert</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>MW</th> <th><math>\Delta</math></th> <th>N</th> <th>MW</th> <th><math>\Delta</math></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patientenberichtete Symptomatik – POEM</td> <td>50</td> <td>20,5</td> <td>-12,5</td> <td>189</td> <td>20,4</td> <td>-7,1</td> <td>-5,5 (-7,54; -3,41); R. <math>&lt; 0,001</math></td> </tr> <tr> <td>Schlafstörungen – SCORAD VAS</td> <td>52</td> <td>5,4</td> <td>-4,1</td> <td>189</td> <td>4,9</td> <td>-2,9</td> <td>-1,2 (-1,75; -0,59); Z. <math>&lt; 0,001</math></td> </tr> <tr> <td>Gesundheitszustand and EQ-5D VAS</td> <td>52</td> <td>58,4</td> <td>20,1</td> <td>189</td> <td>55,2</td> <td>15,4</td> <td>4,7 (-0,28; 9,64); HH. 0,064</td> </tr> </tbody> </table>							Endpunkte	Dupilumab + TCS			Placebo + TCS			Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS MD (95 % CI); p-Wert	N	MW	$\Delta$	N	MW	$\Delta$	Patientenberichtete Symptomatik – POEM	50	20,5	-12,5	189	20,4	-7,1	-5,5 (-7,54; -3,41); R. $< 0,001$	Schlafstörungen – SCORAD VAS	52	5,4	-4,1	189	4,9	-2,9	-1,2 (-1,75; -0,59); Z. $< 0,001$	Gesundheitszustand and EQ-5D VAS	52	58,4	20,1	189	55,2	15,4
Endpunkte	Dupilumab + TCS			Placebo + TCS			Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS MD (95 % CI); p-Wert																																					
	N	MW	$\Delta$	N	MW	$\Delta$																																						
Patientenberichtete Symptomatik – POEM	50	20,5	-12,5	189	20,4	-7,1	-5,5 (-7,54; -3,41); R. $< 0,001$																																					
Schlafstörungen – SCORAD VAS	52	5,4	-4,1	189	4,9	-2,9	-1,2 (-1,75; -0,59); Z. $< 0,001$																																					
Gesundheitszustand and EQ-5D VAS	52	58,4	20,1	189	55,2	15,4	4,7 (-0,28; 9,64); HH. 0,064																																					
	CI: Konfidenzintervall; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert (zu Studienbeginn); N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; RR: relatives Risiko; SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis; TCS: topische Glukokortikoide; $\Delta$ : Änderung zu Woche 52 (MW)																																											
	<u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u>																																											
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Dupilumab + TCS</th> <th>Placebo + TCS</th> <th>Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>						Endpunkt	Dupilumab + TCS	Placebo + TCS	Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS																																		
Endpunkt	Dupilumab + TCS	Placebo + TCS	Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS																																									
IQWiG Dossier- bewertung																																												



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
S. 57–59, Tab. 16, 17           IQWiG Dossier- bewertung S. 21–22, Tab. 6		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR (95 % CI); p-Wert															
	Juckreiz – Worst Itch Score (Verbesserung um ≥ 4 Punkte)	118	R. 65 (55,1)	S. 59	T. 6 (10,2)	J. 5,51 (2,54; 11,92); VV. < 0,001															
	Response (EASI 75)	V. 120	X. 86 (71,7)	Y. 59	Z. 19 (32,2)	AA. 2,19 (1,48; 3,22); BBB. < 0,001															
	CI: Konfidenzintervall; EASI: Eczema Area and Severity Index; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; TCS: topische Glukokortikoide																				
	<p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Bei den Endpunkten zeigen sich für Dupilumab positive Effekte innerhalb des Zeitraums von 16 Wochen gegenüber Placebo.</p> <p><b>Endpunkte Schaden</b></p> <p><b>Studie CHRONOS (Altersstratum ≥ 18 bis &lt; 40 Jahre)</b></p> <p><b>Nebenwirkungen</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th colspan="2">Dupilumab + TCS</th> <th colspan="2">Placebo + TCS</th> <th rowspan="2">Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>Patienten mit Ereignis n (%)</th> <th>N</th> <th>Patienten mit Ereignis n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Augenerkrankun- gen (SOC, UE)</td> <td>D. 55</td> <td>EE. 17 (30,9)</td> <td>F. 189</td> <td>GG. 22 (11,6)</td> <td>HH. 2,66 (1,52; 4,65); III. &lt; 0,001</td> </tr> </tbody> </table> <p>CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; SOC: Systemorganklasse; TCS: topische Glukokortikoide; UE: unerwünschte Ereignisse</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p>							Endpunkt	Dupilumab + TCS		Placebo + TCS		Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Augenerkrankun- gen (SOC, UE)	D. 55	EE. 17 (30,9)	F. 189
Endpunkt	Dupilumab + TCS		Placebo + TCS		Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS																
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)																	
Augenerkrankun- gen (SOC, UE)	D. 55	EE. 17 (30,9)	F. 189	GG. 22 (11,6)	HH. 2,66 (1,52; 4,65); III. < 0,001																

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. 57–58, Tab. 16</p>	<p>Bezüglich des Schadens finden sich in der Literatur und in der CHRONOS-Studie Konjunktivitiden in der Häufung von ca. 1:4 behandelten Patienten. Die unerwünschten Wirkungen auf die Konjunktivitis zu beschränken ist inkorrekt. In großen Metaanalysen (19) ist das Risiko bei Interleukin-4-Rezeptor-<math>\alpha</math>-Blockade (Dupilumab) Injektionsreaktionen zu bekommen 1,6–3-fach erhöht. In der Fachinformation der FDA (20) werden bei 6–18 % der Patienten Injektionsreaktionen und bei 5–16 % eine Antikörperbildung gegen Dupilumab angegeben.</p> <p>In der CHRONOS-Studie und in der Dossierbewertung des IQWiG wird nicht ausgeführt, welche Augenerkrankungen auftreten. Es ist ein großer Unterschied, ob „nur“ die Konjunktiven betroffen sind oder andere Bestandteile des Auges. In einer Arbeit bei 46 Patienten, die prospektiv an einem einzelnen Zentrum (mit einem medianen Alter von 41 Jahren) mit Dupilumab für AD oder Asthma behandelt wurden, fanden sich bei über 1/3 der Patienten unerwünschte Wirkungen am Auge von mittlerer bis mäßiger Schwere. Es waren nicht nur die Konjunktiven, sondern auch die Hornhaut in Form einer Keratitis betroffen (21). In einer anderen Arbeit wurden zehn Patienten, die mit Dupilumab behandelt wurden, beschrieben. Neun dieser zehn Patienten erlitten Augenkomplikationen, darunter eine Herpes simplex-Virus-Uveitis. Außerdem kam es zu einer Varizella-zoster-Virusmeningitis (22).</p> <p><b>Studie AD-1652</b></p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th colspan="2">Dupilumab + TCS</th> <th colspan="2">Placebo + TCS</th> <th>Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS</th> </tr> <tr> <td></td> <td>N</td> <td>Patienten mit Ereignis n (%)</td> <td>N</td> <td>Patienten mit Ereignis n (%)</td> <td>RR (95 % CI); p-Wert</td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Augenerkrankun- gen (SOC, UE)</td> <td>K. 120</td> <td>LLL. 7 (5,8)</td> <td>M. 20</td> <td>NNN.8 (6,7)</td> <td>D. 0,88 (0,33; 2,34); PPP. 0,864</td> </tr> </tbody> </table> <p>Q. CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; SOC: Systemorganklasse; TCS: topische Glukokortikoide; UE: unerwünschte Ereignisse</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>In Anbetracht der Tatsache, dass die Studie bei Kindern nur 16 Wochen Beobachtungsdauer beinhaltete und eine Augenbeteiligung bei AD bei Kindern nicht ungewöhnlich ist, ist die Sicherheit der Gabe von Dupilumab bei Kindern aufgrund der relativ schlechten Studienlage aktuell nicht beurteilbar. Ohne eine entsprechend gut designte Studie mit ausreichender Beobachtungsdauer in der Pädiatrie ist der Schaden, der durch Dupilumab bei Kindern entstehen kann, im Moment aufgrund dieser Studienlage nicht abzuschätzen. Auszuschließen ist ein signifikanter Schaden nicht. Die systemisch applizierten herkömmlichen immunmodulatorischen Wirkstoffe haben ebenso signifikante unerwünschte Wirkungen, aber letztlich wäre der Head-to-head-Vergleich erforderlich, um zu belegen, dass Dupilumab das bessere Sicherheitsprofil hat.</p> <p>Bei Erwachsenen wurde eine signifikante Gewichtszunahme (6 kg/ Jahr) beobachtet (23), eine ähnlich ausgeprägte Zunahme wäre bei Kindern nicht zu akzeptieren.</p>	Endpunkt	Dupilumab + TCS		Placebo + TCS		Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS		N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR (95 % CI); p-Wert	Augenerkrankun- gen (SOC, UE)	K. 120	LLL. 7 (5,8)	M. 20	NNN.8 (6,7)	D. 0,88 (0,33; 2,34); PPP. 0,864	
Endpunkt	Dupilumab + TCS		Placebo + TCS		Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS															
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR (95 % CI); p-Wert															
Augenerkrankun- gen (SOC, UE)	K. 120	LLL. 7 (5,8)	M. 20	NNN.8 (6,7)	D. 0,88 (0,33; 2,34); PPP. 0,864															

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
IQWiG Dossierbewertung S. 8, 28–30	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Die AkdÄ sieht im Gegensatz zum IQWiG für Dupilumab keinen Zusatznutzen gegenüber der ZVT.</p> <p>Tabelle 2: IQWiG Dossierbewertung des Zusatznutzens von Dupilumab</p> <table border="1" data-bbox="331 625 1191 1002"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 625 546 721">Indikation</th> <th data-bbox="546 625 943 721">Zweckmäßige Vergleichstherapie</th> <th data-bbox="943 625 1191 721">Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 721 546 1002">                     Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt                 </td> <td data-bbox="546 721 943 1002">                     ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3</li> <li>• Tacrolimus (topisch)</li> </ul> </td> <td data-bbox="943 721 1191 1002">                     Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen                 </td> </tr> </tbody> </table>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt	ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3</li> <li>• Tacrolimus (topisch)</li> </ul>	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	<p>Zusammenfassend ergibt sich für Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens						
Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt	ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3</li> <li>• Tacrolimus (topisch)</li> </ul>	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen						
	<p><b><u>Zusammenfassende Bewertung</u></b></p> <p>Der Bewertung des IQWiG, dass es einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gibt, stimmt die AkdÄ nicht zu. Sie begründet dies wie folgt:</p> <p>Die vorliegenden Studiendaten belegen keinen Zusatznutzen gegenüber einer dem aktuellen Standard entsprechenden Therapie, da die dafür notwendigen Daten in Form eines Vergleichs mit anderen systemisch wirkenden</p>	<p>Die zusammenfassenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>						

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>immunmodulatorischen Wirkstoffen oder einer proaktiven topischen Therapie nicht vorliegen.</p> <p>Die vom pU vorgelegte Studie CHRONOS unter Stratifizierung einer Altersgruppe von 18 bis 40 Jahren ist aufgrund der erheblichen Unterschiede in der Pathophysiologie (z. B. bei IL-4-abhängigen T-Zell-Subpopulationen) zwischen der AD beim Kind und Erwachsenen dazu nicht geeignet. Der „Evidenztransfer“ des IQWiG mit Übertragung der Ergebnisse für Erwachsene im Alter von 18 bis 40 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD aus der Studie CHRONOS auf Kinder im Alter 6–11 Jahren mit schwerer AD ist daher nicht zu vertreten.</p> <p>Die vom pU eingereichte Studie AD-1652 für die Altersgruppe von 6 bis 11 Jahren eignet sich aufgrund der zu kurzen Studiendauer (16 Wochen) ebenfalls nicht für die Bewertung des Zusatznutzens. Zwar gibt es Hinweise für positive Effekte von Dupilumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ein kurzfristiger positiver Effekt ist nachweisbar</li> <li>• die positiven Effekte sind quantitativ relativ deutlich, sodass sie auch bei nicht standardgemäßer Basis-/Vergleichstherapie auf einen Zusatznutzen hinweisen könnten</li> </ul> <p>Ein Vergleich vs. Placebo ist aber nur vertretbar bzw. möglich, da in Deutschland keine systemischen Immunsuppressiva für die AD bei Kindern zugelassen sind.</p> <p>Zudem besteht aufgrund der bisher schwer abschätzbaren Nebenwirkungen u. a. am Auge zurzeit ein nicht abschließend beurteilbares Risiko bei dem Einsatz von Dupilumab bei Kindern</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und Jugendlichen mit schwerer AD. Die kurze Studiendauer von 16 Wochen lässt zudem keine validen Aussagen weder zur Wirksamkeit noch zu dem Sicherheitsprofil von Dupilumab insgesamt zu.</p> <p>Der pU wird aufgefordert, eine Studie über 52 Wochen bei Kindern und Jugendlichen mit Dupilumab vs. ZVT in Form einer proaktiven Therapie mit topischem Tacrolimus zur Behandlung der chronischen Entzündung und mit topischen CS zur kurzfristigen Behandlung der Schübe durchzuführen. Mit den Ergebnissen dieser Studie könnte der Stellenwert von Dupilumab innerhalb der Therapieoptionen für die schwere AD im Kindes- und Jugendalter besser beurteilt werden.</p>	
	<p><b>Fazit</b></p> <p>Die AkdÄ sieht für Dupilumab in dem Anwendungsgebiet „Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt“ keinen Zusatznutzen gegenüber der ZVT.</p>	<p>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.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Sanofi-Aventis Groupe: Fachinformation "Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigen". Paris, Stand: November 2020.
2. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T et al.: Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 657-682.
3. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T et al.: Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 850-878.
4. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV): <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf> Letzter Zugriff: 13. April 2021.
5. Kannenberg SM, Karabus S, Visser WI et al.: Paediatric atopic eczema (atopic dermatitis) in South Africa: A practical algorithm for the management of mild-to-moderate disease in daily clinical practice. *S Afr Fam Pract* (2004) 2020; 62: e1-e9.
6. Stander S: Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2021; 384: 1136-1143.
7. Tracy A, Bhatti S, Eichenfield LF: Update on pediatric atopic dermatitis. *Cutis* 2020; 106: 143-146.
8. 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.
9. Paller AS, Seyger MMB, Alejandro Magarinos G et al.: Efficacy and safety of ixekizumab in a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study in paediatric patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IXORA-PEDS). *Br J Dermatol* 2020; 183: 231-241.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Bundesanzeiger: 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 (neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre): <https://www.bundesanzeiger.de/pub/publication/sQKSeXUHhRNlueahq5N/content/sQKSeXUHhRNlueahq5N/BAanz%20AT%2002.04.2020%20B6.pdf?inline> (letzter Zugriff: 13. April 2021). Berlin, 2. April 2020.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 847 Dupilumab (atopische Dermatitis bei Jugendlichen) - Auftrag A19-75 - Version 1.0: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3303/2019-09-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Dupilumab\\_D-483.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3303/2019-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab_D-483.pdf) (letzter Zugriff: 13. April 2021). Köln, Stand: 28. November 2019.
12. Brunner PM, Israel A, Zhang N et al.: Early-onset pediatric atopic dermatitis is characterized by TH2/TH17/TH22-centered inflammation and lipid alterations. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 2094-2106.
13. Czarnowicki T, He H, Canter T et al.: Evolution of pathologic T-cell subsets in patients with atopic dermatitis from infancy to adulthood. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145: 215-228.
14. Czarnowicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E: Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 1-11.

15. Renert-Yuval Y, Del Duca E, Pavel AB et al.: The molecular features of normal and atopic dermatitis skin in infants, children, adolescents, and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2021.
16. Shi B, Bangayan NJ, Curd E et al.: The skin microbiome is different in pediatric versus adult atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 1233-1236.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 601 Dupilumab (atopische Dermatitis) - Auftrag A17-63 - Version 1.0: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2206/2017-12-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Dupilumab-D-328.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2206/2017-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab-D-328.pdf) (letzter Zugriff: 13. April 2021). Köln, Stand: 27. Februar 2018.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Bundesanzeiger: 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: <https://www.bundesanzeiger.de/pub/publication/qmxq0DXy4CbHIE76s6/content/qmxq0DXy4CbHIE76s6/BAanz%20AT%2019.06.2018%20B3.pdf?inline> (letzter Zugriff: 13. April 2021). Berlin, 19. Juni 2018.
19. Ou Z, Chen C, Chen A et al.: Adverse events of Dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: A meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2018; 54: 303-310.
20. Food and drug administration (FDA): Dupixent (dupilumab) injection, for subcutaneous use: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/761055s007lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761055s007lbl.pdf) (letzter Zugriff: 13. April 2021). Oktober 2018.
21. Touhouche AT, Cassagne M, Berard E et al.: Incidence and risk factors for dupilumab associated ocular adverse events: a real-life prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35: 172-179.
22. Ivert LU, Johansson EK, Dal H et al.: Association between atopic dermatitis and cardiovascular disease: a nationwide register-based case-control study from Sweden. *Acta Derm Venereol* 2019; 99: 865-870.
23. Johansson EK, Ivert LU, Bradley B et al.: Weight gain in patients with severe atopic dermatitis treated with dupilumab: a cohort study. *BMC Dermatol* 2020; 20: 8.

## 5.9 Stellungnahme: vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.4.2021
Stellungnahme zu	Dupilumab (Dupixent)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

## 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 1. April 2021 eine IQWiG-Nutzenbewertung zu Dupilumab (Dupixent) von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Dupilumab im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien fest: topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 3 sowie Tacrolimus (topisch). Darüber hinaus legt der G-BA eine umfassende Liste an ergänzenden Hinweisen zur zVT fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Die Bewertung basiert auf einer Übertragung der Ergebnisse des Altersstratums <math>\geq 18</math> bis <math>&lt; 40</math> Jahre in der Studie CHRONOS mit Erwachsenen auf die Kinder von 6 bis 11 Jahren. Die zudem vorgelegte Studie mit Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren wurde aufgrund der Behandlungsdauer von 16 Wochen nur ergänzend darstellt.</p>	<p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Methodisches Vorgehen der IQWiG-Nutzenbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien und zu berücksichtigten Endpunkten.</p> <p>Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligten darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Die damit jedoch verbundenen Probleme wurden seitens des vfa stets in den Stellungnahmen zu den zurückliegenden Verfahren ausführlich beschrieben. Insb. nach einem halben Jahr der nun geltenden Vorgehensweise erscheint ein Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung, die im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, als nicht mehr vertretbar. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung und des Stellungnahmeverfahrens sicherstellen. Mit dem Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung aktuell in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent.</p> <p>Im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens muss das IQWiG die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleisten und zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehren.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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:	

### 5.10 Stellungnahme: Deutsche Haut- und Allergiehilfe e.V.

Datum	<< 22.04.21 >>
Stellungnahme zu	<<Dupilumab - 2021-01-01-D-621>>
Stellungnahme von	<<Deutsche Haut- und Allergiehilfe e.V.>>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Haut- und Allergiehilfe e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Neurodermitis (atopisches Ekzem) betrifft allein in Deutschland etwa 1,4 Millionen Kinder und Jugendliche bis 20 Jahren – das entspricht etwa 10 bis 15 Prozent. Besonders betroffen sind Kinder bis zum Ende des Grundschulalters.</p> <p>Diese Lebensphase ist prägend für das gesamte weitere Leben. Neurodermitis ist eine Erkrankung, die nicht nur die betroffenen Kinder, sondern ihre ganze Familie in erheblichem Maße beeinträchtigt (1). Leitsymptom ist ein starker Juckreiz, der massive Störungen des Schlafes bei Kindern und ihren Eltern hervorruft mit einem hohen Leidensdruck verbunden ist (2). Die Deutsche Haut- und Allergiehilfe wird immer wieder mit der extrem hohen Belastung der betroffenen Familien durch die Erkrankung konfrontiert. Im Vordergrund stehen dabei der quälende Juckreiz und der damit verbundene Schlafmangel. Schlafmangel kann sich in vielerlei Hinsicht negativ auf die körperliche und kognitive Entwicklung von Kindern auswirken (3, 4). Bei Schulkindern kommt vor allem die mangelnde Konzentrationsfähigkeit zum Tragen, die wiederum zu Schwierigkeiten beim Lernen sowie zu Fehltagen führen kann. Nicht umsonst ist im Schulgesetz ein Nachteilsausgleich auch für von Neurodermitis betroffene Kinder verankert (5, 6). Nicht zu vernachlässigen sind die seelischen Auswirkungen der Erkrankung durch Stigmatisierung und eingeschränkte Teilhabe der betroffenen Kinder, z. B. beim Sport, Klassenfahrten usw. Ein negatives Selbstbild, Ängste und depressive Störungen können die Folgen sein.</p>	<p>Eine Übertragbarkeit der Daten von Erwachsenen auf Kinder ist, wie auch das IQWiG in seiner Nutzenbewertung ausführt, im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis möglich, da Pathogenese und Krankheitsbild bei Kindern und Erwachsenen hinreichend ähnlich sind, in der Studie CHRONOS keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter beobachtet wurde und sich in der Studie AD-1652 konsistente und große Effekte über die verschiedenen in beiden Studien erhobenen Endpunkte hinweg zeigten.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Haut- und Allergiehilfe e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Bedarf an innovativen Medikamenten, die ein besseres Management der schubweise verlaufenden Erkrankung bei Kindern ermöglichen, ist hoch.</p> <p>Kinder haben das Recht auf eine bestmögliche Behandlung mit für sie zugelassenen Arzneimitteln. Aus diesem Grund müssen seit 2008 neu zugelassene Arzneimittel in der EU auch auf einen möglichen Einsatz bei Kindern geprüft werden. Gleichzeitig sollen Kinder vor unnötigen klinischen Studien geschützt werden. Aus diesem Grund plädiert die Deutsche Haut- und Allergiehilfe e.V. dafür, den Weg zu innovativen Arzneimitteln für Kinder so sicher und gleichzeitig unkompliziert wie möglich zu gestalten. Dazu gehört unseres Erachtens auch die Möglichkeit, zum Nachweis des Zusatznutzens von Arzneimitteln für Kinder die Daten aus entsprechenden Studien mit Erwachsenen und Jugendlichen heranzuziehen (Evidenztransfer).</p>	

## Literaturverzeichnis

1. [Neurodermitisreport](#), Ergebnisse von Routinedaten-Analysen der Techniker Krankenkasse aus den Jahren 2016 bis 2019, Herausgeber: Prof. Dr. Matthias Augustin Prof. Dr. Gerd Glaeske Dr. Kristina Hagenström, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP), Martinistr. 52, 20246 Hamburg
2. Yung-Sen Chang and Bor-Luen Chiang, Sleep disorders and atopic dermatitis: A 2-way street? J Allergy Clin Immunol 2018;142:1033-40, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.08.005>
3. Elsie M. Taveras et al, Prospective Study of Insufficient Sleep and Neurobehavioral Functioning Among School-Age Children, [Academic Pediatrics](#), [Volume 17, Issue 6](#), August 2017, Pages 625-632, <https://doi.org/10.1016/j.acap.2017.02.001>
4. Elsie M. Taveras et al. Chronic Sleep Curtailment and Adiposity, Pediatrics June 2014, 133 (6) 1013-1022; DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3065>
5. [Lernen und Gesundheit: Nachteilsausgleich \(dguv-lug.de\)](#)
6. [„Chronische Erkrankungen als Problem und Thema in Schule und Unterricht“](#), BZgA, ISBN 3-12-990584-7

**5.11 Stellungnahme: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)**

Datum	16.04.2021
Stellungnahme zu	DUPILUMAB IQWiG Bericht A20-123
Gemeinsame Stellungnahme von	<p style="text-align: center;"><b>Prof. Dr. Matthias Augustin<sup>1</sup></b> und <b>Prof. Dr. Thomas Werfel<sup>2</sup></b> für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)</p> <p style="text-align: center;"><i><sup>1</sup>Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP), Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf</i></p> <p style="text-align: center;"><i><sup>2</sup>Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)</i></p> <p style="text-align: center;"><b>Prof. Dr. Diamant Thaçi<sup>3</sup></b> und <b>Dr. Ralph von Kiedrowski<sup>4</sup></b> für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)</p> <p style="text-align: center;"><i><sup>3</sup>Institut und Exzellenzzentrum für Entzündungsmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck</i></p> <p style="text-align: center;"><i><sup>4</sup>Dermatologische Spezial- und Schwerpunkt-Praxis Selters und Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD e.V.)</i></p>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin, Prof. Dr. Thomas Werfel, Prof. Dr. Diamant Thaci und Dr. Ralph von Kiedrowski

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf die Dossierbewertung des IQWiG (Bericht Nr. 1088, Auftragsnummer A20-123) zur Behandlung der Neurodermitis bei Kindern im Alter von 6-11 Jahren mit Dupilumab. Die Verfasser nehmen ferner Bezug auf die vorausgehenden Stellungnahmen im Auftrage der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie zum Nutzen der Behandlung mit Dupilumab bei Erwachsenen vom 19.03.2018 und bei Kinder und Jugendlichen von 12-17 Jahren vom 21.12.2019. In diesen Stellungnahmen wurde bereits darauf hingewiesen, dass für die Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis in der Regel ein Bedarf nach Systemtherapie besteht, der mit den bisher vorliegenden Systemtherapeutika bisher nur unzureichend und meist nur im Off-label use gedeckt werden konnte. Gleiches gilt auch für die Behandlung der Kinder und Jugendlichen ab 6 Jahren, die gleichermaßen unter schweren Verlaufsformen der Neurodermitis leiden können.</p> <p>Wie bereits in den vorgenannten Stellungnahmen ausgeführt, ist Neurodermitis (auch atopische Dermatitis oder atopisches Ekzem genannt) 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 deutscher Primär- und Sekundärdatenanalysen eine Jahresprävalenz von etwa 10% bei Kindern</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin, Prof. Dr. Thomas Werfel, Prof. Dr. Diamant Thaci und Dr. Ralph von Kiedrowski

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und Jugendlichen sowie 1,7% bei Erwachsenen auf 8-9-10. Somit sind in Deutschland jährlich etwa 1,2 Mio. Erwachsene und 1,3 Mio. Kinder entsprechend 2,5 Mio. Personen pro Jahr betroffen.</p> <p>Nach neueren GKV-Daten des IVDP und der Techniker Krankenversicherung 2021<sup>11</sup> beträgt die Einjahres-Behandlungsprävalenz der atopischen Dermatitis insgesamt etwa 4,2%, davon 3,3% bei Erwachsenen und 8,4% bei Kindern und Jugendlichen bis 20 Jahren. Damit wären in Deutschland jährlich etwa 2,2 Mio. Erwachsene und 1,4 Mio. Kinder entsprechend 3,6 Mio. Personen pro Jahr betroffen, für die ein Versorgungsauftrag besteht. Unter den 2,2 Mio. Erwachsenen weisen etwa 10-15% und somit mindestens 220.000 Personen eine mittelschwere bis schwere Form der atopischen Dermatitis auf, für die eine Systemtherapie erwogen werden muss. Bei Kindern im Alter von 6-11 Jahren, deren Versorgung Gegenstand der vorliegenden Expertise ist, ist bei einer Bevölkerung von 5,1 Mio. in Deutschland und einer altersbezogenen Jahresprävalenz von etwa 8% von 408.000 betroffenen Kindern mit atopischer Dermatitis und bei einem Anteil an schwerer atopischer Dermatitis von – konservativ</p>	

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> 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..

<sup>10</sup> 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.

<sup>11</sup> Augustin M, Glaeske G, Hagenström K. Neurodermitisreport. Prävention, Versorgung und Innovation. Erstellt mit freundlicher Unterstützung der Techniker Krankenkasse. Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, 2021. PDF-Download unter [www.cvderm.de](http://www.cvderm.de); letzter Zugriff 18.04.2021

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin, Prof. Dr. Thomas Werfel, Prof. Dr. Diamant Thaci und Dr. Ralph von Kiedrowski

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kalkuliert - etwa 7% in dieser Altersgruppe von etwa 28.500 Personen mit einem Bedarf an Systemtherapie auszugehen.</p> <p>Die Einbußen der Lebensqualität sowie der mentalen und physischen Gesundheit sind bei den Betroffenen im Durchschnitt höher als bei den meisten anderen Hautkrankheiten wie auch bei vielen anderen chronischen internistischen Krankheiten wie Diabetes, Arthritis, Herzkrankheiten oder Hypertonus. So lag der EQ-5D-VAS von Personen mit Neurodermitis in Deutschland bei <math>63,6 \pm 22,0</math> und damit weitaus niedriger als bei den meisten anderen chronischen Krankheiten<sup>12</sup>.</p> <p>Signifikante klinische Prädiktoren der eingeschränkten Lebensqualität sind Pruritus, Gesichtsbefall, Xerosis, die von Ekzemen betroffene Fläche, Genitalbefall sowie Schlafstörungen<sup>13</sup>. 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 Krankheitsbewältigung<sup>14</sup>. Auch die Willingness-to-pay (Zahlungsbereitschaft) war gemäß dieser Studie bei Personen mit einer atopischen Dermatitis höher als bei den anderen vorgenannten Erkrankungen.</p>	

<sup>12</sup> 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

<sup>13</sup> 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.

<sup>14</sup> 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

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin, Prof. Dr. Thomas Werfel, Prof. Dr. Diamant Thaci und Dr. Ralph von Kiedrowski

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wichtige Bereiche der eingeschränkten Lebensqualität bei Atopischer Dermatitis sind das körperliche Befinden (quälender Juckreiz, flächige Ekzeme, chronische Trockenheit der Haut, gestörter Nachtschlaf), die psychische Krankheitslast (signifikante erhöhte Raten an Depression, Angst, Hilflosigkeit, Stigmatisierung), die Einschränkungen der Funktionsfähigkeit, die Aufmerksamkeitsstörungen in Schule, Alltag und Beruf, die Einbußen an sozialen Kontakten wie auch die Belastungen durch die Therapie selbst (täglicher Therapieaufwand, erlebte oder befürchtete Nebenwirkungen). Auch bei Kindern mit AD finden sich wie bei Jugendlichen und Erwachsenen bereits signifikant erhöhte Raten an suizidalen Gedanken, Neben den Betroffenen sind auch die nahestehenden Personen häufig mit belastet, beispielsweise durch die chronische Schlaflosigkeit und die starken körperlichen und psychischen Symptome des betroffenen Kindes.</p> <p>Neben der hohen persönlichen Krankheitslast sind auch die ökonomischen Folgen der Erkrankung mit hohen direkten und Kosten zu nennen. Die Belastung des Arbeitslebens ist jeweils signifikant höher als bei nicht Betroffenen<sup>15</sup>.</p> <p>Über die Ekzemerkrankung hinaus tragen auch eine erhöhte Komorbidität für atopische Erkrankungen sowie die deutlich größere Häufigkeit von Infektionen der Haut zur Minderung der Lebensqualität</p>	

<sup>15</sup> 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.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin, Prof. Dr. Thomas Werfel, Prof. Dr. Diamant Thaci und Dr. Ralph von Kiedrowski

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bei<sup>16</sup>. Diese Komorbidität findet sich bereits bei Kindern mit atopischer Dermatitis <sup>17</sup> <sup>18</sup> und kann zu Komplikationen bis hin zu lebensbedrohlichen viralen Infektionen wie dem Eczema herpeticatum führen. Sowohl Herpes-Infektionen als auch bakterielle Infektionen breiten sich bekanntermaßen über die läsionale, d.h. von der Neurodermitis betroffenen Haut aus<sup>19</sup>. 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<sup>20</sup><sup>21</sup>.</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</p>	

<sup>16</sup> 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.

<sup>17</sup> 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 Impairme

ies in Adults with Psoriasis Compared to Atopic Eczema. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017; 31 (1): 151-157.

<sup>21</sup> 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.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin, Prof. Dr. Thomas Werfel, Prof. Dr. Diamant Thaci und Dr. Ralph von Kiedrowski

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„patient needs“ gehen dabei weit über die Abheilung der Hautveränderungen hinaus und betreffen alle Lebensbereiche<sup>22</sup>.</p> <p>Zur Erfassung des klinischen Schweregrades der atopischen Dermatitis werden verschiedene Scores eingesetzt, von denen in Europa am häufigsten der EASI<sup>23</sup> und der SCORAD<sup>24</sup> verwendet werden. In den USA wird der weniger differenzierte Globalscore IGA bevorzugt. Ein gleichlautender internationaler Standard wurde hier bisher nicht entwickelt<sup>25</sup>. Auch für die Erfassung der Lebensqualität bei atopischer Dermatitis stehen zahlreiche Methoden zur Verfügung<sup>26</sup>. Am häufigsten wird hier bei Kindern und Jugendlichen der Child Dermatology Life Quality Index (cDLQI) eingesetzt<sup>27</sup>.</p> <p>Bei den meisten Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Atopischer Dermatitis 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</p>	

<sup>22</sup> 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.

<sup>23</sup> Leshem YA et al, *British Journal of Dermatology* (2015) 172, pp1353–1357 1353.

<sup>24</sup> 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..

<sup>25</sup> Laird M, Lo Sicco K. Defining and Measuring the Scope of Atopic Dermatitis. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1027:93-104.

<sup>26</sup> 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.

<sup>27</sup> M S Lewis-Jones 1, A Y Finlay. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br J Dermatol* 1995 Jun;132(6):942-9. doi: 10.1111/j.1365-2133.1995.tb16953.x..

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin, Prof. Dr. Thomas Werfel, Prof. Dr. Diamant Thaci und Dr. Ralph von Kiedrowski

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>notwendig. Standard der Therapie für Erwachsene und Kinder ist die S2K-Leitlinie der AWMF, die letztmals 2016 aktualisiert wurde. Eine Aktualisierung der S2k Leitlinie für die Systemtherapie der atopischen Dermatitis bei Kindern und Erwachsenen wurde 2020, d.h. vor der Zulassung von Dupilumab für die Altersgruppe 6 – 11 Jahren und vor Zulassung von Baricitinib für Erwachsene publiziert  <a href="https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/013_D_Dermatologische_Ges/013-027I_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung_Systemtherapie_2020-06.pdf">[https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/013_D_Dermatologische_Ges/013-027I_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung_Systemtherapie_2020-06.pdf];</a>  <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33491884/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33491884/]</a></p> <p>In schweren Fällen sind demnach bei Kindern wie bei Erwachsenen die Krankheitsverläufe nicht mit topischen Therapien beherrschbar, so dass Systemtherapeutika indiziert sind. UV-Licht, das bei Erwachsenen als Interventionstherapie im Schub erwogen werden kann, sollte bei Kindern in der Altersgruppe 6-11 Jahre bei der Indikation atopische Dermatitis leitliniengemäß nicht eingesetzt werden. Bisher stehen für die Langzeittherapie der Neurodermitis bei Kindern von 6-11 Jahren keine zugelassenen Systemtherapeutika zur Verfügung, so dass lediglich Off label intervallweise Ciclosporin und systemische Glukokortikosteroide<sup>28</sup> sowie – wie auch bei Erwachsenen im im Off-label Use - Immunsuppressiva wie Azathioprin, Mycophenolatmofetil</p>	

<sup>28</sup> Schmitt J, Schaekel K, Foelster-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.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin, Prof. Dr. Thomas Werfel, Prof. Dr. Diamant Thaci und Dr. Ralph von Kiedrowski

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>oder Methotrexat eingesetzt werden könnten. 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 ist<sup>29</sup>. Insbesondere strukturierte Schulungsprogramme haben sich als äußerst hilfreich für die Versorgung bei Kindern und ihren Eltern wie auch bei Erwachsenen erwiesen<sup>30-31</sup>.</p> <p>Die dermatologische Versorgung der atopischen Dermatitis in Deutschland ist inzwischen durch Primär- und Sekundärdaten gut charakterisiert<sup>32</sup>. Für die Beobachtung der Arzneimitteltherapie unter Alltagsbedingungen bei Erwachsenen und seit 2020 auch bei Kindern wurde ferner das Neurodermitis-Register TREAT gegründet<sup>33</sup>. Bei</p>	

<sup>29</sup> AWMF S3-Leitlinie Allergieprävention. [www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/061-016l\\_S3\\_Allergiepraevention\\_2014-07.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/061-016l_S3_Allergiepraevention_2014-07.pdf); letzter Zugriff 04.3.2018

<sup>30</sup> 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.

<sup>31</sup> 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 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.

<sup>32</sup> 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.

<sup>33</sup> 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 Treat Germany]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017; 15 (1): 49-59.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin, Prof. Dr. Thomas Werfel, Prof. Dr. Diamant Thaci und Dr. Ralph von Kiedrowski

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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.</p> <p>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 besteht. Angesichts der hohen chronischen Belastung vieler Patienten mit atopischer Dermatitis sowie einer Vielzahl von bisher nur unzureichend gedeckten „<i>patient needs</i>“ besteht bei den schwereren Formen ein erheblicher Bedarf nach wirksamen, zugelassenen systemischen Therapeutika. Mit Dupilumab ist für Erwachsene im Jahr 2017 erstmals ein entsprechendes Therapeutikum in die Versorgung gelangte, daß einen relevanten Mehrnutzen in der Versorgung gezeigt hat.</p> <p>Die zeichnenden Sachverständigen begrüßen daher für ihre Fachgesellschaften die Einführung des Wirkstoffes Dupilumab auch bei Kindern und Jugendlichen von 6-11 Jahren, da diese einen zusätzlichen, erheblichen ungedeckten Versorgungsbedarf aufweisen.</p> <p>Nachfolgend wird vereinfachend von „Kindern“ gesprochen, wenn die Indikationsgruppe der Kinder von 6-11 Jahren gemeint ist.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin, Prof. Dr. Thomas Werfel, Prof. Dr. Diamant Thaci und Dr. Ralph von Kiedrowski

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vor diesem Hintergrund nehmen Prof. Dr. Augustin, Prof. Dr. Werfel, Prof. Dr. Thaci und Dr. von Kiedrowski für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft bzw. die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) gemeinsam zur Dupilumab-Dossierbewertung des IQWiG vom 30.03.2021 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)
3	<p>Zitat: „Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weist der G-BA zudem darauf hin, dass bei der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorausgesetzt wird, dass bei einer Unverträglichkeit andere, alternative Wirkstoffe zur Anwendung kommen und dass ein ausschließlicher Placebovergleich sowie eine unveränderte Beibehaltung der unzureichenden (Vor-)Therapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.“</p> <p>Stellungnahme: Die zeichnenden Experten folgen der Entscheidung des GBA zur ZVT.</p>	

<p>4</p>	<p>Zitat: „Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen herangezogen.“</p> <p>Stellungnahme: Die Beschränkung auf randomisierte kontrollierte Studien mit einer Mindestbehandlungsdauer von sechs Monaten und damit der Ausschluss von Studien kürzerer Behandlungsdauer ist bei dieser Indikation nicht akzeptabel. Angesichts der hohen Krankheitslast von Neurodermitis für die Betroffenen bedeutet 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 bei Erkrankungen wie AD nicht in die Betrachtung aufzunehmen und mittelbar Patienten randomisierte Behandlungen von mehr als 16 Wochen zuzumuten, in denen ihnen eine patientenindividualisierte Behandlung nicht ermöglicht wird. Dies gilt insbesondere bei Kindern. Es gilt weiterhin insbesondere für den Wirkstoff Dupilumab, für den aus Studien in allen Altersgruppen klar wurde, dass eine maximale Wirksamkeit vor der 16. Behandlungswoche erreicht wurde und –bei Erwachsenen in der sog. Chronos-Studie- über den Zeitraum von einem Jahr auch stabil blieben (Zitat aus dem IQWiG Bericht: „Innerhalb und im Vergleich mit der Studie CHRONOS zu Woche 24 und Woche 52 zeigen sich insgesamt in der Studie AD-1652 zu Woche 16 über die verschiedenen Endpunkte hinweg konsistente und große Effekte.“</p> <p>Dem GBA wird nochmals nahegelegt, seine restriktive Haltung zur Mindestbeobachtungsdauer bei Studien an Patienten mit</p>	<p>Bei der Studie AD-1652 liegen Einschränkungen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor: Es war zu Beginn der Studie keine patientenindividuelle Entscheidung vorgesehen, welche Therapie für die Patientinnen und Patienten im Einzelfall zu Studieneintritt optimal gewesen wäre. Weiterhin war eine topische Behandlung mit Tacrolimus als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie während der Behandlung mit der Studienmedikation nicht erlaubt.</p> <p>Darüber hinaus ist eine Behandlungsdauer von 16 Wochen nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab als Langzeitbehandlung bei der chronisch verlaufenden sowie saisonal fluktuierenden atopischen Dermatitis zu machen.</p>
----------	---	--

	<p>schweren chronisch-entzündlichen Hautkrankheiten zu revidieren. Eine entsprechende Kommentierung ist bereits in der Stellungnahme zu Dupilumab bei Jugendlichen von 12-17 Jahren (A19-75) und bei Erwachsenen (A17-63) sowie in den Stellungnahmen zur Psoriasis erfolgt (Brodalumab - 2017-12-20,A17-42, DMF – 2018-01-23A17).</p>	
--	--	--

<p>4</p>	<p>Zitat: „Neben der Studie AD-1652 mit Kindern von 6 bis 11 Jahren liegt die 52-wöchige Studie CHRONOS mit Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis vor. In der vorliegenden Datenkonstellation ist die Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen aus der Studie CHRONOS auf die pädiatrische Zielpopulation möglich, da folgende Charakteristika des Anwendungsgebiets und der vorliegenden Studien die Übertragbarkeit stützen:“</p> <p>Stellungnahme: Die unmittelbare Übertragbarkeit aus einer deutlich anderen Altersgruppe auf Kinder ist in diesem Falle sachlich grundsätzlich gegeben.</p> <p>Zu den Zitaten im Einzelnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IQWiG-Bericht: „Pathogenese und Krankheitsbild sind im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren und Erwachsenen hinreichend ähnlich.“</li> </ul> <p>→ Die pathogenetische Übereinstimmung zwischen den beiden Altersgruppen ist für die Bewertung von Ansprechen, Verträglichkeit und Sicherheit hinreichend: Die Erkrankung ist in beiden Altersgruppen durch eine Überaktivierung des Th2 assoziierten Entzündung geprägt, die Prädilektionsstellen und typischen Morphen und Symptome der Erkrankung sind vergleichbar. Auf potentielle Unterschiede hinsichtlich Komorbidität und Verträglichkeit sollte jedoch geachtet werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IQWiG-Bericht: „In der Studie CHRONOS wird keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter sowie die Krankheitsschwere beobachtet.“</li> </ul>	<p>Eine Übertragbarkeit der Daten von Erwachsenen auf Kinder ist, wie auch das IQWiG in seiner Nutzenbewertung ausführt, im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis möglich, da Pathogenese und Krankheitsbild bei Kindern und Erwachsenen hinreichend ähnlich sind, in der Studie CHRONOS keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter beobachtet wurde und sich in der Studie AD-1652 konsistente und große Effekte über die verschiedenen in beiden Studien erhobenen Endpunkte hinweg zeigten.</p>
----------	---	--

	→ diese Effektmodifikation konnte nur bei Erwachsenen ab 18 Jahren geprüft werden, was theoretisch nicht ausschließt, dass diese sich bei erheblich jüngeren Personen deutlich anders verhält	
5	<p>Zitat: „Um sich der Zielpopulation anzunähern, wird für die Bewertung aus der Studie CHRONOS das Altersstratum <math>\geq 18</math> bis <math>&lt; 40</math> Jahre mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis berücksichtigt. Es werden die Ergebnisse zu Woche 52 herangezogen. Als Grundlage für die Übertragung dienen die Endpunkte, die die Grundlage für das Fazit der Dossierbewertung A17-63 und den Beschluss zum Verfahren von Dupilumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten bildeten.“</p> <p>Stellungnahme: Wie vorausgehend ausgeführt, empfehlen wir primär die Nutzung der Daten aus der Studie AD-1652 unter zusätzlicher Beachtung der CHRONOS-Studiendaten.</p>	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.
7	<p>Zitat: „Zusammenfassend ergibt sich für Kinder von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.“</p> <p>Stellungnahme: Die Experten empfehlen dem GBA aufgrund der vorausgehenden Ausführungen die Zuweisung eines beträchtlichen Zusatznutzens. Maßgeblich hierfür ist insbesondere die Tatsache, dass für die Altersgruppe der Patienten von 6-11 Jahren bislang keine für die Langzeittherapie zugelassene Systemtherapie vorlag und die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dupilumab gegenüber der bisher vornehmlich eingesetzten zulassungskonformen topischen Therapie mit Glukokortikosteroiden relevant besser ist.</p>	Aufgrund der Limitationen der verfügbaren Evidenz sowie des Evidenztransfers lässt sich hinsichtlich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten.

33-35	<p>Ausführungen zu „Ermittlung der Gesamtkohorte an Patientinnen und Patienten mit atopischer Dermatitis sowie derjenigen mit hohem Schweregrad“</p> <p>Stellungnahme: Die vorgelegten Daten des PU können sowohl für die Gesamtkohorte der Patientinnen und Patienten mit atopischer Dermatitis (AD) im Alter von 6-11 Jahren wie auch für den Anteil schwer betroffener Personen nicht bestätigt werden. Die zugrunde liegenden Angaben aus der GKV sind inkomplett und aufgrund der Unterversorgung im Bereich der systematischen Arzneimittel und der stationären Versorgung nicht zur Bemessung des Anteils an schwerer AD geeignet. Da dieser Aspekt jedoch keinen Einfluss auf die Nutzenbewertung des Arzneimittels hat, wird an dieser Stelle auf weitergehende Ausführungen verzichtet.</p>	
-------	---	--

## Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> 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..
- <sup>1</sup> 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.
- <sup>1</sup> Augustin M, Glaeske G, Hagenström K. Neurodermitisreport. Prävention, Versorgung und Innovation. Erstellt mit freundlicher Unterstützung der Techniker Krankenkasse. Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, 2021. PDF-Download unter [www.cvderm.de](http://www.cvderm.de); letzter Zugriff 18.04.2021
- <sup>1</sup> 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
- <sup>1</sup> 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.
- <sup>1</sup> 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
- <sup>1</sup> 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.
- <sup>1</sup> 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.
- <sup>1</sup> 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 in Adults with Psoriasis Compared to Atopic Eczema*. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31 (1): 151-157.
- <sup>1</sup> 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.
- <sup>1</sup> 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.
- <sup>1</sup> Leshem YA et al, *British Journal of Dermatology* (2015) 172, pp1353–1357 1353.
- <sup>1</sup> 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..
- <sup>1</sup> Laird M, Lo Sicco K. Defining and Measuring the Scope of Atopic Dermatitis. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1027:93-104.
- <sup>1</sup> 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.
- <sup>1</sup> M S Lewis-Jones 1, A Y Finlay. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br J Dermatol* 1995 Jun;132(6):942-9. doi: 10.1111/j.1365-2133.1995.tb16953.x..
- <sup>1</sup> Schmitt J, Schaekel K, Foelster-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.
- <sup>1</sup> AWMF S3-Leitlinie Allergieprävention. [www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/061-016l\\_S3\\_Allergiepraevention\\_2014-07.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/061-016l_S3_Allergiepraevention_2014-07.pdf); letzter Zugriff 04.3.2018
- <sup>1</sup> 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.
- <sup>1</sup> 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 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.

<sup>1</sup> 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.

<sup>1</sup> 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 Treat Germany]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017; 15 (1): 49-59.

## 5.12 Stellungnahme: Kindernetzwerk e.V.

Datum	22.04.2021
Stellungnahme zu	Dupixent/Dupilumap
Gemeinsame Stellungnahme von	Kindernetzwerk e.V. Am Glockenturm 6 63814 Mainaschaff Telefon 06021-12030 Telefax 06021-12446 info@kindernetzwerk.de

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Kindernetzwerk e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das knw Kindernetzwerk e. V. vertritt als Dachverband der Selbsthilfe von Familien mit Kindern und jungen Erwachsenen mit einer chronischen Krankheit und Behinderung ca. 150 Selbsthilfeorganisationen mit ca. 200.000 assoziierten Mitgliedern.</p> <p>Das knw setzt sich für eine bestmögliche Versorgung der betroffenen Kinder und jungen Erwachsenen ein. Das knw hat dabei immer auch die Folgen einer Erkrankung eines Kindes auf die ganze Familie im Blick und versucht diese in ihrem gesamten Familiengefüge bei der Krankheitsbewältigung zu unterstützen.</p> <p>Eine Stellungnahme aus Sicht der Selbsthilfe für die Zulassung von Arzneimitteln beim gemeinsamen Bundesausschuss ist eine Form der Unterstützung, die das knw für seine Mitglieder leisten kann und möchte.</p> <p>Daher geben wir zum Zulassungsverfahren des gemeinsamen Bundesausschuss für Dupilumap für die Altersgruppe der 6-11jährigen mit einer schweren atopischen Dermatitis eine Stellungnahme ab.</p> <p>Diese basiert auf den Erfahrungen des knw e. V. über die Situation von Familien mit einem von einer atopischen Dermatitis betroffenen Kind sowie dem Austausch mit unseren Mitgliedsorganisationen zu diesem Krankheitsbild.</p> <p>Um die Bedeutung der Therapie mit Dupilumap für die Betroffenen einschätzen zu können, haben wir auch wesentlichen Input von unserem ärztlichen Beraterkreis erhalten.</p> <p>Eine Einschätzung, ob der Wissenstransfer von der Erwachsenenstudie zur Kinderstudie bei Dupilumap gerechtfertigt ist, möchte das knw nicht vornehmen.</p> <p>Das knw möchte aber darauf hinweisen, dass es für eine ausreichende Verfügbarkeit und Sicherheit von Kinderarzneimitteln unerlässlich ist, bei der Zulassung von Arzneimitteln ein Gleichgewicht zwischen Wissenstransfer und Durchführung von Studien an Kindern zu finden.</p>	<p>Die einführenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Kindernetzwerk e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei der atopischen Dermatitis stehen für die betroffenen Kinder folgende Symptome im Vordergrund, die oftmals zu einer erheblichen Reduzierung der Lebensqualität führen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A. &gt; quälender Juckreiz mit wiederholt behandlungsbedürftigen bakteriellen Hautinfektionen</li> <li>B. &gt; Stigmatisierung durch eine Beeinträchtigung des normalen Hautbildes</li> <li>C. &gt; sekundärer Klein-/Minderwuchs aufgrund von Ernährungseinschränkungen</li> <li>D. &gt; chronische Schlafstörungen</li> <li>E. &gt; Konzentrationsschwierigkeiten</li> <li>F. &gt; zeitaufwendige Behandlungen</li> <li>G. &gt; erhöhtes Risiko für psychiatrische Begleit- und Folgeerkrankungen</li> </ul>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Auch auf die Eltern haben die Erkrankung und die Pflege des erkrankten Kindes Auswirkungen. Sie leiden unter:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>H. &gt; chronischer Schlafmangel</li> <li>I. &gt; Erschöpfungszuständen</li> <li>J. &gt; Schuldgefühlen</li> <li>K. &gt; innerfamiliären Konflikten und Beziehungsstörungen</li> </ul>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Die Familien sollten daher aus Sicht des knw die Chance auf eine Verbesserung der Lebensqualität durch die Anwendung von Dupilumap erhalten, vor allem da die beschriebenen Nebenwirkungen als wenig schwerwiegend und gering beschrieben sind.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Dem knw ist bewusst, dass die Kosten für das Präparat nicht unerheblich sind. Diesen Kosten müssen jedoch die in schweren Fällen entstehenden Folgekosten für die Gesellschaft bzw. die Sozialsysteme entgegengestellt werden.</p> <p>Eine sorgfältige Indikationsstellung unter Anwendung von Filtern wird daher auch vom knw e. V. befürwortet.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Berlin, den 22.04.2021

**Dr. med. Henriette Högl und Kathrin Jackel-Neusser**  
**(Geschäftsführerinnen)**

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Dupilumab (D-621)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 10. Mai 2021

von 12:00 Uhr bis 13:04 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Bubanj  
Frau Dr. Kurucz  
Frau Wolff  
Frau Zietze

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

Frau Thomaschett  
Herr Nguyen

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

Frau Dr. Link  
Herr Dr. Macheleidt

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

Frau Friedel  
Frau Süß

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

Herr Dr. Dykukha  
Frau Dr. Sickold

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH:**

Herr Henk  
Herr Bahr

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

Frau Porombka  
Frau Löllgen-Waldheim

Angemeldete Teilnehmer für die **Gesellschaft Pädiatrische Allergologie e. V.:**

Frau Prof. Dr. Lau  
Herr Prof. Dr. Kopp

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Niebling  
Herr Prof. Dr. Rascher

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische (DGAKI) + Deutsche Dermatologische (DDG):**

Herr Prof. Dr. Augustin  
Herr Prof. Dr. Werfel  
Herr Prof. Dr. Thaci  
Herr Dr. von Kiedrowski

Angemeldeter Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir sind heute in unserem Anhörungsmarathon und haben jetzt Dupilumab, atopische Dermatitis bei Kindern von sechs bis elf Jahren. Basis der heutigen Anhörung ist zum einen das Nutzenbewertungsdossier des pharmazeutischen Unternehmers und die dazu veröffentlichte Dossierbewertung des IQWiG vom 30. März dieses Jahres. Dazu haben Stellung genommen zum einen Sanofi-Aventis Deutschland GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Gesellschaft Pädiatrische Allergologie, die Deutsche Dermatologische Gesellschaft und die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie, die Deutsche Haut- und Allergiehilfe e. V., Novartis Pharma GmbH, Lilly Deutschland, Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate, LEO Pharma, Galderma GmbH, Almirall Hermal und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten da sein Frau Bubanj, Frau Dr. Kurucz, Frau Wolff und Frau Zietze, für die Gesellschaft Pädiatrische Allergologie Frau Professor Dr. Lau und Herr Professor Dr. Kopp, für die AkdÄ Herr Professor Dr. Niebling und Herr Professor Dr. Rascher, für die DGAKI und die DDG Herr Professor Dr. Augustin, Herr Professor Dr. Werfel, Herr Professor Dr. Thaci und Herr Dr. von Kiedrowski – er ist rausgeflogen, kommt aber gleich wieder –, dann für den vfa Herr Dr. Rasch – er ist immer noch da –, für Novartis Frau Thomaschett und Herr Nguyen, für LEO Frau Dr. Link und Herr Dr. Macheleidt, für Lilly Frau Friedel und Frau Süß, für Almirall Herr Dr. Dykukha und Frau Dr. Sickold, für Medac Herr Henk und Herr Bahr sowie für Galderma Frau Löllgen-Waldheim. Dann frage ich noch mal: Herr von Kiedrowski, sind Sie wieder reingekommen? Es zeigt immer noch Störung an, aber das sehen wir gleich. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Möglichkeit geben, einleitend in die für ihn wesentlichen Punkte einzuführen. Danach machen wir die übliche Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für Sanofi? – Frau Zietze, bitte schön.

**Frau Zietze (Sanofi-Aventis):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für Ihre einleitenden Worte und die Gelegenheit, in diesem Rahmen die noch offenen Fragen für die Nutzenbewertung von Dupilumab in der Indikation schwere atopische Dermatitis bei Kindern von sechs bis elf Jahren, die für eine Systemtherapie infrage kommen, klären zu können.

Zu Beginn möchte ich Ihnen gern unsere Delegation vorstellen. Frau Bubanj ist verantwortlich für die Medizin, Frau Dr. Kurucz verantwortet maßgeblich das Nutzendossier und die Stellungnahme, Frau Wolff steht für biostatistische Fragen zur Verfügung. Mein Name ist Henny Zietze, und ich leite den Bereich evidenzbasierte Medizin hier bei Sanofi.

In meinem Eingangsstatement möchte ich nochmals darlegen, warum wir auch bei Kindern fest von der klinischen Relevanz und dem patientenrelevanten Zusatznutzen von Dupilumab überzeugt sind. Die atopische Dermatitis ist eine chronische, nicht ansteckende, entzündliche Hauterkrankung. In allen Altersgruppen verläuft sie meist schubweise mit unterschiedlicher Dauer und Schwere der Schübe, manchmal auch kontinuierlich. Der hohe Leidensdruck bei Patienten mit atopischer Dermatitis ist vor allem durch den chronischen Juckreiz und die

damit assoziierten Schlafstörungen geprägt, aber auch durch Stigmatisierung, zum Beispiel aufgrund der sichtbaren Hautläsionen und des häufigen Kratzens. Gerade bei Kindern kann die emotionale Belastung besonders hoch sein – bis hin zu schweren psychischen Beeinträchtigungen und Depressionen. Oft werden die Schulkinder aufgrund ihrer vermeintlich ansteckenden Erkrankung und des Erscheinungsbildes von ihren Altersgenossen ausgegrenzt bzw. vermeiden auch selbst viele Freizeitaktivitäten. Für die Betroffenen bedeutet die Erkrankung daher eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität.

Der therapeutische Bedarf nach indikationsspezifischen langfristig anwendbaren effektiven und sicheren Systemtherapien für Kinder ist ausgesprochen hoch. Mit Dupilumab steht nun erstmalig eine systemische Therapieoption als Langzeitbehandlung für Kinder mit schwerer atypischer Dermatitis zur Verfügung. Dupilumab ist der erste zugelassene Antikörper im Anwendungsgebiet. Der G-BA hat den patientenrelevanten Zusatznutzen bei Erwachsenen und Jugendlichen bereits anerkannt. Bei Erwachsenen wurde hierbei ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ausgesprochen. Basis für den Zusatznutzen war die 52-wöchige randomisierte kontrollierte Studie CHRONOS. Bei einer chronisch entzündlichen Erkrankung wie der atopischen Dermatitis fordert der G-BA in der Regel eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen. Das Studienprogramm für Kinder und Jugendliche als besonders schutzbedürftige Bevölkerungsgruppe unterliegt jedoch speziellen gesetzlichen Bestimmungen und Rahmenbedingungen für die klinische Prüfung. So dürfen im Einklang mit der Verordnung über Kinderarzneimittel Studien an Kindern und Jugendlichen nur durchgeführt werden, wenn sie unbedingt erforderlich sind, mit geringen Belastungen und Risiken einhergehen und nicht durch Studien an Erwachsenen ersetzt werden können.

Im Verfahren von Dupilumab bei Jugendlichen wurde durch das IQWiG und den G-BA bereits ein Evidenztransfer durchgeführt. Gestützt durch die Daten der 16-wöchigen RCT bei Jugendlichen wurde anhand der Erwachsenenstudie CHRONOS ein Zusatznutzen festgestellt. Auch bei Kindern können die Langzeitdaten der Erwachsenen aus der Studie CHRONOS übertragen werden. Zusätzlich liegt mit der im Dossier dargestellten 16-wöchigen RCT, deren Design der CHRONOS-Studie sehr ähnlich ist, relevante Evidenz für Kinder von sechs bis elf Jahren vor. Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung aufgrund der Studiendauer der Kinderstudie auch die Daten der CHRONOS-Studie herangezogen. Wie vom IQWiG in der Nutzenbewertung bestätigt, sieht auch Sanofi die Voraussetzungen für eine Ergebnisübertragung gegeben. Das Krankheitsbild der atopischen Dermatitis ist bei Kindern und Erwachsenen vergleichbar. Bezüglich der Wirksamkeit von Dupilumab ist keine bedeutsame Effektmodifikation bezüglich der Krankheitsschwere oder des Alters nachweisbar. Auf dieser Basis sieht Sanofi einen Evidenztransfer der Gesamtpopulation als gerechtfertigt.

Hinsichtlich der Endpunkte EASI 7590 sowie SCORAD 7590 hat der G-BA bereits in dem Verfahren für die Erwachsenen und Jugendlichen festgestellt, dass diese als patientenrelevant einzustufen sind. Auch die weiteren Ergebnisse von Dupilumab bei den Endpunkten Juckreiz, Schlafstörungen und gesundheitsbezogener Lebensqualität zeigen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserungen des therapierelevanten Nutzens. Der vorhandene Zusatznutzen von Dupilumab ist daher mit den vorliegenden Daten quantifizierbar.

Zusammenfassend ergibt sich aufgrund der Datenlage für Dupilumab bei Kindern wie auch bei den Erwachsenen ein beträchtlicher Zusatznutzen. – Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit. Wir stehen jetzt gerne für Ihre Fragen und zur Diskussion zur Verfügung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Zietze, für diese Einführung. Sie haben den entscheidenden Punkt angesprochen. Wir haben seinerzeit als G-BA bei den Jugendlichen dem IQWiG folgend mehrheitlich den Evidenztransfer beschlossen. Es ist jetzt noch die entscheidende Frage, ob Pathogenese und Krankheitsbild bei Kindern und Erwachsenen hinreichend ähnlich sind, um einen solchen Evidenztransfer zu rechtfertigen. Das ist in den Stellungnahmen durchaus differenziert beantwortet worden. Wenn ich das richtig gesehen habe, hat die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft eher in die Richtung argumentiert, dass eine Übertragbarkeit der Daten von Erwachsenen auf Kinder nicht angezeigt sei, weil zahlreiche Studien den Unterschied in der Pathogenese zwischen einer atopischen Dermatitis, die im Erwachsenenalter bereits jahrzehntelang läuft, und einer atopischen Dermatitis eines Kindes, die erst einen relativ kurzen Krankheitsverlauf zeigt, nicht geboten erscheinen lässt. Die DDG, die DGAKI sehen die Vergleichbarkeit eher als gegeben an. Deshalb, glaube ich, sollte man zunächst einmal diesen Punkt diskutieren, weil das der entscheidende Punkt ist, weil wir uns, glaube ich, alle einig sind, dass die 16-Wochen-Daten, die wir hier sehen, sicherlich eine gewisse Tendenz erkennen lassen, aber dass prinzipiell doch eine längere Studiendauer erforderlich wäre, um darauf allein eine Nutzenbewertung stützen zu können. Hier kann man sicher bestimmte Effekte sehen, aber die Nachhaltigkeit dieser Effekte kann man nach 16 Wochen sicherlich nicht als gegeben ansehen. Vor diesem Hintergrund ist für mich die Pathogenese der entscheidende Punkt, und deshalb sollten wir diesen Konflikt, der sich in den Stellungnahmen ein Stück weit abbildet, an der Stelle diskutieren.

Ich würde den Vorschlag machen, dass sich vielleicht zunächst die AkdÄ positioniert mit ihrer eher zurückhaltenden bis ablehnenden Positionierung und dass wir dann die Fachgesellschaften dazu hören. Danach werden wir Fragen dazu stellen, und dann können wir die anderen Punkte, die möglicherweise noch im Raum stehen, erörtern. Wer möchte für die AkdÄ dazu etwas sagen? – Herr Professor Rascher, bitte.

**Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ):** In der AkdÄ war die Meinung primär auch nicht einheitlich, muss man sagen, weil wir den Evidenztransfer für die Jugendlichen nicht als unzulässig kritisiert haben. Aber es gibt doch zahlreiche Arbeiten, die zeigen, dass sich die Krankheit erst entwickelt, und in der Entwicklung spielen andere Mechanismen eine Rolle. Man kann das nicht so einfach übertragen. Das sagen uns auch die Hautärzte, die in der AkdÄ mitarbeiten. Ich kann jetzt die ganzen Studien im Einzelnen darlegen, aber wir haben in dem Dossier von Literaturstelle 12 bis Literaturstelle 16 die Arbeiten, die teilweise aus neuerer Zeit sind, also aus den Jahren 2021 und 2020, zitiert, die doch molekulare Unterschiede aufzeigen. Das hat uns dazu geführt, zu sagen: Man kann das nicht mal so einfach als Evidenztransfer für die Kinder von sechs bis elf Jahren übernehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Rascher. – Jetzt habe ich Frau Professor Lau.

**Frau Prof. Dr. Lau (GPA):** Vielen Dank, dass Sie mir das Wort erteilen. – Ich bin stellvertretende Klinikleiterin an der Charité und leite die Sektion Pädiatrische Allergologie und Pneumologie und vertrete hier zusammen mit Herrn Kopp die Gesellschaft Pädiatrische Allergologie. Zu dem Evidenztransfer oder der Unterschiedlichkeit der atopischen Dermatitis altersbezogen möchte ich Folgendes sagen: Es ist sehr richtig, dass das klassische Säuglingsekzem und die höchste Inzidenz, also das Neuauftreten der atopischen Dermatitis nicht tatzeitlich in den

ersten zwölf Monaten, allerdings mit einer hohen Remissionsrate bis zum dritten, vierten Lebensjahr – – Das heißt, die Gruppe, über die wir jetzt sprechen, ist eine chronifizierte atopische Dermatitis ab sechs Jahren. Da ist es dem Erwachsenenbild oder dem Jugendlichenbild sehr ähnlich. Das heißt, auch von den Entzündungsmechanismen und der Lokalisation und dem Verlauf und der Neigung auch zur Lichenifikation ähnelt das oder entspricht das dem erwachsenen adulten Typ – so unterrichten wir es im Übrigen auch unseren Studierenden –, dass wir von dem Säuglings- und Kleinkindekzem mit der hohen Remissionsrate reden versus dann der adulteren Form der atopischen Dermatitis im Kindes- und Jugendalter.

Das heißt, ich möchte dem widersprechen, was mein Vorredner gesagt hat, dass es bei Sechsbis Elfjährigen eine andere Form der atopischen Dermatitis ist. Insofern ist es sehr wohl mit den Erwachsenenaten vergleichbar. Ein Evidenztransfer ist durchaus möglich und sollte auch gemacht werden. Das Bild unterscheidet sich zwischen sechs und elf nicht von dem Bild im späteren Alter; wenn es dann eine schwere chronifizierte atopische Dermatitis ist, die hier die Indikation für die entsprechende Therapie ist, über die wir jetzt sprechen. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Lau. – Jetzt habe ich noch Herrn Professor Kopp, der sich durch Hand heben gemeldet hatte. Meine Bitte, weil ich immer nur eine Auswahl von Kacheln vor mir sehe: Wenn Sie Wortmeldungen haben, bitte im Chat ein W oder X oder wer weiß was schreiben. Aber Herr Professor Kopp, Sie habe ich gesehen. Dann hat sich Herr Macheleidt von LEO Pharma gemeldet, und dann schauen wir mal, wer noch dazu kommt. Jetzt zunächst aber Herr Professor Kopp, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Kopp (GPA):** Vielen Dank, dass Sie mir das Wort erteilen. Das nächste Mal werde ich mich im Chat melden. – Ich wollte Frau Professor Lau unbedingt zustimmen und mich deren Statement anschließen. Aus Sicht von uns Pädiatern ist es in der Tat so, dass man differenziert: Säuglingsekzem versus Ekzem im jüngeren Kindesalter oder im späteren Kindesalter. Aus meiner Sicht gibt es keine Gründe, eine unterschiedliche Pathogenese oder unterschiedliche pathophysiologische Aspekte für die Altersgruppe sechs bis elf versus elf bis 18 geltend zu machen. Man kann das Säuglingsekzem anders betrachten – das ist eine andere Argumentationsweise –, aber für die Altersgruppe sechs bis elf würde ich auch widersprechen und sagen: Da ist ein Evidenztransfer möglich und aus meiner Sicht auch geboten. Aus meiner Sicht gibt es keine Daten, die unterschiedliches Therapieansprechen in diesen Altersgruppen zeigen würden. Von daher votiere ich für den Evidenztransfer.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Kopp. – Jetzt habe ich Herrn Macheleidt von LEO Pharma, dann Herrn Professor Thaci, Herrn Professor Werfel und danach Herrn Professor Augustin. – Bitte schön.

**Herr Dr. Macheleidt (LEO Pharma):** Ich hatte keine Rückmeldung, Herr Professor Hecken. Ich hatte nur meinen Namen angegeben, weil aus Ihrem Haus der vollständige Name noch mal gefragt wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist okay. – Dann Herr Thaci, Herr Werfel und Herr Augustin.

**Herr Prof. Dr. Thaci (DGAKI + DDG):** Herr Professor Hecken, ich würde Herrn Rascher zum Teil zustimmen. Atopische Dermatitis ist in der Tat eine heterogene Erkrankung, die unterscheiden

sich auch bei Erwachsenen und Kindern, aber damit man das nicht verwechselt: Wir versuchen, die Patienten im Rahmen von klinischen Studien durch bestimmte Ein- und Ausschlusskriterien in vorher definierten quasi Kriterien zur Diagnose der atopischen Dermatitis einzustimmen. Das war bei diesen Studien der Fall, die unter meiner Leitung auch in Deutschland durchgeführt wurden; deshalb melde ich mich hier. Wir haben keine Unterschiede im Schweregrad gesehen, keine Unterschiede auch im Ansprechen zu den Jugendlichen und Erwachsenen, sodass ich dafür plädieren würde, das auch in Betracht zu ziehen, obwohl wir wissen müssen: Es ist eine heterogene Erkrankung und man tut in den klinischen Studien innerhalb einer Population alles, seien es Erwachsene oder Kinder, das zu homogenisieren. Uns gelingt das meistens.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Thaci. – Jetzt Herr Werfel und dann Herr Augustin. – Bitte schön, Herr Werfel.

**Herr Prof. Dr. Werfel (DGAKI + DDG):** Ich würde auch bekräftigen wollen, dass der Grad der Übereinstimmung in dieser Altersgruppe sechs bis elf eher höher ist als der Grad der Unterschiede im Vergleich zu den Erwachsenen. Das gilt insbesondere für das klinische Bild. Die Prädilektionsstellen und alles, was daran hängt, sind eher vergleichbar, während bei den ganz Kleinen – das hat Frau Lau schon ein wenig anskizziert – das Krankheitsbild tatsächlich noch anders aussieht. Das gilt insbesondere auch für die Immunologie, und darum geht es hier bei dieser Behandlung. Die Erkrankung ist in dieser Krankheitsphase sechs bis elf ähnlich TH2 polarisiert mit den ähnlichen Mediatoren, die hier therapeutisch wie bei Erwachsenen angegangen werden. Innerhalb der Altersgruppe sechs bis elf haben Sie genau wie bei den Erwachsenen die Heterogenität, die Herr Thaci angesprochen hat. Also, insgesamt ist die Situation vergleichbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Werfel. – Herr Professor Augustin.

**Herr Prof. Dr. Augustin (DGAKI + DDG):** Vielen Dank. – Die Vorredner haben es schon gesagt, aber ich will es noch mal bekräftigen: Wir haben zu viert ausführlich über die Übertragbarkeit diskutiert und dem Passus des IQWiG zugestimmt; denn dort steht nicht „identisch“, sondern „hinreichend ähnlich“. „Hinreichend ähnlich“ heißt eben, dass wir schon wissen: Es gibt Variationen klinisch wie auch bei den Erwachsenen – das hat Herr Werfel eben gesagt –, es ist nie ein homogenes Krankheitsbild. Aber die Übertragbarkeit ist hinsichtlich Pathogenese und klinischem Bild gut genug, während wir uns auch darüber im Klaren sind, dass Patientenpräferenzen, dass Komorbidität in dieser Altersstufe unterschiedlich sein können. Das ist dann aber eine Frage der individuellen Therapieentscheidung und nicht der Nutzenbewertung.

Ich will noch auf einen weiteren Punkt hinweisen: Uns ist es durchaus wichtig, dass es die Studie AD-1652 gibt. Diese Studie mit ihren Ergebnissen, wenngleich nicht über 24 Wochen geführt, ist komplementär in der Bewertung zu dem, was wir als Analogieschluss aus CHRONOS machen, also für uns ist das Petitum für einen beträchtlichen Zusatznutzen durchaus in der Gesamtschau beider entstanden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Augustin. – Dann richte ich jetzt den Blick an die Bänke, die Patientenvertretung, IQWiG. Fragen bitte. – Wer möchte? – Keiner. – Herr Dr. Marx vom GKV-SV, bitte.

**Herr Dr. Marx:** Guten Tag! Ich habe eine Frage bezüglich der Komorbidität bei dem Asthma und einer möglichen Behandlung von Exazerbationen mit inhalativen Glukokortikoiden; inwiefern Sie da einen Einfluss auf das Krankheitsbild der atopischen Dermatitis sehen, ob die Kliniker aus der Erfahrung etwas sagen können, wie da Interferenzen bestehen könnten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Thaci hat sich als Erster gemeldet. – Herr Thaci.

**Herr Prof. Dr. Thaci (DGAKI + DDG):** Bei den klinischen Studien ist es zugelassen, dass sie inhalative Kortikosteroide nehmen. Das ist übrigens auch bei den Erwachsenen zugelassen. Es hat keinen systemischen Einfluss. Das zählt wie eine topische oder lokale Therapie. Sobald die Patienten eine systemische Therapie benötigt haben, durften sie nicht wieder in dieser Studie behandelt werden. Das war ein Ausschlusskriterium. Somit ist der Trend quasi klar, welche Patienten was bekommen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das beantwortet meines Erachtens die Frage von Herrn Marx nur zum Teil. Sie haben die Studienein- und -ausschlusskriterien beschrieben. Herr Marx hat nach der klinischen Rationale gefragt. – Frau Lau, bitte.

**Frau Prof. Dr. Lau (GPA):** Ich wollte zurückfragen, wie die Frage gemeint ist. Ist sie so gemeint, dass die Kontrolle der atopischen Dermatitis quasi durch die inhalative Kortikosteroidtherapie bei Asthma bronchiale als Komorbidität beeinflussbar ist?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Marx.

**Herr Dr. Marx:** Ja, genau, das war die Frage.

**Frau Prof. Dr. Lau (GPA):** Die kann man mit „Nein“ beantworten. Wie schon mein Vorredner richtig sagte, ist der Sinn dieser ICS oder inhalativen Kortikosteroidtherapie beim Asthma bronchiale, wenn wir – und das tun wir als Pädiater – uns an die Dosisempfehlungen halten, dass da der systemische Effekt ganz gering bis zu vernachlässigen ist. Aber er ist nie so, dass quasi eine Hautentzündung davon profitieren würde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Lau. – Sehen die anderen das genauso? – Ich sehe nur heftiges Nicken. Ich sage jetzt mal zu Protokoll. – Herr Augustin hat dazu sogar noch die Hand gehoben. – Herr Augustin, oder ist die Wortmeldung erledigt?

**Herr Prof. Dr. Augustin (DGAKI + DDG):** Das ist erledigt. Ich hätte das Gleiche gesagt wie Frau Lau, also auch heftiges Nicken.

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

**Herr Prof. Dr. Werfel (DGAKI + DDG):** Ich kann ergänzen: Es gibt sogar klinische Studien zur Beeinflussung von Ekzemen durch inhalative Steroide. Ekzeme kann man von außen bei der atopischen Dermatitis gut auslösen, indem man die Allergene auf die Haut klebt oder auch bei der Kontaktallergie eine andere Ekzemkrankheit. Da ist ganz klar, dass die inhalativen Steroide die Ekzemantwort nicht beeinflussen, also das unterstützt das.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Marx, Frage beantwortet?

**Herr Dr. Marx:** Ja, alles beantwortet; vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wunderbar. – Frau Teupen, Patientenvertretung.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. – Wir hätten noch eine Frage. Das IQWiG kommt zu der Aussage, Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, trotz Evidenzübertragung. Wir wollten von den Experten wissen: Wie sind die Kinder bei der Behandlung in dieser Altersgruppe? Sehen Sie deutliche Effekte wie bei den Erwachsenen? Das würde uns sehr interessieren, weil wir unterschiedliche Nutzensaussagen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt hat sich Frau Professor Lau wieder mit der Hand gemeldet. Aber die anderen melden sich gleich im Chat. Wir fangen mit Frau Lau an. Danach Herr Professor Rascher. – Frau Lau, bitte.

**Frau Prof. Dr. Lau (GPA):** Ich kann auf die Erfahrung in der klinischen Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Sechs- bis Elfjährigen bzw. mittelschwerer bis schwerer bei den Jugendlichen seit einigen Jahren blicken, initial zum Teil auch Off-label und jetzt In-label. Sagen wir mal: Bei 98 Prozent der behandelten Patienten hat sich innerhalb von vier bis acht Wochen eine so dramatische Verbesserung eingestellt. Ich will nicht dieses Wort „game changer“ missbrauchen, aber das ist wirklich zutreffend, was evident ist, dass die Lebensqualität durch die Abnahme des Juckreizes steigt. Das ist das, was die Patienten als Allererstes sagen. Bei ungefähr 60, 70 Prozent sieht man auch sofort eine Verbesserung des Hautscores innerhalb der ersten zwei Monate. Bei einem kleinen Teil sieht man zuerst die Abnahme des Juckreizes und dann erst die Verbesserung des Hautscores. Aber es ist eine dramatische Verbesserung. Wir haben noch nie eine Therapie gehabt, weder topisch noch systemisch – und systemisch gab es auch nur Off-label für Sechs- bis Elfjährige Ciclosporin zum Beispiel –, die uns eine so klare Verbesserung mit einem sehr guten Sicherheitsprofil gebracht hat. Die Patienten und deren Eltern sind dankbar. Das ist wirklich ein Medikament, das wir in dieser Altersgruppe nicht missen wollen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Lau. – Herr Professor Rascher, dann Herr Professor Kopp und Herr Professor Thaci. – Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ):** Ich habe noch eine Frage zu den Studiendaten. Warum wurde Tacrolimus-Therapie ausgeschlossen? Man hat nicht die wirksamste Therapie bisher – lokale Gabe von Tacrolimus – als Vergleich genommen. Da ist die Frage an die Firma, warum? Ich sehe deshalb keinen wirklichen Zusatznutzen, weil man die Vergleichstherapie, zum Beispiel eine proaktive Therapie mit Tacrolimus, wenn Juckreiz kommt, wenn die Krankheit aufflammt, dann zusätzlich Steroide zu geben, lokal, vorübergehend, bis dieser Schub vorbei ist. Warum hat man diese doch sehr effektive Therapie nicht in die Studien aufgenommen und uns sozusagen in den Studien eine bestmögliche Vergleichstherapie vorgelegt? Ich will jetzt nicht sagen, dass diese Therapie mit Dupilumab wirklich eine gute Therapie ist, eine neuartige. Sie greift auch nicht zu 100 Prozent, und die Kinder müssen injiziert werden. Das sind alles gewisse Nachteile. Zu den Sicherheitsbedenken kommen wir nachher noch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Rascher. Wenn ich das richtig sehe, hat sich dazu aus der Wissenschaft Herr Werfel und dann vom pharmazeutischen Unternehmer Frau Bubanj gemeldet. Dann würde ich mit Herrn Werfel, wenn das richtig ist, beginnen. Frau Lau, glaube ich, auch dazu? Okay. Herr Augustin auch dazu. Also, gehen wir

jetzt in der Reihenfolge vor: Herr Werfel, dann pharmazeutischer Unternehmer, danach Frau Professor Lau und Herr Professor Augustin.

**Herr Prof. Dr. Werfel (DGAKI + DDG):** Ich wollte darauf hinweisen: Bei Tacrolimus – es geht um das topische Tacrolimus, das Sie ansprechen – gibt es zwei Dosiskonzentrationen und die besser wirksame, die 0,1-prozentige, ist erst ab 16 Jahren zugelassen. Das wäre die, die in der Wirkstärke etwa einem topischen Kortikosteroid der Wirkstoffklasse II+ vielleicht entspricht. Die zugelassene Konzentration, 0,03 Prozent ist schwach wirksam. Das entspricht also einer topischen Kortikoidwirkstärke 1, maximal schwach 2, entspricht auch dem Pimecrolimus. Das muss man altersabhängig betrachten, und Tacrolimus 0,1 wäre nicht zugelassen gewesen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Werfel. – Entschuldigen Sie, wenn ich den Namen nicht richtig ausspreche, Frau Bubanj.

**Frau Bubanj (Sanofi-Aventis):** Wenn Sie das J weglassen, ist es einfacher.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bubanj, das wäre einfacher, dann sollten wir das J das nächste Mal bei mir nicht auf den Zettel schreiben, weil mich das vor unlösbare Probleme stellt. – Dann Frau Professor Lau, Herr Professor Augustin, dann Herr Professor Thaci. Dann hatte ich aus der alten Liste noch Herrn Professor Kopp, den wir nicht vergessen werden, und dann haben wir das abgearbeitet. – So, bitte schön, Frau Bubanj.

**Frau Bubanj (Sanofi-Aventis):** Die Kinder in der Studie hatten eine leitliniengerechte Hintergrundtherapie erhalten, die patientenindividuell angewendet werden konnte. Es war darüber hinaus noch eine Rescue-Therapie möglich, die ebenfalls ab Behandlungsbeginn angewendet werden konnte. Topische Kortikosteroide der Stufe II aus der Leitlinie, die hier mittelpotent einzustufen sind, wurden angewendet. Auch sensible Areale, für die normalerweise Tacrolimus primär angewendet wird, konnten mit niedrig potenten topischen Kortikosteroiden behandelt werden. Herr Professor Werfel hat schon gesagt, lediglich Tacrolimus mit der Wirkstärke 0,03 Prozent ist für diese Patientenpopulation zulassungskonform. In einer Studie von Curry et al. aus dem Jahre 2015 hat man die Wirkstärke von Tacrolimus 0,03 Prozent mit mittelstarken topischen Kortikosteroiden untersucht und festgestellt, dass die mittelstark potenten topischen Kortikosteroide in der Wirksamkeit wie auch in der Sicherheit überlegen sind. Damit sehen wir keinen Einfluss auf die Endpunkte und auch das patientenindividuelle Therapieregime hier als angemessen durchgeführt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Bubanj. – Jetzt habe ich Frau Lau, Herrn Augustin, Herrn Thaci und Herrn Kopp. – Dann frage ich Frau Teupen, ob ihre Frage beantwortet ist. – Bitte schön, Frau Professor Lau.

**Frau Prof. Dr. Lau (GPA):** Es ist schon viel gesagt worden. Ich will noch einen Satz dazu sagen. Es ist eine Fehlannahme, dass die topischen Calcineurininhibitoren besser sind als die topischen Steroide. Das heißt, diese Kinder hatten eine adäquate Vergleichstherapie, wie schon gesagt, und man hat ihnen nicht die beste Vergleichstherapie vorenthalten. Es ist wirklich so, wenn Sie die Patientenkollektive ansehen, also Real Life Experience, dass topische Calcineurininhibitoren gerade in der Vaseline, also Protopic, Tacrolimus 0,03 Prozent von betroffenen Patienten im akuten Schub überhaupt nicht gut akzeptiert werden konnten. Das macht eine Missempfindung. Kinder mögen das nicht, weinen oft, weil es brennt. Das heißt,

wir geben dann doch sehr viel und sehr lange topische Kortikosteroide, wenn wir keine Systemtherapie anwenden. Das ist genau das Problem bei diesen schwer betroffenen Kindern. Insofern ist es wirklich so, dass die topischen Calcineurininhibitoren keine adäquate Alternative zu einer Systemtherapie zum Beispiel mit Dupilumab sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Lau. – Herr Professor Augustin.

**Herr Prof. Dr. Augustin (DGAKI + DDG):** Das Vorgesagte stimmt, es ist keine Benachteiligung in der Studie durch den Einsatz der Glukokortikosteroide topisch entstanden, sondern bestenfalls ein Vorteil. Da stimme ich den Vorrednern zu. Aber noch zwei weitere Punkte: Zum einen hat Herr Rascher von einer proaktiven Therapie gesprochen, und für diese proaktive Therapie in diesem Alterssegment gibt es keine Evidenz, die eine Überlegenheit gegenüber dem Vorgehen wie in der Studie bezeugt hätte. Also, nicht nur die aktive, sondern auch die proaktive Therapie wäre hier nicht ratsam gewesen.

Ein weiterer Punkt nur als Information: Der Einsatz topischer Glukokortikosteroide ist auch, wenn wir uns die Krankenkassendaten ansehen, um den Faktor 15 höher als der der topischen Calcineurininhibitoren. Das heißt, auch wenn man mal schaut, was in der breiten Versorgung gemacht wird, ist es bei weitem eine Präferenz für die Steroide.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Augustin. – Jetzt Herr Professor Thaci, Herr Professor Kopp und dann noch mal Herr Professor Rascher.

**Herr Prof. Dr. Thaci (DGAKI + DDG):** Ich würde meine Vorredner auch unterstützen, da ich 2008 die Publikation mit Protopic mit Tacrolimus publiziert habe und die Daten ziemlich gut kenne. Bei der Population kann ich sagen, dass wir über zwei Populationen reden, die nicht miteinander vergleichbar sind. Mit Dupilumab wurden die Patienten behandelt, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind. Das sind weitgehend nicht die Patienten, die auf eine Therapie mit Calcineurininhibitoren oder topischen Kortikosteroiden ansprechen. Es wird auch in Zukunft so sein, dass, wenn jemand gut auf eine topische Therapie anspricht – – Das sind die Kandidaten für topische Therapien, das müssen wir voneinander trennen. Da können wir nicht Äpfel mit Birnen vergleichen, weil das gegenüber Tacrolimus, aber auch gegenüber Dupilumab nicht fair wäre. Ich glaube, wenn es um die proaktive Therapie geht, ist diese eher aus der Not geboren, weil wir die Kortikosteroide nicht als Langzeittherapie anwenden können. Das war aus der Not geboren, weil wir die Steroide, wie gesagt, bei Kindern, die das Risiko haben, Nebenwirkungen zu bekommen, etabliert haben und keinesfalls die schwersten Formen der atopischen Dermatitis damit unter Kontrolle zu bekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Thaci. – Herr Professor Kopp, dann Herr Professor Rascher.

**Herr Prof. Dr. Kopp (GPA):** Zur Vergleichstherapie ist, glaube ich, alles Wichtige gesagt. – Wollen wir diese Diskussion erst abschließen? Ich hätte noch eine generelle Anmerkung zur klinischen Wirksamkeit aus Sicht des Pädiaters.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, dann stelle ich Sie zurück und würde Herrn Rascher noch mal das Wort geben, Herrn Marx, weil Herr Rascher sicher noch zu dem Stein Stellung nehmen will, den er ins Wasser geworfen hat; denn wir haben jetzt über die Frage von Herrn Rascher

im Nachgang zur Frage von Frau Teupen gesprochen, Herr Marx auch dazu, dann würde ich Sie wieder drannehmen. – Herr Professor Rascher, dann Herr Marx und dann sehen wir mal, wie es weitergeht.

**Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ):** Noch kurz zur Studie: Da ist eine proaktive Therapie mit der neuen Substanz sozusagen gegen Rescue-Therapie mit Glukokortikoiden geprüft worden. Warum hat man nicht – und das ist noch mal wirklich eine Frage – Tacrolimus als proaktive Therapie genommen und dann in den Schüben Juckreiz Glukokortikoide? Das wäre doch die richtige Therapie gewesen. Ich kann dem nicht zustimmen, dass damit die beste individuelle Therapie für die Patienten als Vergleich genommen worden ist.

Das Zweite ist: In der Studie war keine patientenindividuelle Entscheidung möglich, welche Therapie zu Beginn der Studie angewandt werden durfte. Es ist sicherlich auch so, dass die patientenindividuelle Therapie vorher standardisiert war, festgelegt war und es nicht möglich war, sozusagen individuell auf die Patienten einzugehen. Das hätte ich mir mit der Studie gewünscht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Rascher. – Jetzt noch mal dazu Frau Bubanj, danach Herr Marx und Herr Kopp. – Bitte schön.

**Frau Bubanj (Sanofi-Aventis):** Ich würde gern die Frage zur proaktiven Therapie ausführen. Es ist so, dass wir in der Anhörung in der CHRONOS-Studie bereits ausführlich über die proaktive Therapie diskutiert hatten, und es wurde von den Experten ausführlich kommentiert. Da ist der G-BA der Umsetzung der zVT gefolgt und hat einen beträchtlichen Zusatznutzen ausgesprochen. Die AD-1652 ist im Studiendesign der CHRONOS-Studie sehr ähnlich. Wenn man sich den Kontrollarm, den Sie gerade erwähnt haben, betrachtet, kommt für eine proaktive Therapie ohnehin nur die Patientenpopulation mit IGA von 0 oder 1 infrage. Wenn man sich anschaut, wie viele mit IGA von 0 oder 1 drin waren, sind das 12 Prozent. Damit ist es eine sehr kleine Patientenpopulation. Außerdem ist es so, dass die topische Kortikosteroidtherapie für die proaktive Therapie nicht zugelassen ist. Wenn wir noch einmal auf das Tacrolimus kommen: Die proaktive Therapie soll auf kleinflächigen Läsionen oder Haut angewendet werden, die typischerweise Ekzeme ausprägt. Bei dieser Patientenpopulation sind etwa 61 Prozent der Körperoberfläche betroffen. Da ist ein proaktiver Therapieansatz so nicht sinnvoll und auch in der Leitlinie nicht so beschrieben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bubanj, für diese Beantwortung. – Herr Marx, ich nehme an, mit einer neuen Frage, dann würden wir aber immer noch Herrn Kopp im Kopf behalten, der insgesamt zu den therapeutischen Effekten etwas sagen möchte. – Herr Marx, bitte.

**Herr Dr. Marx:** Vielen Dank. – Ich habe eine direkte Rückfrage an Herrn Professor Thaci. Das, was er ausgeführt hat, hat mich doch ein wenig stutzig gemacht, dass er von zwei unterschiedlichen Populationen spricht, denen, die für eine systemische Therapie infrage kommen, und denen, die topisch behandelt werden können. Also, das sind zwei komplett unterschiedliche Welten, die er beschrieben hat. Dann kommt es mir doch so vor, als wäre eine zVT hier nicht sinnvoll umgesetzt, weil so, wie Sie das beschrieben haben, wären die Patienten, die für Dupilumab infrage kommen, die Patienten, die eigentlich zwar Off-label, aber die mit systemischer Therapie behandelt werden müssen. Deshalb wollte ich fragen, ob

Sie noch mal erklären und ausführen können, wie Sie das genau einschätzen. So ganz konnte ich Ihren Ausführungen nicht folgen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Marx. – Herr Thaci, bitte.

**Herr Prof. Dr. Thaci (DGAKI + DDG):** Vielen Dank, dass Sie mir noch mal Zeit geben, um das zu erklären. Bei der proaktiven Behandlung mit Tacrolimus – – Frau Bubanj hat das erwähnt; Sinn der Therapie ist, dass man mit der Therapie alle Patienten behandelt. Die Patienten, die gut angesprochen haben, das heißt, bei denen es zu einer Abheilung oder nahezu Abheilung kommt, dass man die weiter verfolgt. Aber das gelingt uns meistens im Praxisalltag nicht, mit topischen Kortikosteroiden oder jetzt mit Tacrolimus zu behandeln. Deshalb brauchen wir eine systemische Therapie, und das ist etwas, was wir vielleicht mit höherprozentigen topischen Kortikosteroiden machen können, aber nicht auf Langzeit. So sind die Kortikosteroide für mich eigentlich ziemlich eindeutig die beste Therapie, die wir im Moment haben. Die Kinder sprechen im Grunde genommen besser als die Erwachsenen auf die topischen Kortikosteroide an. Wenn wir das mit Erwachsenen vergleichen würden, wären eigentlich die Daten noch besser zu sehen, sodass die Vergleichstherapie bei den Kindern von sechs bis zwölf – – Wenn man die gleiche Wirkstärke des Kortikosteroids nehmen würde, würde man erwarten, dass die Kinder sogar noch besser ansprechen. Für mich ist es im Moment eine vergleichbare Therapie. In Zukunft wird es wahrscheinlich nicht so sein, weil ich mich eher nach Dupilumab ... (akustisch unverständlich).

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Marx, haben Sie das verstanden?

**Herr Dr. Marx:** Ja, das kann ich so aufnehmen, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann habe ich noch Herrn Professor Kopp.

**Herr Prof. Dr. Kopp (GPA):** Ich wollte da anschließen, wo Frau Lau vorhin war, als sie den klinischen Nutzen aus Sicht des praktischen Pädiaters bewertet hat und mich ihrem Statement anschließen, dass wir als Pädiater einen erheblichen Zusatznutzen sehen, wenn wir bewerten sollten, wie die Therapie mit Dupilumab beim atopischen Ekzem in der Altersgruppe wirkt. Wir sehen ein rasches Therapieansprechen, wir sehen insbesondere Effekte auf den nächtlichen Juckreiz, der die Kinder und übrigens auch die Familien in ihrer Lebensqualität und in ihrem Alltag erheblich beeinträchtigt, dass wir hier sehr gute Effekte haben. Wir haben in diese Richtung in unserer Stellungnahme Position bezogen, dass wir gesagt haben: Wir begrüßen den Evidenztransfer.

Wir hinterfragen ein wenig den Punkt, dass das IQWiG sagt, dieser Zusatznutzen sei nicht quantifizierbar, weil wir uns als Pädiater immer so ein bisschen die Frage stellen: Brauchen wir wirklich in jeder Altersgruppe das höchstmögliche Maß an Evidenz aus klinischen Studien? Also, brauchen wir wirklich – wir verstehen die Systematik mit den 24 Wochen – für die Altersgruppe der Sechs- bis Elfjährigen – – Ist es da nicht ausreichend, dass wir über 16 Wochen doppelblind placebokontrolliert Therapie haben? Wir hatten die Diskussion bei der allergenspezifischen Immuntherapie, wo gefordert worden ist, dass wir für die Bewertung der Langzeiteffekte fünf Jahre Studien doppelblind placebokontrolliert durchführen sollen. Das führt dazu, dass wir am Ende des Tages gerade für diese sensible Population der Kinder überhaupt keine klinischen Daten und klinischen Studien mehr auf die Wege bringen, weil die

Latte so sehr hochgelegt wird. Also, von daher noch mal unser Statement, zu hinterfragen: Muss es wirklich immer das höchstmögliche Maß an Evidenz sein?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Den Besonderheiten der Kinderstudienlimitation hat das IQWiG, glaube ich, in seiner Dossierbewertung Rechnung getragen, indem es gesagt hat, auf der Basis der dann eben in den 16 Wochen zu sehenden Daten ist nach dem, was Sie eben gesagt haben, zur Vergleichbarkeit des Krankheitsbildes ein Evidenztransfer möglich. Dann ist die Frage: Ist die Quantifizierung des Zusatznutzens als solches ein Wert an sich; denn ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen kann vieles enthalten. Nicht quantifizierbar bedeutet nicht weniger als gering. Das ist das, was die meisten nach außen hin nicht sehen. Die Frage ist nur: Kann man es festmachen, und kann man es am Ende mit Konfidenzintervallen abbilden? Das würde voraussetzen, dass die entsprechenden Krankheitsverläufe und die Wirkungen bei Erwachsenen und Kindern eins zu eins vergleichbar wären. Da habe ich heute schon zweimal gehört, dass es hier doch zumindest kleine Differenzierungen gibt. Herr Augustin hat eben ausdrücklich gesagt – ich glaube, es war Herr Augustin –, man hat sich die Stellungnahme und die Bewertung des IQWiG zu eigen gemacht, nicht, weil das IQWiG gesagt hat, die Krankheitsverläufe sind zu 100 Prozent vergleichbar, sondern sie sind hinreichend vergleichbar. So war, glaube ich, die Formulierung, wie wir sie im Dossier finden. – Das jetzt nur zur Einordnung des nicht quantifizierbaren Zusatznutzens und der Frage: Was brauchen wir hier für eine Evidenz? Das wollte ich an der Stelle nur sagen, obgleich ich hier nicht Stellungnahmeberechtigter bin. – Herr Professor Werfel, Sie haben sich gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Werfel (DGAKI + DDG):** Ich wollte noch etwas zum Evidenztransfer sagen, was vielleicht auch in den Kontext passt. Der Transfer der CHRONOS-Studie auf die Kindersituation ist zu begrüßen, da sind wir uns alle einig. Aber auch, wenn man sich die Kinderstudie, die vorgelegt wurde, anschaut, die nur 16 Wochen lang ist, dann sind die Wirksamkeitskurven übertragbar und vergleichbar mit den Kurven, die wir im Erwachsenenbereich vorgelegt bekommen haben und kennen. Das gilt sowohl für die CHRONOS-Studie, die hier zugrunde gelegt wird, als auch für die kürzeren Studien im Erwachsenenbereich, die SOLO-Studien, die nur über 16 Wochen durchgeführt wurden. In all diesen Studien sehen wir mehr oder weniger eine maximale Wirksamkeit, die nach 12 Wochen erreicht wird. Dann bleibt das Ganze in der Sättigung, sodass ich mich von der Ratio kommend frage, mit welcher Begründung sozusagen diese Vergleichbarkeit von Erwachsenen zu Kindern nicht doch gegeben ist, auch dann mit der Konklusion des beträchtlichen Zusatznutzens. Welches Argument könnte dafür sprechen, dass das, was wir bei den Kindern nach 12 Wochen sehen und dann anhalten, über weitere vier Wochen irgendwie wieder abnimmt? Dafür sehe ich eigentlich keinen vernünftigen Grund.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Werfel, für diesen kritischen Einwurf, der sich im Prinzip an das anschließt, was der Vorredner gesagt hat. – Jetzt schaue ich in die Runde. Weitere Fragen? – Frau Teupen, Ihre Frage war beantwortet?

**Frau Teupen:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich Frau Nink, IQWiG.

**Frau Nink:** Ich wollte an das anschließen, was Herr Werfel gesagt hat: Warum brauchen wir die längeren Daten? Wir brauchen die längeren Daten nicht nur, um uns anzuschauen,

welchen Effekt Dupilumab auf die Erkrankung hat, sondern wir wollen auch längerfristige Daten, insbesondere für die unerwünschten Ereignisse, sehen. Mein Eindruck ist – aber das können Sie besser einschätzen –, dass Kinder in dieser Erkrankung sehr dauerhaft behandelt werden, also dass das in der Tat eine Langzeittherapie ist. Deshalb macht es das in der Situation so schwierig. Ich glaube, alles andere hat Herr Hecken schon zum Evidenztransfer gesagt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke, dass Sie insbesondere auf die Sicherheitsaspekte hingewiesen haben. Selbst wenn man sagt, die Wirksamkeit kannst du eins zu eins übertragen, nach zwölf Wochen hast du den Peak, dann siehst du bei den Erwachsenen keinen Unterschied, und dann siehst du bei den Heranwachsenden keinen Unterschied, dann sollte es eigentlich auch bei den Kindern nicht so sein. Dann könnte es sein, dass Kinder aufgrund anderer Umstände vielleicht ein anderes Sicherheitsprofil haben.– Jetzt habe ich noch mal Frau Bubanj.

**Frau Bubanj (Sanofi-Aventis):** Ich würde gerne noch etwas zu dem von Frau Nink gesagten Sicherheitsprofil sagen. Es gibt die offene Verlängerungsstudie mit den Kindern, die AD-1434-Studie, die sowohl Langzeitwirksamkeits- als auch Langzeitsicherheitsdaten erhebt. Bezug nehmend hat die EMA auch die Zulassung auf Basis dieser unter 1652-Studie ausgesprochen. Da sehen wir über 52 Wochen ein mit dem erwachsenen Sicherheitsprofil vergleichbares Profil. Also, da gab es keine weiteren Sicherheitssignale.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die 52-Wochen-Daten haben Sie also auch schon finalisiert vorliegen? Jetzt nur für mich, Frau Bubanj, weil ich das im Moment nicht auf dem Schirm habe.

**Frau Bubanj (Sanofi-Aventis):** Die 52-Wochen-Daten der offenen Verlängerungsstudie haben wir vorliegen, und die wurden teilweise auch schon im Rahmen vom Congress Abstracts und Postern veröffentlicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Professor Lau.

**Frau Prof. Dr. Lau (GPA):** Zur Sicherheit: Einmal liegen diese Daten, wie schon genannt, vor. Zu betonen ist, dass zum Beispiel Komplikationen wie Superinfektionen bakterieller oder viraler Art mit Herpesviren zum Beispiel unter der Therapie geringer sind als ein Safety oder unerwünschtes Ereignis. Die Konjunktivitis sehen wir bei Kindern seltener als bei Erwachsenen. Wir haben hinsichtlich der Sicherheit keine Bedenken, auch bei längerer Therapie, und können nur sagen: Da, wo Konjunktivitis auftritt, ist es eigentlich in den ersten Monaten und in der Regel auch gut beherrschbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Lau. – Anmerkungen, Wortmeldungen? – Ich sehe Herrn Rascher, und da winkt Herr Niebling.

**Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ):** Herr Niebling kann zuerst.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Niebling, weil Sie so nett gewunken haben.

**Herr Prof. Dr. Niebling (AkdÄ):** Ich darf den Beitrag von Frau Nink aufgreifen und noch die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer stellen. Frau Bubanj hat es schon zum Teil beantwortet. Wir sind neugierig auf die Publikation. Also, eine länger dauernde Studie würde

quasi den Evidenztransfer als Abfallprodukt beinhalten und dann auch wichtige Fragen klären können, Differenzierung der Augenstörung. Gerade unsere klinischen Kollegen, die den Stellenwert von Dupilumab in dieser Altersgruppe so betonen, sind sicher interessiert, ihren Patientinnen und Patienten ein sicheres Medikament zu empfehlen und zu verordnen. Es gibt eine Kohortenstudie von Johansson von 2020, wo bei Erwachsenen eine signifikante Gewichtszunahme reportiert wird. Es gibt im Beipackzettel des FDA Hinweise zu Injektionsreaktionen bis zu 18 Prozent, es gibt Antikörperbildung. Kurz und gut: Das würde wesentlich zur Sicherheit von Dupilumab in dieser Altersgruppe beitragen. Da muss man auf die Publikation neugierig sein. Zur Gewichtsabnahme konkrete Frage: Beobachten Sie das auch in der Klinik in der längerdauernden Anwendung?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann fangen wir mit Frau Bubanj an. Frau Lau hat mit dem Kopf geschüttelt, hat das also verneint, aber das muss sie noch zu Protokoll erklären. Aber fangen wir zuerst mit dem ersten Teil an. Frau Bubanj, wann gibt es – Sie haben von den Postern gesprochen usw. usf. – da allgemein zugängliche publizierte Daten, die das etwas breiter in den Kontext stellen?

**Frau Bubanj (Sanofi-Aventis):** Die Vollpublikation wird derzeit bearbeitet und ist in der Entwicklung. Zu einem genauen Zeitpunkt kann ich aktuell nichts sagen. Ich vermute, dass das noch in diesem Jahr veröffentlicht werden sollte.

Ich würde allerdings gerne noch auf etwas Bezug nehmen, was Herr Rascher vorher zu dem patientenindividuellen Therapieregime gesagt hat. Was mir ganz wichtig ist zu sagen, ist, dass die Rescuetherapie bereits ab Studienbeginn gegeben werden konnte. Das heißt, der Arzt konnte nach seiner Maßgabe auch hier schon patientenindividuell eskalieren, wenn das nötig war – nur um das noch mal klarzustellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt Frau Professor Lau zu der Fragestellung Gewichtsabnahme. Da haben Sie mit dem Kopf geschüttelt und gesagt, beobachten Sie nicht.

**Frau Prof. Dr. Lau (GPA):** Genau, das beobachten wir nicht. Wir beobachten nicht perzentierend eine abweichende Gewichtsentwicklung oder Wachstum in der Behandlungsphase.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz wichtig, gerade bei den kindlichen Patienten. – Jetzt Herr Professor Rascher und dann Herr Professor Thaci. – Herr Professor Rascher.

**Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ):** Ich wundere mich, dass wir in dem Dossier und zur Bewertung nicht die Daten haben, die jetzt so kolportiert werden. Wir haben tolle Langzeitdaten von den Kindern; die Kinder haben gar keine Probleme. Das finde ich nicht adäquat für eine Sitzung des Gemeinsamen Bundesausschusses, in der es darum geht, wirklich Daten, die ein pharmazeutischer Unternehmer vorlegt, zu bewerten. – Das wollte ich nur dazu sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Rascher. – Herr Thaci und dann Herr Werfel.

**Herr Prof. Dr. Thaci (DGAKI + DDG):** Herr Rascher, das ist auch der Grund, warum wir als Prüfarzte – Die meisten von uns sind Prüfarzte. Wir werden regelmäßig im Rahmen der

klinischen Studien über die möglichen Nebenwirkungen informiert. Das heißt, es ist ein laufender Prozess, man bekommt als Prüfarzt alle Informationen.

Zweitens. Die Daten sind vorgestellt als *late breaker*. Das bedeutet, die wurden vor einer Woche und vor drei Wochen, vier Wochen vorgestellt, weil es brandneue Daten waren. Die Publikation ist, wie Frau Bubanj gesagt hat, wirklich vorgesehen und wir schauen diese Daten an. Ich kann das bekräftigen, was Frau Professor Lau gesagt hat, dass wir das auch im klinischen Alltag nicht sehen. Das, was wir in der klinischen Studie sehen, deckt sich mit dem, was wir auch im Praxisalltag sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Werfel und dann Frau Zietze.

**Herr Prof. Dr. Werfel (DGAKI + DDG):** Ich wollte nur zur Richtigstellung diese Studie von Herrn Johansson, den Sie angesprochen hatten, noch mal zusammenfassen. Da geht es nicht um Gewichtsverlust, sondern um Gewichtszunahme von insgesamt zwölf Patienten aus Schweden, die über ein Jahr oder bis hin zu einem Jahr mit Dupilumab behandelt worden waren. In der Diskussion spekulieren die Autoren, dass das ein Therapieeffekt ist, weil die besser schlafen und der Grundumsatz nicht so hoch ist. Wenn man unter Schlaflosigkeit leidet, dann ist der Grundumsatz höher. Man muss dazu sagen, dass Übergewichtigkeit bei uns in Europa kein Problem bei atopischer Dermatitis ist. Das ist nicht irgendwie eine direkte Nebenwirkung, sondern eventuell ein Therapieeffekt bei diesen zwölf Patienten. Das muss man sehr stark relativieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wir haben jetzt Frau Zietze, wenn ich das richtig sehe. – Frau Zietze, bitte.

**Frau Zietze (Sanofi-Aventis):** Ich wollte noch einmal auf Herrn Rascher Bezug nehmen, dass die Daten, über die wir gerade gesprochen haben, nicht vorliegen würden, nicht eingereicht seien. Wir haben über die einarmige Verlängerungsstudie gesprochen. Die ist mit dem CSR eingereicht worden. Sie ist im Dossier nicht besprochen worden, weil wir bei den Jugendlichen die Erfahrung gemacht haben, dass es nicht gewürdigt wird. Aber die Daten liegen vor und sind verfügbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay.

**Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ):** Also, was ich sagen will: Ich habe die Daten nicht im IQWiG-Report gelesen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen, Anmerkungen? – Frau Nink, bitte.

**Frau Nink:** Nur um das klarzustellen: Die Daten dieser Studie sind in Modul 4 des Dossiers nicht berichtet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Ich sehe keine Anmerkungen mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der letzten 57 Minuten zusammenzufassen. Wer macht das für den pU? – Bitte schön, Frau Zietze.

**Frau Zietze (Sanofi-Aventis):** Vielen Dank für den intensiven Austausch. Ich denke, unsere Position ist durchaus klargeworden. Für den wichtigsten Punkt, den Sie zu Beginn anmerkten, nämlich die Vergleichbarkeit, ist, denke ich, klargeworden, dass diese in der Altersgruppe mit den Erwachsenen durchaus gegeben ist. Wie erläutert, sollte aus unserer Sicht aufgrund der besonderen Bedingungen der Studien an Kindern die Gesamtevidenz im Indikationsgebiet zur Zusatznutzenableitung betrachtet werden.

Nur noch mal zusammenfassend: Wir haben über alle Endpunkte hinweg konsistente und große Effekte bei Kindern gegenüber der zVT in der Kinderstudie im Dossier dargestellt. Es besteht keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter, die Krankheitsschwere. Das Krankheitsbild ist, wie gesagt, vergleichbar. Auf der Grundlage der CHRONOS-Studie hat der G-BA den beträchtlichen Zusatznutzen für die Erwachsenen beschlossen. Ein Evidenztransfer wurde bereits auf Basis der CHRONOS-Studie für die Jugendlichen akzeptiert. Diese Voraussetzungen sind aus Sicht von Sanofi auch für die Kinder gegeben. Die EMA hat deutlich hervorgehoben, auch im EPAR, dass die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei Kindern mit der von Erwachsenen vergleichbar ist. Es spricht also aus unserer Sicht alles dafür, dass die Daten von den Erwachsenen auf die Kinder übertragbar sind und folgerichtig auch der Zusatznutzen.

Bei Betrachtung der dargestellten Gesamtevidenz der Kinder und der Erwachsenen zeigt sich demnach ein beträchtlicher Zusatznutzen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Zietze, für diese Zusammenfassung, herzlichen Dank an die Expertin und die Experten, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden in unserer Bewertung selbstverständlich berücksichtigen, was hier diskutiert und von Ihnen auch schriftlich vorgetragen worden ist. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, einen schönen Resttag bei dem schönen Wetter. Für den Unterausschuss geht es um 14 Uhr mit Lumasiran zur Behandlung der PH1 in allen Altersgruppen weiter. Dann kommen wir in den Bereich der Orphan-Disease-Bewertungen. Bis dahin unterbreche ich die Sitzung. Danke schön. Ihnen einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 13:04 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: 2019-B-310 Dupilumab**

Stand: Januar 2020

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien der VerfO

### Dupilumab (2019-B-310)

#### Zur Behandlung der schweren atopischen Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<u>Topisch:</u> Glukokortikosteroide der Klassen 1 bis 4  Pimecrolimus (moderates atopisches Ekzem) Tacrolimus (moderate und schwere atopische Ekzeme)  <u>Systemisch:</u> systemische Glukokortikoide (für schwere Ekzeme) Antihistaminika
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	-NB-UVB -UVA (die UVA1 ist hiervon ausgenommen, da ausgeschlossen)
Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.	– <i>Therapiehinweise zu Tacrolimus (Beschluss vom 04.09.2003) und Pimecrolimus (Beschluss vom 04.09.2003)</i>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	⇒ <i>siehe systematische Literaturrecherche</i>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Dupilumab Dupixent®	Dupixent® wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.
<b>Hinweis</b>	<b><i>Aufgrund der großen Menge an Wirkstoffen im Anwendungsgebiet werden hier einzelne Arzneimittel exemplarisch aufgeführt</i></b>
<b>TOPISCHE THERAPIEN</b>	
<b>Glukokortikoide Klasse 1:</b>	
Prednisolon D07AA03 Prednisolon Creme LAW	Zur Behandlung subakuter und akuter gering ausgeprägter entzündlicher Hauterkrankungen, die auf eine äußerliche Behandlung mit schwach wirksamen Corticosteroiden ansprechen.
Hydrocortison D07AA02 Hydrocortison Heumann 1 % Creme	Zur Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen, bei denen schwach wirksame, topisch anzuwendende Glucocorticosteroide angezeigt sind.
<b>Glukokortikoide Klasse 2:</b>	
Hydrocortison-17- butyrat D07AB02 Laticort® Creme 0,1 % Laticort® Salbe 0,1 %	Zur Behandlung entzündlicher Hautkrankheiten, bei denen mittelstark wirksame, topisch anzuwendende Glucocorticoide angezeigt sind Creme: insbesondere bei akuten und subakuten Formen, in intertriginösen Arealen und beim fettigen Hauttyp. Salbe: insbesondere bei subakuten bis chronischen Formen.
Clobetasonbutyrat	-Leichte Formen von Ekzemen, seborrhoischer Dermatitis und andere leichte Hauterkrankungen, die auf eine lokale Corticoidbehandlung

0,5 mg D07AB01 Emovate® Crème	ansprechen. - Weiterbehandlung von hartnackigen Hauterkrankungen, die mit einem starker wirkenden Corticoid anbehandelt worden sind. - bei Säuglingen und Kleinkindern zur lokalen Corticoidbehandlung, z. B. Windeleczem oder endogenem Ekzem. Aus FI 4.4.: Bei Kindern unter 12 Jahren sollte eine kontinuierliche Langzeitbehandlung mit topischen Corticoiden möglichst vermieden werden
Triamcinolon D07AB09 AbZ Salbe 0,1 %	Zur Behandlung entzündlicher Hautkrankheiten, bei denen mittelstark wirksame topisch anzuwendende Glukokortikoide angezeigt sind. Triamcinolon AbZ 0,1 % Creme eignet sich insbesondere für akute bis subchronische sowie nassende Dermatosen ohne keratotische Veränderungen.
<b>Glukokortikoide Klasse 3:</b>	
Prednicarbat D07AC18 Prednicarbat acis® Creme, 2,5mg/g Prednicarbat acis® Fettsalbe, 2,5mg/g Salbe Prednicarbat acis® Salbe, 2,5mg/g Creme	Entzündliche Hauterkrankungen, bei denen eine äußerliche Behandlung mit mittelstark wirksamen Glucocorticoiden angezeigt ist, wie z. B. mäßig stark ausgeprägtes Ekzem.
Methylprednisolon aceponat D07AC 14 Advantan® 0,1 % Creme	Zur Behandlung des endogenen Ekzems (atopische Dermatitis, Neurodermitis), Kontaktekzems, degenerativen Ekzems und des nummulären Ekzems.
Amcinonid D07AC11 Amciderm® Fettsalbe, Salbe, Creme, Lotio und Emulsion zur Anwendung auf der Haut	Fettsalbe und Salbe: Hauterkrankungen, die auf stark wirksame Kortikoide ansprechen wie z.B. toxische Ekzeme, allergische Kontaktekzeme, atopisches Ekzem (Neurodermitis), Psoriasis vulgaris, Lichen ruber. Creme und Lotio: Hauterkrankungen, die auf stark wirksame Kortikoide ansprechen wie z.B. toxische Ekzeme, allergische Kontaktekzeme, seborrhoische Ekzeme, atopisches Ekzem (Neurodermitis), Lichen ruber.
Mometasonfuroat D07AC ECURAL® Fettcreme, 1 mg/g	Fettcreme und Salbe sind angezeigt zur Behandlung aller entzündlichen und juckenden Hauterkrankungen, die auf eine äußere Behandlung mit Glukokortikoiden ansprechen wie Psoriasis, atopische Dermatitis und Reiz- und/oder allergische Kontaktdermatitis.

<p>Creme ECURAL® Salbe, 1 mg/g Salbe</p>	
<p><b>Glukokortikoide Klasse 4:</b></p>	
<p>Clobetasol- propionat D07AD01 Clobetasol acis® Creme, 0,5 mg/g Clobetasol acis® Fettsalbe, 0,5 mg/g Salbe Clobetasol acis® Salbe, 0,5 mg/g Clobetasol acis® Crinale, 0,5 mg/g Lösung zur Anwendung auf der Haut</p>	<p>Creme/Salbe/Fettsalbe: Zur Behandlung lokalisierter therapieresistenter Plaques von entzündlichen Hauterkrankungen bei denen die symptomatische Anwendung topischer Glukokortikoide mit sehr starker Wirkung angezeigt ist. Lösung: Zur Behandlung lokalisierter therapieresistenter Plaques von entzündlichen Hauterkrankungen an behaarten Körperregionen, bei denen die symptomatische Anwendung topischer Glukokortikoide mit sehr starker Wirkung angezeigt ist. Aus 4.2 der Fachinformation: Bei Kindern von 3 bis 12 Jahren sollte Clobetasol acis nicht angewendet werden. Eine Behandlung von Kindern in dieser Altersgruppe soll nur im Ausnahmefall und für wenige Tage erfolgen.</p>
<p><b>Calcineurinhemmer</b></p>	
<p>Tacrolimus D11AH01 Protopic® 0.03% Salbe</p>	<p>Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems (Ekzemschub) bei Erwachsenen ab 16 Jahren, die auf herkömmliche Therapien wie z. B. topische Kortikosteroide nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen. Als Erhaltungstherapie.  Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems (Ekzemschub) bei Kindern ab 2 Jahren, die nicht ausreichend auf eine herkömmliche Therapie wie z. B. topische Kortikosteroide angesprochen haben. Als Erhaltungstherapie.</p>
<p>Pimecrolimus D11AH02 Elidel® 10 mg/g Crème</p>	<p>Behandlung von Patienten ab 2 Jahren mit leichtem oder mittelschwerem atopischem Ekzem, wenn eine Behandlung mit topischen Kortikosteroiden entweder nicht angebracht oder nicht möglich ist, wie z. B. bei: Unverträglichkeit gegenüber topischen Kortikosteroiden; mangelnder Wirksamkeit von topischen Kortikosteroiden; Anwendung im Gesicht und Halsbereich, wo eine intermittierende Langzeitbehandlung mit topischen Kortikosteroiden nicht empfehlenswert ist.</p>

## SYSTEMISCHE THERAPIEN

### Systemische Glukokortikoide

Methylprednisolon H02AB04 Methylprednisolon 4 mg, 8mg, 16 mg, 32 mg Tabletten; Methylprednisolon JENAPHARM®	Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad zum Beispiel: Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glucocorticoiden behandelt werden können.
Triamcinolon H02AB08 Volon® 4, 8, 12 mg Tabletten	Orale Anfangsbehandlung ausgedehnter, schwerer akuter, auf Glukokortikoide ansprechender Hautkrankheiten wie: Allergische Dermatosen (z. B. akute Urtikaria, Kontaktdermatitis, Arzneimittelexanthem), atopisches Ekzem (akute Exazerbationen bzw. großflächige nässende Ekzeme), Pemphigus vulgaris.

### Antihistaminika

z.B. Cetirizin- dihydrochlorid R06A E07 Cetirizin beta® Filmtablette	Zur Behandlung von Krankheitssymptomen bei allergischen Erkrankungen wie – Juckreiz bei chronischer Nesselsucht (Urtikaria) und bei atopischer Dermatitis (Neurodermitis) mit Beschwerden wie Rötung der Haut
--	--

Quellen: AMIS Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

**Vorgang: 2019-B-310 (Dupilumab)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 28. Januar 2020

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte .....	5
3.2 Cochrane Reviews .....	14
3.3 Systematische Reviews.....	31
3.4 Leitlinien.....	43
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	60
Referenzen .....	62

## Abkürzungsverzeichnis

AD	Atopic Dermatitis
AH	Antihistamines
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BSA	Body Surface Area
EASI	Eczema Area and Severity Index
EL	Evidence Level
ERCI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IGA	Investigator's Global Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LTRAs	Leukotriene receptor antagonists
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SASSAD	Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis
SCORAD	SCORing of Atopic Dermatitis
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Schwere atopische Dermatitis bei Kindern von 6 bis 11 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Atopische Dermatitis* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 03.01.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ERCI, G-BA, GIN, 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.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 597 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 13 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

---

#### **G-BA, 2003 [7].**

Bekanntmachung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über eine Änderung der Richtlinien über die Verordnung von Arzneimitteln der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien) vom 4. September 2003: Therapiehinweis nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien; Pimecrolimus zur topischen Behandlung

#### **Indikation**

Pimecrolimus ist zugelassen bei Patienten ab 2 Jahren mit leichtem bis mittelschwerem atopischen Ekzems zur

- Kurzzeitbehandlung von Anzeichen und Symptomen,
- intermittierenden Langzeitbehandlung, um das Auftreten von akuten Ekzemschüben zu verhindern.

Die Behandlung erfolgt zweimal täglich bis zur vollständigen Abheilung und sollte dann abgesetzt werden. Nach Unterbrechung beziehungsweise bei Langzeittherapie sollte die Behandlung beim ersten Wiederauftreten der Symptome erneut begonnen werden, um das Auftreten weiterer Krankheitsschübe zu verhindern.

Neben dem Wirkstoff sind folgende Hilfsstoffe enthalten: mittelkettige Triglyceride, (Z)-Octadec-9-en-1-ol, Propylenglycol, Stearylalkohol, Cetylalkohol, Glycerolmono/dispeisefettsäureester, Natriumcetylstearylsulfat, Benzylalkohol, Citronensäure, Natriumhydroxid und gereinigtes Wasser.

Pimecrolimus sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der topischen Behandlung des atopischen Ekzems haben.

#### **Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

Der Einsatz als First-Line-Therapie ist unwirtschaftlich.

Angesichts des fehlenden Nachweises einer Überlegenheit gegenüber schwach wirksamen topischen Steroiden und fehlender hinreichend aussagekräftiger placebokontrollierter Studien bei Erwachsenen ist die Anwendung nur wirtschaftlich bei leichtem bis mittelschwerem atopischen Ekzem

- bei Erwachsenen, die auf herkömmliche Therapie nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen, sowie
- bei Kindern ab 2 Jahren, die nicht ausreichend auf die herkömmliche Therapie angesprochen haben.

Insgesamt dürfte dies nur auf wenige Patienten zutreffen, dies gilt auch für den Einsatz als Second-Line-Behandlung.

Die bisherigen verblindeten, placebovergleichenden Studien gingen nicht über sechs Wochen hinaus, sodass eine abschließende Beurteilung der unterschiedlichen Behandlungsoptionen, insbesondere zu Langzeitnebenwirkungen, zurzeit nicht möglich ist.

Pimecrolimus ist mittelstark bis stark wirksamen Glukokortikoiden unterlegen. Ob es eine vergleichbare Wirksamkeit zu schwach wirksamen Kortikosteroiden hat, ist nicht belegt. Direkt

vergleichende Untersuchungen zu schwach wirksamen Steroiden fehlen. Der Stellenwert der Behandlung mit Pimecrolimus, insbesondere im direkten Vergleich zum optimierten Einsatz von schwach wirksamen Glukokortikoiden, auch im Wechsel mit wirkstofffreien Mitteln in der erscheinungsarmen Zeit, ist unklar.

Ein kortisonsparender Effekt zu einem solchen Therapieregime ist nicht belegt.

Es fehlen zurzeit direkt vergleichende Studien zu anderen topischen Makrolidimmunsuppressiva. Aufgrund der jetzigen Datenlage wird angenommen, dass Pimecrolimus eher weniger wirksam als Tacrolimus ist.

Pimecrolimus ist nur zugelassen für Kinder ab 2 Jahren, bei jüngeren traten vermehrt Nebenwirkungen auf. Der Einsatz ist daher nicht vertretbar und somit unwirtschaftlich.

Kombinationsbehandlungen von Pimecrolimus

- mit systemischen oder wirkstoffhaltigen topischen Arzneimitteln sind nicht untersucht. Die Wirksamkeit ist nicht belegt und von daher ist der Einsatz unwirtschaftlich;
- mit gleichzeitigem Einsatz von Lichttherapien sind wegen eines nicht auszuschließenden photokanzerogenen Risikos nicht angezeigt.

### Kosten

Es werden die Preise der Festbeträge von topischen Glukokortikosteroiden angegeben. Innerhalb der einzelnen Festbetragsgruppen variieren die Preise jedoch um bis zu 50%.

Preisvergleich (Preise in €)

Menge in Gramm	Pimecrolimus Creme 1%	topische Glukokortikosteriode schwach	Tacrolimus Creme	
			0,03%	0,1%
15	26,66	4,91		
30	49,32	8,25	49,32	53,93
60		13,89	91,49	102,90
100	155,02	20,39		

### Wirkungen

Pimecrolimus ist ein lipophiles Macrolacatam-Derivat von Ascomycin mit antiinflammatorischen Eigenschaften. Es ist ein zellselektiver Inhibitor der Produktion und Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen. Pimecrolimus bindet mit hoher Affinität an Macrophilin-12 und inhibiert die kalziumabhängige Phosphatase Calcineurin. Als Folge wird die Synthese von inflammatorischen Zytokinen in T-Zellen blockiert. Es wurde eine Hemmung der Freisetzung von Entzündungsmediatoren und Zytokinen aus Mastzellen nach Stimulation in vitro beobachtet. Pimecrolimus zeigt im Tiermodell an entzündeter Haut hohe antiinflammatorische Aktivität nach topischer und systemischer Anwendung. Es beeinflusst nicht die Langerhans-Zellen in der Haut von Mäusen.

Der Wirkmechanismus von Pimecrolimus ist nicht vollständig geklärt. Die klinische Bedeutung der beschriebenen Mechanismen für die Behandlung des atopischen Ekzems ist nicht bekannt.

### Wirksamkeit

Es wurden drei placebokontrollierte Hauptstudien zum Beleg der Wirksamkeit durchgeführt, die alle über sechs Wochen eine Doppelblindphase enthielten und eine sich anschließende

20-wöchige Phase, in der offen behandelt wurde. Endpunkt aller drei Studien war die Gesamtbewertung durch den Prüfarzt (IGA = Investigator Global Assessment) nach sechs Wochen. In allen Studien wurde Pimecrolimus 1% zweimal täglich gegen die Cremegrundlage getestet. Es erfolgte jeweils eine 2:1-Randomisierung.

In zwei Studien wurden Patienten in identischen Designs im Alter von 2 bis 17 Jahren behandelt. Der primäre Endpunkt zeigte eine statistisch-signifikante Überlegenheit gegenüber Cremegrundlage an dem prädefinierten Endpunkt in einer Studie, während dies in der anderen Studie nicht erreicht wurde. Die kombinierte Auswertung, die auch publiziert wurde, zeigt eine signifikante Überlegenheit von Pimecrolimus gegenüber Placebo.

Die dritte Studie wurde in fast identischem Design bei Kindern im Alter von 3 bis 21 Monaten durchgeführt. Auch hier zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber der Cremegrundlage. Allerdings näherte sich der Anteil der Kleinkinder, die in der Verumgruppe in der Doppelblindphase unter Nebenwirkungen litten, dem Niveau statistisch signifikant ( $p=0,052$ ). In der sich anschließenden offenen Phase blieb die Rate der Nebenwirkungen unter Pimecrolimus 1% weitgehend konstant (79,5%), während die Kinder, die von Cremegrundlage auf Pimecrolimus umgestellt wurden, eine deutliche Zunahme an Nebenwirkungen erlitten. Signifikant häufiger waren Fieber (31,7% versus 12,7%), Durchfall (8,1% versus 0%) und Otitis media (4,1% versus 0%). Gehäuft traten auch Infektionen des oberen Respirationstraktes auf (Differenz 9,3%), Nasopharynx-Infektionen (6,7%), Gastroenteritis (4,1%) etc. Beispielhaft kann hier die Inzidenz der Otitis media aufgeführt werden. Während der Doppelblindphase lag sie bei 0% in der Gruppe der Kinder, die mit Cremegrundlage behandelt wurden. Nach Umstellung auf Pimecrolimus in der offenen Phase stieg sie auf 7,1% an. In der Behandlungsgruppe, die durchgängig mit Pimecrolimus behandelt wurde, stieg sie von 4,1% auf 9,4%, sodass angenommen werden kann, dass das Risiko mit der Dauer der Behandlung ansteigt.

Die gepoolte Analyse aller drei Studien erreichte statistische Überlegenheit am 43. Tag ( $p<0,001$ ), als 160 Patienten (41%) der mit Pimecrolimus behandelten Patienten erfolgreich behandelt waren im Vergleich zu lediglich 40 (20,1%) der mit Placebo behandelten.

Die drei Hauptstudien wurden einer gemeinsamen Subgruppenanalyse unterzogen. Hierbei zeigte sich eine Überlegenheit von Pimecrolimus 1% in allen Subgruppen bis auf einen TBSA von >60% (total body surface area).

Eine vergleichbare placebokontrollierte Studie wurde bei Erwachsenen nicht durchgeführt.

In einer sechsarmigen Studie an Erwachsenen wurden vier Wirkstärken Pimecrolimus versus Cremegrundlage versus ein stark wirksames Kortikosteroid (0,1% Betamethasonvalerat) an 260 Patienten über drei Wochen geprüft. Betamethason war in dieser Dosisfindungsstudie wirksamer als Pimecrolimus.

In einer doppelblind randomisierten, 12-monatigen Studie an Erwachsenen wurde bei 658 Patienten Pimecrolimus im Vergleich zu einem mittelstark wirksamen Kortikosteroid (Triamcinolonacetonid 0,1%) beziehungsweise für Gesicht, Nacken und intertriginiöse Areale mit einem schwach wirksamen Kortikosteroid (Hydrocortisonacetat 1%) verglichen. In dieser multizentrischen Studie mit 1:1-Randomisierung war zu allen Beobachtungszeitpunkten das Kortikosteroid statistisch signifikant Pimecrolimus überlegen. Entsprechend unterbrachen Patienten unter Kortikosteroiden deutlich seltener die Therapie als unter Pimecrolimus (8,2% versus 36,3%).

Zudem sprachen die Patienten, die mit topischen Kortikosteroiden behandelt wurden, deutlich schneller auf die Therapie an.

In einer randomisierten und multizentrischen, doppelblind placebokontrollierten (Cremegrundlage) Studie mit einer Randomisierung von 2:1 wurde in beiden Therapiearmen beim Schub die Studienmedikation zusammen mit blinden Emollientien verabreicht. Bei einem Schub wurde mit Kortikosteroiden behandelt. Im Anschluss daran wurde wiederum über sieben Tage mit Pimecrolimus beziehungsweise Placebo therapiert. Primärer Endpunkt der Studie war die Schubrate nach sechs Monaten (Schub wurde definiert als IGA von 4 oder 5 sowie einer Second-Line-Kortikoid-Therapie innerhalb von drei Tagen nach klinischer Visite). Die Studie wurde über insgesamt 12 Monate fortgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren. Die Anzahl der Patienten, die keinerlei Schübe erlitten, war nach sechs Monaten fast doppelt so hoch wie in der placebokontrollierten Gruppe (61% versus 34,2%). Dies veränderte sich nicht wesentlich nach 12 Monaten (50,8% versus 28,3%). Die Anzahl der Patienten, die Schübe erlitten, unterschied sich in den zwei Armen nach sechs Monaten nicht wesentlich, einen Schub erlitten in beiden Armen 10,1% der Patienten, zwei Schübe unter Pimecrolimus 2,5% und unter Placebo 5,1% und mehr als zwei Schübe 1,9% beziehungsweise 2,5%. Die Aussagekraft der Studie wird eingeschränkt dadurch, dass schwach, mittelstark und stark wirksame Glukokortikosteroide eingesetzt wurden und häufig das Protokoll verletzt wurde, insgesamt 53,6% Protokollverletzungen in der Gruppe, die Pimecrolimus erhielten, und 58,6% der Patienten, die Placebo erhielten. Ganz wesentlicher Mangel der Studie ist der verpflichtende Gebrauch von Pimecrolimus oder Placebo über sieben Tage nach der Behandlung des Schubs mit topischen Kortikosteroiden, der dazu führt, dass die mit Pimecrolimus behandelte Gruppe insgesamt sieben Tage länger eine aktive Arzneimitteltherapie im Vergleich zu Placebo erhält. Unter diesen Aspekten ist die Studie nicht in der Lage, für sich in Anspruch zu nehmen, nachweisen zu können, dass Pimecrolimus die Anzahl der Schübe bei atopischer Dermatitis im Vergleich zur „Standardbehandlung“ zu vermindern oder insbesondere auch eine Reduktion des Gebrauchs von topischen Kortikosteroiden zu induzieren vermag. Im Studiendesign vergleichbare Studien wurden bei Kindern im Alter von 3 bis 23 Monaten und Erwachsenen durchgeführt. Auf sie trifft die gleiche Kritik zu.

### **Risiken — ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

Die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen waren Reaktionen am Anwendungsort, die von zirka 19% der mit Elidel® behandelten Patienten und von zirka 16% der Patienten der Kontrollgruppe berichtet wurden. Diese Reaktionen traten vor allem zu Beginn der Behandlung auf, sie waren schwach bis mäßig stark und von kurzer Dauer.

In klinischen Untersuchungen kam es in 0,9% zu Lymphadenopathien. In der Mehrzahl waren sie auf Infektionen zurückzuführen, die unter einer angemessenen Antibiotikabehandlung abklingen. Patienten, die eine Lymphadenopathie entwickeln, sollten überwacht werden, um sicherzustellen, dass die Lymphadenopathie abklingt. Die Ätiologie ist zu klären. Kann die Krankheitsursache nicht eindeutig ermittelt werden oder liegt eine akute infektiöse Mononukleose vor, so ist die Unterbrechung der Behandlung mit Pimecrolimus in Erwägung zu ziehen.

Bei Patienten mit ausgedehnter atopischer Dermatitis wird empfohlen, Impfungen während behandlungsfreier Intervalle durchzuführen. Pimecrolimus sollte nicht gleichzeitig mit topischen Kortikosteroiden oder anderen topischen antiinflammatorischen Produkten appliziert werden. Es gibt keine Erfahrungen zur gleichzeitigen Anwendung von immunosuppressiven Therapien bei atopischem Ekzem, wie Azathioprin oder Ciclosporin.

Gemäß US-amerikanischer Fachinformation zeigte sich in Photokanzerogenitätsstudien beim Tier eine Verkürzung der Zeitspanne bis zum Auftreten von Tumorformationen durch die Cremegrundlage. Da die Relevanz dieser Daten für den Menschen nicht bekannt ist, sollten während der Behandlung mit Pimecrolimus-Creme ausgedehnte Bestrahlungen der Haut mit ultraviolettem Licht, wie beispielsweise in Solarien, oder die Therapie mit PUVA, UVA oder UVB vermieden werden. Der Arzt sollte die Patienten auf angemessene Sonnenschutzmaßnahmen hinweisen, wie eine Minimierung der Aufenthaltszeit in der Sonne, Benutzung von Sonnenschutzprodukten und Bedeckung der Haut mit entsprechender Kleidung.

Bei Kindern unter zwei Jahren traten, wie dargestellt, vermehrt Nebenwirkungen auf. Die Anwendung von Pimecrolimus bei Kindern unter 2 Jahren wird nicht empfohlen.

Eine Behandlung mit Pimecrolimus kann mit einem erhöhten Risiko für eine Herpes-simplex-Infektion oder Eczema herpeticum einhergehen (erkennbar an einer schnellen Ausbreitung von bläschenartigen und erosiven Läsionen). Bei Vorhandensein einer Herpes-simplex-Infektion sollte an der betroffenen Stelle die Behandlung nicht fortgesetzt werden, bis die virale Infektion abgeklungen ist. Obwohl bei Patienten, die mit Pimecrolimus behandelt wurden, bakterielle Autoinfektionen seltener waren als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, kann bei Patienten mit schwerem atopischen Ekzem das Risiko für bakterielle Hautinfektionen (Impetigo) während der Behandlung mit Elidel® erhöht sein. Pimecrolimus darf nicht auf Bereiche aufgetragen werden, die von akuten viralen Hautinfektionen betroffen sind (Herpes simplex, Windpocken).

Die Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Patienten mit genetisch bedingten Schädigungen der Epidermisschranke (z. B. Netherton-Syndrom) und generalisierter Erythrodermie wird nicht empfohlen. Kontakt mit Augen und Schleimhäuten ist zu vermeiden, das Gleiche gilt für Okklusionsverbände.

---

### **G-BA, 2003 [8].**

Bekanntmachung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über eine Änderung der Richtlinien über die Verordnung von Arzneimitteln der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien) vom 4. September 2003: Therapiehinweis nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien; Tacrolimus zur topischen Behandlung

#### **Indikation**

Tacrolimus ist zugelassen zur Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems bei Erwachsenen, die auf herkömmliche Therapie nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen, sowie bei Kindern ab 2 Jahren, die nicht ausreichend auf die herkömmliche Therapie angesprochen haben.

Es kann zur Kurzzeitbehandlung und intermittierenden Langzeitbehandlung angewendet werden.

Die Behandlung erfolgt zweimal täglich bis zu drei Wochen und wird dann auf einmal täglich reduziert und bis zur Abheilung fortgeführt, danach abgesetzt. Bei Kindern ist nur die Wirkstärke 0,03% indiziert. Bei Erwachsenen (ab 16 Jahren) sollte mit der 0,1% Salbe begonnen werden bei zweimal täglicher Anwendung für eine Dauer von bis zu drei Wochen. Danach sollte die Stärke auf 0,03% bei zweimal täglicher Anwendung reduziert werden. Wenn der klinische Zustand es erlaubt, sollte versucht werden, die Anwendungshäufigkeit zu verringern.

Ist nach zweiwöchiger Behandlung keine Besserung zu erkennen, sind andere Therapiemöglichkeiten in Betracht zu ziehen.

Neben dem Wirkstoff sind folgende Hilfsstoffe enthalten: weißes Vaseline, dickflüssiges Paraffin, Propylencarbonat, gebleichtes Wachs und Hartparaffin.

Tacrolimus darf nur von Dermatologen beziehungsweise Ärzten mit umfangreicher Erfahrung in der Behandlung des atopischen Ekzems mit immunmodulierenden Therapien verschrieben werden.

### **Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

Tacrolimus ist nur zugelassen zur Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems

- bei Erwachsenen, die auf herkömmliche Therapie nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen, sowie
- bei Kindern ab 2 Jahren, die nicht ausreichend auf die herkömmliche Therapie angesprochen haben.

Die zur Zulassung führenden vergleichenden Studien haben solche Patienten nicht explizit eingeschlossen. Insgesamt dürfte dies nur auf wenige Patienten zutreffen.

Der Einsatz als First-Line-Therapie ist unwirtschaftlich.

In den direkt vergleichenden Untersuchungen traten mehr lokale Nebenwirkungen unter Tacrolimus-Salbe und auch unter der Salbengrundlage allein als unter Kortikosteroidbehandlung auf. Die bisherigen vergleichenden Studien gingen nicht über drei Wochen hinaus, so dass eine abschließende Beurteilung, insbesondere zu Langzeitnebenwirkungen der unterschiedlichen Behandlungsoptionen zurzeit nicht möglich ist.

Der Stellenwert der Behandlung mit Tacrolimus, insbesondere im direkten Vergleich zum optimierten Einsatz von topischen Glukokortikoiden, auch im Wechsel mit wirkstofffreien Mitteln in der erscheinungsarmen Zeit, ist unklar. Tacrolimus scheint eine vergleichbare Wirksamkeit wie mittelstark bis stark wirksame Glukokortikoide zu haben.

Es fehlen zurzeit direkt vergleichende Studien zu anderen topischen Makrolidimmunsuppressiva. Aufgrund der jetzigen Datenlage wird angenommen, dass Pimecrolimus eher weniger wirksam als Tacrolimus ist.

Da keine Erfahrungen bei Kindern unter zwei Jahren vorliegen, ist hier eine Behandlung nicht indiziert.

Kombinationsbehandlungen von Tacrolimus

- mit systemischen oder topischen wirkstoffhaltigen Arzneimitteln sind nicht untersucht und von daher unwirtschaftlich
- mit gleichzeitigem Einsatz von Lichttherapien sind wegen eines nicht auszuschließenden photokanzerogenen Risikos nicht angezeigt

### **Kosten**

Es werden die Preise der Festbeträge von topischen Glukokortikosteroiden angegeben. Innerhalb der einzelnen Festbetragsgruppen variieren die Preise jedoch um bis zu 50%.

Preisvergleich (Preise in €)

Menge in Gramm	Tacrolimus Salbe		topische Glukokortikosteroide		Pimecrolimus Creme 1%
	0,03%	0,1%	mittel	stark	
15			6,94	7,69	26,66
30	49,32	53,93	11,72	13,44	49,32
60	91,49	102,90	19,88	23,52	
100			29,32	35,48	155,02

## Wirkungen

Tacrolimus wird aus *Streptomyces tsukubaensis* gewonnen. Es bindet an ein spezifisches Zellplasma-Immophilin (FKBP12) und hemmt dadurch in den T-Zellen calciumabhängige Wege der Signaltransduktion, wodurch die Synthese von IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 und anderen Zytokinen wie GM-CSF, TNF- $\alpha$  und IFN- $\gamma$  verhindert wird. Es wurde eine Hemmung der Freisetzung von Entzündungsmediatoren aus Mastzellen der Haut sowie aus basophilen und eosinophilen Granulozyten nachgewiesen. Bei Patienten mit atopischem Ekzem ging die Besserung der Hautschäden während der Behandlung mit einer Beeinträchtigung der Fc-Rezeptor-Expression auf den Langerhans-Zellen und einer Reduzierung ihrer übermäßig stimulierenden Wirkung auf T-Zellen einher.

Der Wirkmechanismus von Tacrolimus ist nicht vollständig geklärt. Die klinische Bedeutung der beschriebenen Mechanismen für die Behandlung des atopischen Ekzems ist nicht bekannt.

## Wirksamkeit

Die Wirksamkeit wurde in fünf maßgeblichen Phase-III-Studien geprüft, die in Europa und Amerika durchgeführt wurden. Bei den eingeschlossenen Patienten war im Durchschnitt ein Drittel der Körperoberfläche erkrankt und ungefähr die Hälfte der Patienten litten unter einer schweren Erkrankung.

Die Behandlung mit Tacrolimus-Salbe zeigte im Vergleich zur Salbengrundlage in direkt vergleichenden Studien über eine Behandlungsdauer von drei bis zwölf Wochen signifikant bessere Ergebnisse. Ungefähr drei- bis viermal mehr Patienten sprachen auf Tacrolimus versus Salbengrundlage an (Salbengrundlage 7–8%, 0,03% Tacrolimus zirka 35%, 0,1% Tacrolimus zirka 40%).

Vergleichende Untersuchungen zu topischen Glukokortikoiden wurden durchgeführt. Bei Kindern war Tacrolimus dem schwach wirksamen 1% Hydrocortisonacetat in zwei Studien überlegen. Allerdings wird die Wahl des schwach wirksamen Referenzsteroids wegen dessen begrenzter Wirksamkeit als nicht optimal angesehen. Im Vergleich zu einem mittelstarken Kortikosteroid (0,1% Hydrocortisonbutyrat) ergab sich bei Erwachsenen kein signifikanter Unterschied der Wirksamkeit. In zwei vergleichenden japanischen Studien der Phase III mit insgesamt 329 Patienten war die Wirksamkeit von 0,1% Tacrolimus dem stark wirksamen topischen Kortikosteroid (0,12% Betamethasonvalerat) vergleichbar und dem mittelstark wirksamen 0,1% Alcometasondipropionat überlegen.

Unter Tacrolimus und auch unter der Salbengrundlage allein traten mehr lokale Nebenwirkungen auf als unter Kortikosteroiden.

Das Wiederauftreten der Erkrankung war bisher nicht Ziel von Untersuchungen. In den US-amerikanischen Studien kam es bei ungefähr der Hälfte der Patienten zwei Wochen nach Absetzen der Therapie zu einem erneuten Schub. In den europäischen Untersuchungen hielt

eine moderate Verbesserung bei etwa der Hälfte der Patienten zwei Wochen nach Absetzen an.

### **Risiken — ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

Bei 50% aller Patienten traten Nebenwirkungen in Form von Hautreizungen verschiedener Art im behandelten Bereich auf. Brennen, Jucken und Hautrötung traten sehr häufig auf und verschwanden in der Regel innerhalb einer Woche. Erhöhte Empfindlichkeit in der Haut und Prickeln sowie Hyperästhesie wurden ebenso wie lokale Unverträglichkeit gegenüber Alkohol häufig beobachtet. Unter den häufigen Nebenwirkungen finden sich auch Follikulitis, Akne und Herpes simplex (Herpes, Fieberbläschen, Eczema herpeticum [Kaposi varicelliforme Eruption]).

In klinischen Untersuchungen kam es in 0,8% zu Lymphadenopathien. In der Mehrzahl handelte es sich um Infektionen, die unter einer angemessenen Antibiotikabehandlung abklingen. Bei transplantierten, mit Immunsuppressiva behandelten Patienten ist das Risiko der Entstehung eines Lymphoms erhöht; daher sind mit Tacrolimus behandelte Patienten, die eine Lymphadenopathie entwickeln, zu überwachen, um sicherzustellen, dass die Lymphadenopathie abklingt. Die Ätiologie ist zu klären. Kann die Krankheitsursache nicht eindeutig ermittelt werden oder liegt eine infektiöse Mononukleose vor, so ist die Unterbrechung der Behandlung mit Tacrolimus in Erwägung zu ziehen.

Die Auswirkungen der Behandlung auf das sich entwickelnde Immunsystem bei Kindern ist nicht bekannt. Impfungen sollten nicht während der Behandlung mit Tacrolimus verabreicht werden. Bei abgeschwächten Lebendimpfstoffen (z. B. gegen Masern, Mumps, Röteln oder Kinderlähmung) beträgt die Karenzzeit 28 Tage, bei inaktivierten Impfstoffen (z. B. gegen Tetanus, Diphtherie, Keuchhusten oder Grippe) 14 Tage.

In einer Photokanzerogenitätsstudie wurden haarlose Albinomäuse chronisch mit Tacrolimus-Salbe und UV-Bestrahlung behandelt. Die mit Tacrolimus-Salbe behandelten Tiere zeigten eine statistisch signifikante Verkürzung der Zeitspanne bis zum Auftreten von Hauttumoren (Plattenepithelkarzinome) und eine erhöhte Anzahl von Tumoren. Inwieweit diese Befunde auf den Menschen übertragbar sind, ist unbekannt. Nach der Fachinformation des Herstellers sollte während der Behandlung mit Tacrolimus-Salbe die Haut möglichst nicht dem Sonnenlicht ausgesetzt werden. Die Anwendung von ultraviolettem (UV) Licht in Solarien sowie die Therapie mit UVB oder UVA in Kombination mit Psoralenen (PUVA) sollte vermieden werden. Der Arzt muss die Patienten über geeignete Lichtschutzmaßnahmen beraten (z. B. Vermeidung von Aufenthalt in der Sonne, Anwendung von Lichtschutzmitteln und Abdeckung der Haut mit entsprechender Kleidung).

Ob eine Behandlungsdauer von mehr als zwei Jahren mit dem Risiko einer lokalen, eventuell zu Infektionen oder kutanen Malignomen führenden Immunsuppression verbunden ist, ist nicht bekannt.

Hautpflegemittel dürfen innerhalb von zwei Stunden vor beziehungsweise nach Applikation von Tacrolimus nicht im gleichen Hautbereich angewendet werden. Über die gleichzeitige Verwendung anderer topischer Präparate und systemischer Steroide oder Immunsuppressiva liegen keine Erfahrungen vor. Die gleichzeitige systemische Verabreichung von CYP3A4-Hemmern (z. B. Erythromycin, Itraconazol, Ketoconazol und Diltiazem) bei Patienten mit ausgedehnter und/oder erythrodermischer Erkrankung sollte mit Vorsicht erfolgen.

Die Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Patienten mit genetisch bedingten Schädigungen der Epidermisschranke (z. B. Netherton-Syndrom) und generalisierter Erythrodermie wird nicht empfohlen. Das Gleiche gilt für Okklusivverbände. Der

Kontakt mit Augen und Schleimhaut ist zu vermeiden. Die Salbe darf auf infizierten Hautstellen nicht angewendet werden.

## 3.2 Cochrane Reviews

---

**Cury Martins J et al., 2015 [4].**

Topical tacrolimus for atopic dermatitis.

### **Fragestellung**

“To assess the efficacy and safety of topical tacrolimus for moderate and severe atopic dermatitis compared with other active treatments”.

### **Methodik**

#### Population:

- People with moderate to severe atopic dermatitis who a physician had diagnosed, with no restrictions on age, sex, or ethnicity

#### Intervention:

- Topical tacrolimus at any dose, course duration, and follow-up time

#### Komparator:

- Other active treatments: Placebo (vehicle) group only considered in more complex comparisons of combined treatment approaches, e.g., topical corticosteroids alongside tacrolimus versus either tacrolimus plus placebo or topical corticosteroids plus placebo.

#### Endpunkt:

- Primäre Endpunkte: Physician’s assessment of global response of improvement; Participant’s self-assessment of global response of improvement; occurrence and severity of adverse effects
- Sekundäre Endpunkte: Improvement of disease assessed by a validated or objective; measure, such as the following:
  - affected Body Surface Area (BSA);
  - Eczema Area and Severity Index (EASI);
  - relapse (over a period of up to one year); or
  - quality of life.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Skin Group Specialised Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE via Ovid, EMBASE, LILACS (Latin American and Caribbean Health Science Information database) bis 3. Juni 2015
- The Global Resource of Eczema Trials. Centre of Evidenced Based Dermatology bis 8. Oktober 2014
- Diverse Studienregister bis 14. Juni 2015

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 20 RCT im Review, 16 RCT in Meta-Analyse berücksichtigt
- Sample sizes ranged from 16 to 972

### Charakteristika der Population:

- Seventeen of the studies included participants with moderate or severe atopic dermatitis
  - One study included only participants with moderate atopic dermatitis (IGA criteria) (Kempers 2004)
- 10 RCT included only paediatric participants (6 months to 18 years).
  - Bieber 2007: Paediatric patients (2 to 15 years) with history of moderate to severe AD and a severe flare (IGA  $\geq 4$ )
  - Boguniewicz 1998: Paediatric patients (7 to 16 years) with moderate to severe AD
  - Doss 2010: Paediatric patients (2 to 15 years) with moderate to severe AD and insufficient response to topical corticosteroids
  - Kempers 2004: Paediatric patients (2 to 17 years) with moderate AD (IGA)
  - Otsuki 2003: Paediatric patients (2 to 15 years) with moderate to severe AD
  - Paller 2001: Children (2 to 15 years) with moderate to severe AD
  - Paller 2005: Paediatric patients (2 to 15 years) with moderate to severe AD (
  - Reitamo 2004: Paediatric patients (2 to 15 years) with moderate to severe AD
  - Reitamo 2002: Paediatric patients (2 to 15 years) with moderate to severe AD
  - Sikder 2005: Older children (7 to 15 years) with moderate to severe AD
- Two studies included both adults and paediatric participants with ages ranging from 9 months to 45 years
- 8 RCT included only adult participants ( $\geq 16$  or 18 years)

## Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Antga 2010	+	?	+	+	?	+	+
Eieber 2007	+	?	+	+	+	+	+
Boguniewicz 1998	+	?	+	+	+	+	+
Caproni 2007	?	?	?	?	+	+	+
Dess 2010	+	+	+	+	+	+	+
Dou 2006	?	?	?	?	?	+	+
Draeos 2005	+	?	+	+	+	+	+
Fleischer 2007	+	+	+	+	?	+	+
Harifin 2001	?	?	?	?	+	+	+
Hung 2007	?	?	+	?	+	+	+
Kempers 2004	+	?	+	+	+	+	+
Otsuki 2003	+	?	?	?	+	+	+
Pacor 2004	?	?	+	+	+	+	+
Paller 2001	?	?	+	+	?	+	+
Paller 2005	+	+	+	+	?	+	+
Reitamo 2002a	+	+	+	+	+	+	+
Reitamo 2002b	+	+	+	+	+	+	+
Reitamo 2004	+	?	+	+	+	+	+
Reitamo 2005	+	+	+	+	+	+	+
Sikder 2005	?	?	+	?	+	+	+

## Studienergebnisse:

- Tacrolimus 0.1% compared with corticosteroids
  - 3 Studien verglichen Tacrolimus mit Kortikosteroiden zu unterschiedlichen Follow-up Zeitpunkten (3 Wochen, 6 Monate, 12 Monate)
  - Wirksamkeit: Nach 3 Wochen und 6 Monaten Follow-up zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil für Tacrolimus im Vergleich zu Hydrocortisonacetat 0,1% hinsichtlich des Physician's assessment of global response of improvement, nicht aber nach 12 Monaten und auch nicht für den Vergleich von Tacrolimus mit Hydrocortisonbutyrat nach 3 Wochen.
  - Adverse effects: Es zeigte sich ein stat. signifikanter Nachteil für Tacrolimus im Vergleich zu Hydrokortisonen (Brennen)
  - Kein statistisch signifikanter Unterschied bei BSA für den Vergleich von Tacrolimus mit Hydrocortisonbutyrat nach 3 Wochen und 12 Monaten, jedoch konnte ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Tacrolimus nach 6 Monaten gezeigt werden

Patient or population: people with atopic dermatitis  
 Settings: outpatients, Europe and Canada  
 Intervention: tacrolimus 0.1%  
 Comparison: corticosteroids

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Corticosteroids	Tacrolimus 0.1%				
Physician's assessment of global response of improvement, clear or excellent - tacrolimus 0.1% versus hydrocortisone acetate 0.1%: 3 weeks Follow-up: mean 3 weeks	Study population		RR 3.09 (2.14 to 4.45)	371 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate <sup>1</sup>	-
	157 per 1000	484 per 1000 (335 to 698)				
	Moderate					
157 per 1000	485 per 1000 (336 to 699)					
Physician's assessment of global response of improvement, clear or excellent - tacrolimus 0.1% versus hydrocortisone butyrate: 3 weeks Follow-up: mean 3 weeks	Study population		RR 0.95 (0.78 to 1.16)	377 (1 study)	⊕⊕○○ low <sup>1, 2</sup>	-
	516 per 1000	490 per 1000 (403 to 599)				
	Moderate					
516 per 1000	490 per 1000 (402 to 599)					
Physician's assessment of global response of improvement, clear or excellent - tacrolimus 0.1% versus hydrocortisone acetate and butyrate 0.1%: short term (6 months) Follow-up: 6 months	Study population		RR 1.32 (1.17 to 1.49)	972 (1 study)	⊕⊕○○ moderate <sup>1</sup>	-
	464 per 1000	612 per 1000 (543 to 691)				
	Moderate					
464 per 1000	612 per 1000 (543 to 691)					
Adverse effects: burning - tacrolimus 0.1% versus hydrocortisone acetate 0.1%: 3 weeks Follow-up: mean 3 weeks	Study population		RR 2.91 (1.6 to 5.28)	371 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate <sup>1</sup>	-
	70 per 1000	204 per 1000 (112 to 371)				
	Moderate					
70 per 1000	204 per 1000 (112 to 370)					
Adverse effects: burning - tacrolimus 0.1% versus hydrocortisone butyrate: 3 weeks Follow-up: mean 3 weeks	Study population		RR 4.59 (3.1 to 6.78)	377 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate <sup>1</sup>	-
	129 per 1000	592 per 1000 (400 to 875)				
	Moderate					
129 per 1000	592 per 1000 (400 to 875)					
Adverse effects: burning - tacrolimus 0.1% versus hydrocortisone acetate and butyrate 0.1%: 6 months Follow-up: 6 months	Study population		RR 3.79 (2.99 to 4.81)	972 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate <sup>1</sup>	-

	138 per 1000	524 per 1000 (413 to 664)			
	Moderate				
	138 per 1000	524 per 1000 (413 to 664)			
Participant's self-assessment of global response of improvement Follow-up: mean 6 months	Study population		RR 1.21 (1.13 to 1.29)	974 (1 study)	⊕⊕○○ low <sup>1, 3</sup>
	718 per 1000	868 per 1000 (811 to 926)			
	Moderate				
	718 per 1000	869 per 1000 (811 to 926)			

\*The basis for the assumed risk (e.g., the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).  
CI: confidence interval; RR: risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** we are very uncertain about the estimate.

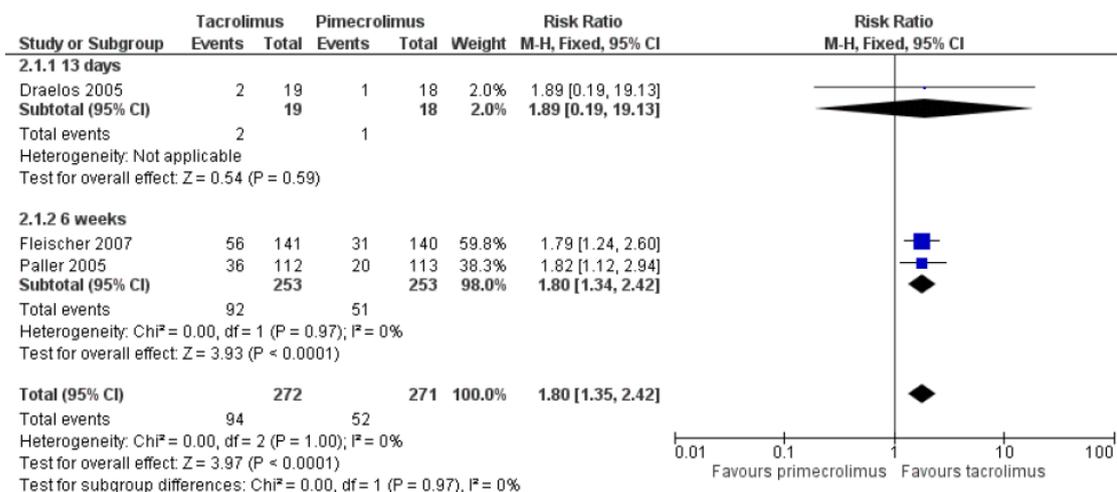
<sup>1</sup>Downgraded one level due to publication bias because only one study was identified and publication bias was strongly suspected.

<sup>2</sup>Downgraded one level due to Imprecision: sample size falls below the optimal information size; 95% CI of the estimated effect includes both no effect and appreciable benefit.

<sup>3</sup>Downgraded one level due to Imprecision: sample size falls below the optimal information size.

- Tacrolimus 0.1% versus pimecrolimus 1%
  - Wirksamkeit: stat. signifikanter Vorteil für Tacrolimus 0.1% im Vergleich zu Pimecrolimus 1% bei Betrachtung aller Vergleiche hinsichtlich des Physician's assessment of global response of improvement
  - Adverse effects: Es zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied.

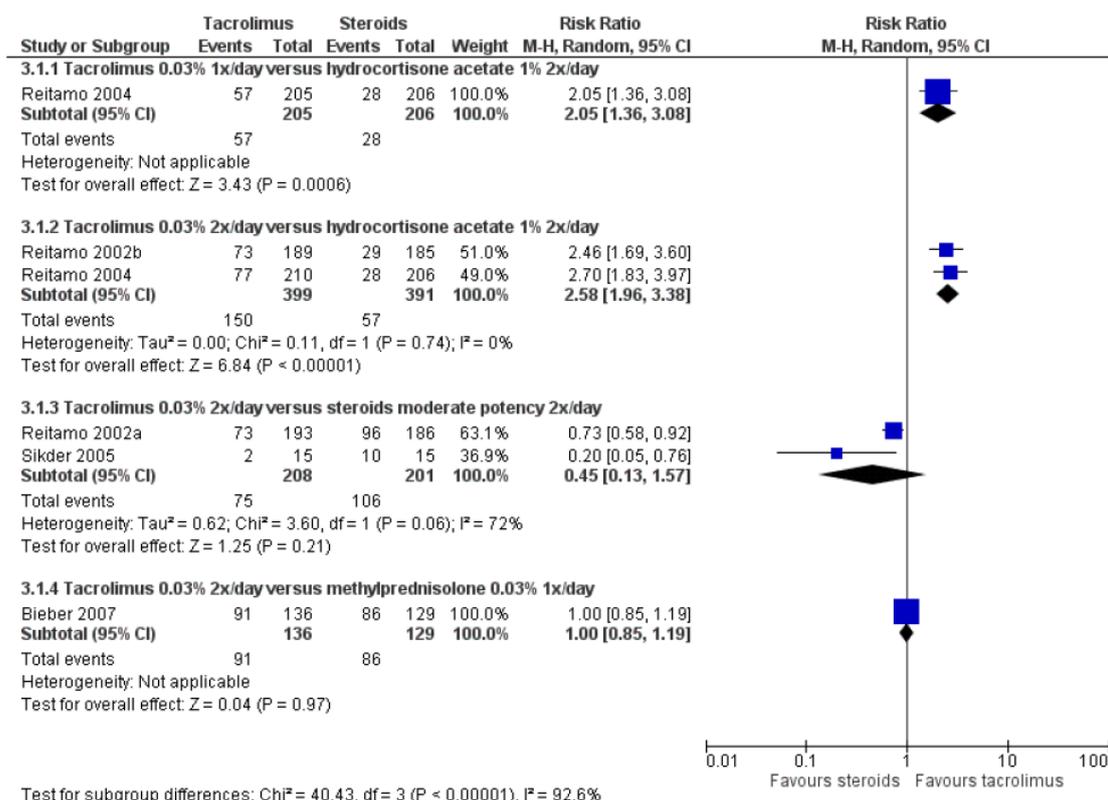
**Figure 4. Forest plot of comparison: 2 Tacrolimus 0.1% versus pimecrolimus 1%, outcome: 2.1 Physician's assessment of global response of improvement, clear or excellent**



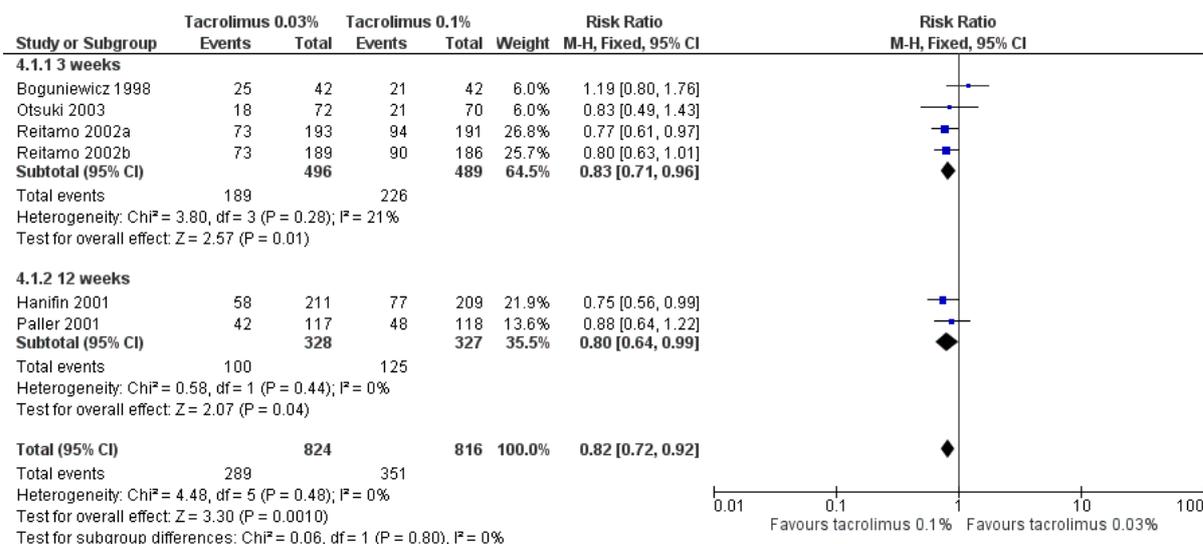
- Tacrolimus 0.03% versus corticosteroids
  - Wirksamkeit: stat. signifikanter Vorteil für Tacrolimus 0,03% 1 und 2 Mal täglich im Vergleich zu Hydrocortisonacetat 1% 2 Mal täglich hinsichtlich des Endpunkts Physician's assessment of global response of improvement. Kein statistisch signifikanter Unterschied bei Tacrolimus 0,03% 2 Mal täglich vs. Mittel potente Kortikosteroide sowie vs. Methylprednisolon

- Hinsichtlich des Participant's self-assessment of global response of improvement zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied.
- Adverse effects: stat. signifikanter Nachteil für Tacrolimus (Juckreiz, Brennen)

**Figure 5. Forest plot of comparison: 3 Tacrolimus 0.03% versus corticosteroids, outcome: 3.1 Physician's assessment of global response of improvement, clear or excellent**



- Tacrolimus 0.03% versus tacrolimus 0.1%
  - Wirksamkeit: Es zeigte sich ein stat. signifikanter Nachteil für Tacrolimus 0.03% im Vergleich zu Tacrolimus 0.1% hinsichtlich des Physician's assessment of global response of improvement.
  - Adverse effects: Es zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied.



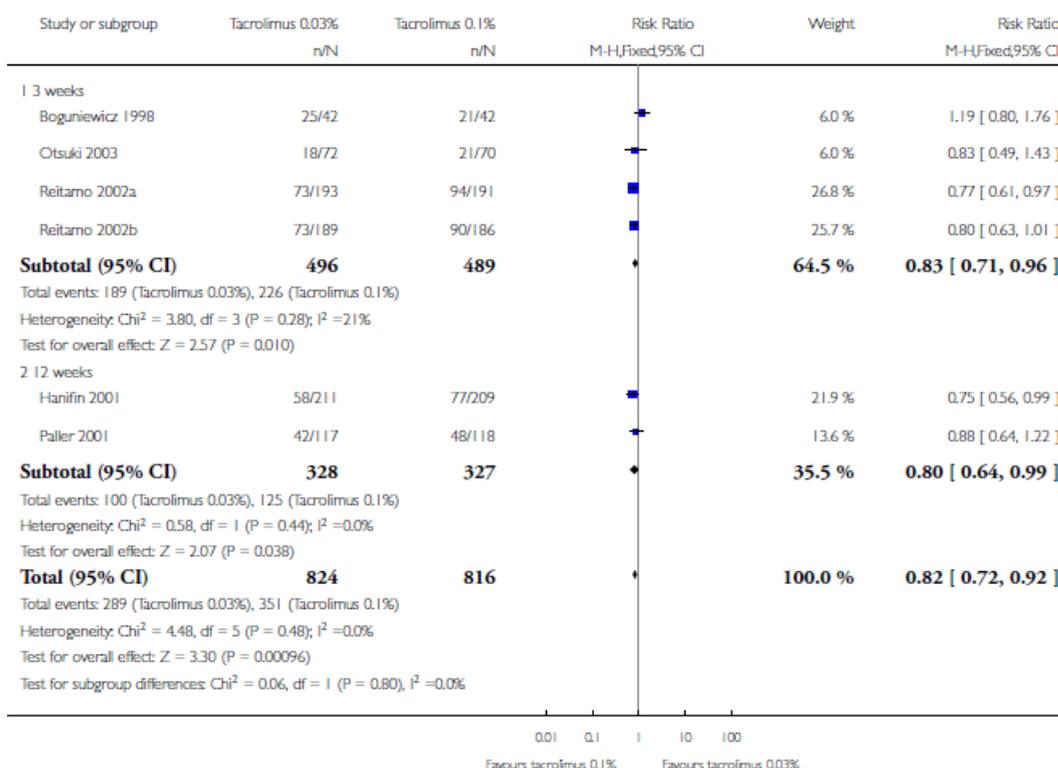
- Tacrolimus 0.03% versus pimecrolimus 1%
  - Wirksamkeit: stat. signifikanter Vorteil für Tacrolimus 0.03% im Vergleich zu Pimecrolimus 1% hinsichtlich des Physician's assessment of global response of improvement.
  - Adverse effects: Es zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied.

**Analysis 4.1. Comparison 4 Tacrolimus 0.03% versus tacrolimus 0.1%, Outcome 1 Physician's assessment of global response of improvement, clear or excellent.**

Review: Topical tacrolimus for atopic dermatitis

Comparison: 4 Tacrolimus 0.03% versus tacrolimus 0.1%

Outcome: 1 Physician's assessment of global response of improvement, clear or excellent



- Tacrolimus versus ciclosporin
  - Keine Studie untersuchte den Unterschied im Physician's assessment of global response of improvement
  - stat. signifikanter Vorteil für Tacrolimus 0.1 im Vergleich zu Ciclosporin hinsichtlich des Endpunkts SCORAD Score
  - Adverse effects: Es zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied.

#### **Anmerkung/Fazit der Autorinnen und Autoren**

Tacrolimus 0.1% was better than low-potency corticosteroids, pimecrolimus 1%, and tacrolimus 0.03%. Results were equivocal when comparing both dose formulations to moderate-to-potent corticosteroids. Tacrolimus 0.03% was superior to mild corticosteroids and pimecrolimus. Both tacrolimus formulations seemed to be safe, and no evidence was found to support the possible increased risk of malignancies or skin atrophy with their use. The reliability and strength of the evidence was limited by the lack of data; thus, findings of this review should be interpreted with caution.

#### *Kommentare zum Review*

- Keine Angaben zur Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten vorhanden.
- Daten von Kindern und Erwachsenen wurden kombiniert.

#### **Ferguson L et al., 2018 [6].**

Leukotriene receptor antagonists for eczema.

#### **Fragestellung**

„To assess the possible benefits and harms of leukotriene receptor antagonists for eczema.“

#### **Methodik**

##### Population:

- adults and children with established eczema

##### Intervention:

- systemic (oral or intravenous) LTRAs alone or in combination with other (topical or systemic) treatments in the acute or chronic (maintenance) phase of eczema

##### Komparator:

- other treatments alone (all topical or systemic treatment, including corticosteroids, topical calcineurin inhibitors, immunomodulators, and alternative medicines) or placebo

##### Endpunkte:

- Primary outcomes:
  - 1. Change in disease severity assessed by SCORAD (SCORing of Atopic Dermatitis) severity index, EASI (Eczema Area and Severity Index), SASSAD (Six Area, Six Sign

Atopic Dermatitis) severity score, IGA (Investigator's Global Assessment), or any validated scoring system for eczema in the short and long term. A reduction in the score using these validated scoring systems equates to an improvement of the participant's eczema.

- 2. Effect of long-term control, such as time to relapse of 'flare' in the maintenance (flare-free) phase.
- 3. All adverse events, including allergic reactions and impact on quality of life and skin.
- Secondary outcomes
  - 1. Requirement for any topical or systemic corticosteroids, i.e. LTRA permits the lowering or minimising of the dose of corticosteroids needed, thus sparing some of the undesirable side effects of corticosteroids.
  - 2. Reduction of pruritus.
  - 3. Improvement in quality of life with any validated scoring system.
  - 4. Need for emollient use.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Up to 7 September 2017 in Cochrane Skin Specialised Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (2017, Issue 8), the Cochrane Library, MEDLINE via Ovid (from 1946), Embase via Ovid (from 1974), Global Resource for Eczema Trials (GREAT) (Centre of Evidence Based Dermatology ([www.greatdatabase.org.uk](http://www.greatdatabase.org.uk))), ISI Web of Science (from 1945)
- Several trial registries up to 7 September 2017

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- 'Risk of bias' using the criteria outlined in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCT (involving a total of 202 participants)
- sample sizes ranged from 20 to 60 participants
- All studies used montelukast 10 mg for adults (age 14 years and above) or 5 mg for children (age 6 years to 14 years) in tablet form taken orally as the LTRA intervention; three studies compared this with placebo (Friedmann 2007; Nettis 2002; Veien 2005), and two studies compared this with conventional treatment (Capella 2001; Rahman 2006).
- Conventional treatment included oral antihistamine and topical corticosteroid in both Capella 2001 and Rahman 2006, but Capella 2001 also included oral antibiotics (clarithromycin) in the conventional treatment arm.
- Two of the three studies using a placebo tablet did not allow participants in either arm to use topical corticosteroids.
- The intervention periods varied: 4 weeks in 2 studies (Rahman 2006; Veien 2005), 6 weeks in 2 studies (Capella 2001; Nettis 2002), and 8 weeks in 1 study (Friedmann 2007).

Charakteristika der Population:

- Participants of one study included children aged six years and above (Rahman 2006).
- The remaining studies did not include children; the age range in these studies was from 16 to 70 years
- One study included only men (Nettis 2002), with the remaining studies including both genders.
- Study participants were diagnosed with moderate-to-severe eczema in four studies (Capella 2001; Nettis 2002; Rahman 2006; Veien 2005), and only moderate eczema in one study (Friedmann 2007).
- With regard to coexisting asthma, one study reported that 15 of 32 participants had allergic asthma (Capella 2001).

Qualität der Studien:

- 3 studies double-blind trials; one trial single-blind; one open-label trial

	Veien 2005	Rahman 2006	Nettis 2002	Friedmann 2007	Capella 2001	
Random sequence generation (selection bias)	?	+	?	+	+	
Allocation concealment (selection bias)	?	?	?	+	?	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	?	-	?	+	+	
Blinding of outcome assessment (detection bias)	?	-	?	+	-	
Incomplete outcome data (attrition bias)	+	+	+	+	+	
Selective reporting (reporting bias)	+	+	+	+	+	
Other bias	?	+	+	?	+	

Studienergebnisse:

2. Montelukast versus conventional treatment

- i) Primary outcome 1: change in disease severity in the short term and long term
  - Two of the five included studies used this comparison (involving 63 participants). Treatment with montelukast was compared with conventional treatment for four weeks in the Rahman 2006 study and six weeks in the Capella 2001 study.
  - Rahman 2006 showed that the SCORAD score (mean ± SD) decreased for the montelukast group from 52.70 ± 15.95 to 37.41 ± 6.04 at 4 weeks (P = 0.003), but the score only changed from 53.31 ± 15.17 to 48.58 ± 14.37 (P = 0.088) in the conventional treatment group.
  - The mean difference in improvement in disease severity between groups was 10.57 (95% CI 4.58 to 16.56, P < 0.001, n = 31), in favour of the montelukast group.
  - In the other study, no standard deviation was provided; therefore, we were unable to pool the data from this study with that of Rahman 2006 without having to make serious assumptions about the exact P value and true standard deviation.

- We judged the quality of evidence for this outcome as very low, downgrading due to risk of bias, indirectness, and imprecision because outcome assessors were not blinded, and the sample size of each study was small.
- ii) Primary outcome 2: effect of long-term control
  - We defined three months or more as long term. We found no data evaluating this outcome
- iii) Primary outcome 3: adverse events
  - We judged the quality of evidence on adverse events as low, downgrading due to imprecision and indirectness because only 63 participants were evaluated, [...].
  - Neither of the studies reported any adverse effects in the montelukast group (32 participants) (Capella 2001; Rahman 2006)

### **Anmerkung/Fazit der Autorinnen und Autoren**

The findings of this review are limited to montelukast. There was a lack of evidence addressing the review question, and the quality of the available evidence for most of the measured outcomes was low. Some primary and secondary outcomes were not addressed at all, including long-term control.

We found no evidence of a difference between montelukast (10 mg) and placebo on disease severity, pruritus improvement, and topical corticosteroid use. Very low-quality evidence means we are uncertain of the effect of montelukast (10 mg) compared with conventional treatment on disease severity. Participants in only one study reported adverse events, which were mainly mild (low-quality evidence).

There is no evidence that LTRA is an effective treatment for eczema. Serious limitations were that all studies focused on montelukast and only included people with moderate-to-severe eczema, who were mainly adults; and that each outcome was evaluated with a small sample size, if at all.

Further large randomised controlled trials, with a longer treatment duration, of adults and children who have eczema of all severities may help to evaluate the effect of all types of LTRA, especially on eczema maintenance.

### *Kommentare zum Review*

Die Studiendauern sind mit 4-8 Wochen sehr kurz.

Nur eine Studie umfasst die Indikation der Synopse (Rahman 2006, 31 participants [17 males and 14 females] aged 6 years and above, who suffered from eczema diagnosed with criteria of Hanifin and Rajka, at least year of intermittent or persistent symptoms of eczema and SCORAD  $\geq$  30).

Ergebnisse zu „Montelukast versus placebo“ nicht extrahiert, da hier lediglich Studien mit Erwachsenen.

---

### **Matterne U et al., 2019 [9].**

Oral H1 antihistamines as 'add-on' therapy to topical treatment for eczema.

## **Fragestellung**

„To assess the effects of oral H1 antihistamines as 'add-on' therapy to topical treatment in adults and children with eczema.“

## **Methodik**

### Population:

- People of all ages with a clinical diagnosis of eczema, identified as 'atopic eczema' or 'eczema', made by a dermatologist or a physician.

### Intervention:

- Oral antihistamines (H1 antagonists) of all classes (sedating, non-sedating) given as add-on therapy to topical treatments for eczema (e.g. topical corticosteroids, topical immunomodulators, other topical eczema therapies, either alone or combined).

### Komparator:

- Placebo as add-on therapy to topical treatment, or no additional treatment as add-on therapy to topical treatment

### Endpunkte:

- Primary outcomes
  - Mean change in patient-assessed symptoms of eczema, as measured by a standardised or validated eczema symptoms score
  - Proportion of participants reporting adverse effects and serious adverse events throughout the study period
- Secondary outcomes
  - Mean change in physician-assessed clinical signs, as measured by a standardised or validated eczema signs score
  - Mean change in quality of life, as measured by a standardised or validated quality of life measure
  - Number of eczema flares, measured by, for example, 'escalation of treatment' or 'use of topical anti-inflammatory medications'

### Recherche/Suchzeitraum:

- Up to 9 May 2018 Cochrane Skin Group Specialised Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2018, Issue 4), the Cochrane Library, MEDLINE via Ovid (from 1946), Embase via Ovid (from 1974), The Global Resource of Eczema Trials - Centre of Evidence Based Dermatology
- Several trial registries up to 10 May 2018

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of bias according to the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 36 references referring to a total of 25 RCTs

- Interventions:
- First-generation H1 AH:
  - Chlorpheniramine (Frosch 1984; Nuovo 1992).
  - Chlorpheniramine maleate (Munday 2002).
  - Hydroxyzine (Monroe 1992).
  - Ketotifen (Falk 1993; likura 1992; Leon 1989).
- Second-generation or newer H1 AH, or both:
  - Acrivastine (Doherty 1989).
  - Azelastine (no longer in use) (Henz 1998).
  - Cetirizine (Cambazard 2001; Diepgen 2002; Hannuksela 1993; Henz 1998; Jung 1989; LaRosa 1994; Tharp 1998).
  - Levocetirizine (Kircik 2013; Simons 2007).
  - Fexofenadine (Kawashima 2003).
  - Loratadine (Kimura 2009; Langeland 1994; Monroe 1992; Ruzicka 1998).
  - Olapatadine (Kuniyuki 2009).
  - Tazifylline LN2974 (Savin 1986).
  - Terfenadine (no longer in use) (Berth Jones 1989; Doherty 1989; Hjorth 1988; Nuovo 1992).
- Duration of the oral application of H1 AH was
  - short term (up to one week) in five studies (Berth Jones 1989; Jung 1989; Kawashima 2003; Monroe 1992; Savin 1986),
  - medium term (from one to six weeks) in 11 studies (Doherty 1989; Frosch 1984; Hannuksela 1993; Henz 1998; Hjorth 1988; Kimura 2009; Kircik 2013; Langeland 1994; Munday 2002; Nuovo 1992; Ruzicka 1998), and
  - long term (over more than six weeks) in nine studies (Cambazard 2001; Diepgen 2002; Falk 1993; likura 1992; Kuniyuki 2009; LaRosa 1994; Leon 1989; Simons 2007; Tharp 1998).

#### Charakteristika der Population:

- 3285 participants
- 8 studies (participants = 1941) investigated children (aged 0 to 12 years) or adolescents (aged 12 to 18 years), or both
  - Cambazard 2001: 1 to 5 year old children
  - Diepgen 2002: infants (1 to 2 years of age)
  - likura 1992: elementary school children
  - Jung 1989: 3 to 6 year old children
  - LaRosa 1994: 6 to 12 year old children
  - Leon 1989: Ketotifen group: Age: mean = 5.95 years; SD = 3.41; Placebo group: M = 5.92 years; SD = 2.70
  - Munday 2002: Age: median: 7 years (range 1 to 12 years)
  - Simons 2007: Levocetirizine group: Age: M = 19.3 months; Placebo: M = 19.4 months

- Seventeen studies (participants = 1325) conducted with adults
- Most studies failed to report on the severity of eczema (Berth Jones 1989; Cambazard 2001; Doherty 1989; Falk 1993; Frosch 1984; Henz 1998; Hjorth 1988; Jung 1989; Kawashima 2003; Kimura 2009; Kircik 2013; Kuniyuki 2009; LaRosa 1994; Leon 1989; Munday 2002; Nuovo 1992; Ruzicka 1998; Simons 2007; Tharp 1998).
- Two studies included individuals with at least moderate eczema (Monroe 1992; Savin 1986), two with moderate to severe eczema (Hannuksela 1993; Langeland 1994), one with moderate eczema (Iikura 1992), and one with mild to moderate eczema (Diepgen 2002).

#### Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Berth Jones 1989	?	?	?	?	+	+	?
Cambazard 2001	?	?	?	?	?	?	?
Diepgen 2002	?	?	?	?	+	?	?
Doherty 1989	?	?	?	?	+	?	?
Falk 1993	?	?	+	?	+	?	?
Frosch 1984	+	?	?	?	+	?	?
Hannuksela 1993	?	+	?	?	-	?	?
Henz 1998	?	?	?	?	?	?	?
Hjorth 1988	?	?	?	?	-	?	?
Iikura 1992	?	?	?	?	+	?	?
Jung 1989	?	?	?	?	?	?	?
Kawashima 2003	+	+	+	?	+	?	?
Kimura 2009	-	?	?	?	?	?	?
Kircik 2013	?	?	?	?	?	-	?
Kuniyuki 2009	-	?	?	?	?	?	?
Langeland 1994	?	?	?	?	?	?	?
<u>LaRosa 1994</u>	?	?	?	?	+	?	?
<u>Leon 1989</u>	?	?	?	?	+	?	?
Monroe 1992	?	?	?	?	+	?	?
<u>Munday 2002</u>	?	?	?	?	+	?	?
Nuovo 1992	?	?	+	?	+	?	?
Ruzicka 1998	?	?	?	?	+	?	?
Savin 1986	?	?	?	?	?	?	?
Simons 2007	?	?	?	?	+	+	?
Tharp 1998	?	?	?	?	?	?	?

#### Studienergebnisse:

- Due to clinical diversity among studies in terms of duration of the intervention, the H1 AH used, and doses provided, as well as variation in the concomitant topical treatment allowed and in outcome assessment (see Table 3), we were unable to pool any of the studies that we identified for inclusion in this review. Consequently, we have reported the effects of interventions for each trial individually.
- Cetirizine versus placebo:
  - LaRosa 1994 reported the results of a long-term intervention (eight weeks; n = 23) conducted in children six to 12 years of age. Investigators compared 5 mg cetirizine for children ≤ 30 kg and 10 mg for children > 30 kg versus placebo.
  - Primary outcome 1. Mean change in patient-assessed symptoms of eczema
  - Cetirizine showed a significant advantage over placebo at week 8 (Chi<sup>2</sup> 4.55; P < 0.05) with regard to pruritus assessed by a diary, which favours the intervention group.

- Results as presented not reproducible, no data could be extracted for analysis
- Quality of evidence downgraded by two levels to low: one level for limitations in design due to unclear judgement for all other domains apart from the domain incomplete outcome data (low risk), and one level due to imprecision (small sample size).
- Primary outcome 2. Proportion of participants reporting adverse: effects and serious adverse events throughout the study period
- Investigators observed no adverse events and provided no study data for analysis
- Quality of evidence downgraded by two levels to low: one level for limitations in design due to unclear judgement for all other domains apart from the domain incomplete outcome data (low risk), and one level due to imprecision (small sample size).
- Secondary outcome 1. Mean change in physician-assessed clinical signs
- No significant differences between groups observed
- No data from this study available for analysis
- Quality of evidence downgraded by two levels to low: one level for limitations in design due to unclear judgement for all other domains apart from the domain incomplete outcome data (low risk), and one level due to imprecision (small sample size).
- Secondary outcome 3. Number of eczema flares
- Investigators measured the use of concomitant therapy
- 18% in the active treatment group and 82% in the placebo group reported use of concomitant therapy (disodium cromoglycate, procaterol, steroids); Chi<sup>2</sup> test: P < 0.01; RR 0.22, 95% CI 0.06 to 0.80; P= 0.02; participants = 22)
- Quality of evidence downgraded by two levels to low: one level for limitations in design due to unclear judgement for all other domains apart from the domain incomplete outcome data (low risk), and one level due to imprecision (small sample size)
- Chlorpheniramine maleate BP (2 to 4 mg/d (age dependent) or twice that amount) versus placebo
  - Munday 2002 reported the results of an intermediate-term (one month) intervention
  - Primary outcome 1. Mean change in patient-assessed symptoms of eczema
  - Participants rated the severity of pruritus (ranked) as none, minimal, mild, or moderate between days 1 and 29
  - No significant differences (P = 0.745 based on the Cochran-Mantel-Haenzsel test) between intervention and placebo groups (stratified for age groups and controlling for baseline differences) in severity of night-time pruritus
  - Quality of evidence downgraded by one level from high to moderate for limitations in design due to serious risk of bias (most domains judged as having unclear risk of bias)
  - Primary outcome 2. Proportion of participants reporting adverse effects and serious adverse events throughout the study period
  - No significant differences between groups (RR 0.95, 95% CI 0.49 to 1.82; P = 0.87; participants = 151).
  - Quality of evidence downgraded by one level from high to moderate for limitations in design due to serious risk of bias (most domains judged as having unclear risk of bias)
  - Secondary outcome 1. Mean change in physician-assessed clinical signs

- Investigators presented this outcome as a composite score consisting of five symptoms (erythema, excoriation, dryness, lichenification, exudation and crusting).
- No significant differences between groups at day 1 (P = 0.479), day 15 (P = 0.33), or day 29 (P = 0.53). No data were available for analysis.
- Quality of evidence downgraded by one level from high to moderate for limitations in design due to serious risk of bias (most domains judged as having unclear risk of bias)
- Secondary outcome 3. Number of eczema flares
- Assessed as the amount of 1% hydrocortisone in grams used and analysed data separately for age groups one to five years and six to 12 years
- No significant differences between intervention and placebo groups, neither in the age group one to five years (MD -1.30, 95% CI -5.96 to 3.36; P = 0.58; participants = 61) nor in the age group six to 12 years (MD 1.60, 95% CI -2.53 to 5.73; P = 0.45; participants = 90)
- Quality of evidence downgraded by two levels from high to low due to serious risk of bias (most domains judged as having unclear risk of bias) with serious imprecision (wide CI due to small sample size or high variability in outcome measurements).
- Ketotifen versus placebo:
  - Leon 1989 investigated a long-term intervention (nine weeks) of ketotifen (2 mg/d) in a small sample of children (n = 20).
  - Primary outcome 1. Mean change in patient-assessed symptoms of eczema
  - Intensity of day and night pruritus assessed on a scale from 0 to 3 (absent = 0, mild = 1, moderate = 2, intense = 3)
  - Study authors stated that differences in both daytime and night-time pruritus between visit 1 and week 9 were not significant for the placebo group but showed significant improvement for the ketotifen group (P = 0.01 for nighttime and P = 0.005 for daytime pruritus comparisons). However, investigators carried out no comparison between groups, and as we could extract no data from the study, no inference could be made about whether ketotifen has an effect on pruritus over placebo.
  - Quality of evidence downgraded by two levels from high to low due to serious risk of bias (most domains judged as having unclear risk of bias) and imprecision (small sample size).

### **Anmerkung/Fazit der Autorinnen und Autoren**

Based on the main comparisons, we did not find consistent evidence that H1 AH treatments are effective as 'add-on' therapy for eczema when compared to placebo; evidence for this comparison was of low and moderate quality. However, fexofenadine probably leads to a small improvement in patient-assessed pruritus, with probably no significant difference in the amount of treatment used to prevent eczema flares. Cetirizine was no better than placebo in terms of physician-assessed clinical signs nor patient-assessed symptoms, and we found no evidence that loratadine was more beneficial than placebo, although all interventions seem safe.

The quality of evidence was limited because of poor study design and imprecise results. Future researchers should clearly define the condition (course and severity) and clearly report their methods, especially participant selection and randomisation; baseline characteristics; and outcomes (based on the Harmonising Outcome Measures in Eczema initiative).

*Kommentare zum Review*

Ergebnisse lediglich auf Ebene einzelner, kleiner Primärstudien.

Keine Angabe zum Schweregrad in den relevanten Studien.

Es ist unklar, ob eine Hintergrundtherapie in den Placeboarmen verabreicht wurde (und wenn ja, welche).

### 3.3 Systematische Reviews

---

**Chin WK et al., 2018 [3].**

A systematic review on the off- label use of montelukast in atopic dermatitis treatment

#### **Fragestellung**

„To evaluate the safety and efficacy of montelukast off-label use for the treatment atopic dermatitis.“

#### **Methodik**

##### Population:

- Patients with atopic dermatitis

##### Intervention:

- Montelukast

##### Komparator:

- Keine Einschränkungen

##### Endpunkte:

- Efficacy and/or adverse event profiles

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, CINAHL, AMED and Web of Science until March 2018
- Supplementary searches on ClinicalTrials.gov

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 RCT including a total of 385 participants with sample size ranging from 8 to 61 patients
- Duration ranged between 4 and 20 weeks
- Montelukast 4 or 5 mg in general used in pediatric subjects while 10 mg was used for adult population
- 9 RCT placebo-controlled and two RCT in adults with active comparators

##### Charakteristika der Population:

- 4 RCT investigated the effects of montelukast in pediatrics with AD (aged 2-16 years), 4 trials examined only adult participants and the remainder three comprised of a mixture of children and adults

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Capella, G. L. 2001	?	?	-	+	+	+	+
Ehlayel, M. S. 2008	+	+	?	?	+	+	-
Eustachio, N. 2002	?	?	?	?	+	+	?
Friedmann, P. S. 2007	+	+	+	?	+	+	-
Jeon, Y. H. 2016	+	+	?	?	+	+	+
Lehtimäki, L. 2009	?	?	?	?	-	+	-
Melamed, I. 2017	?	?	?	?	-	-	-
Pei, A. Y. S. 2001	+	+	?	?	-	+	+
Rahman, M. L. 2006	?	?	-	-	+	+	+
Veien, N. K. 2005	?	?	?	?	+	+	+
Yanase, D. J. 2001	?	?	+	+	+	+	+

Studienergebnisse:

- Montelukast versus placebo:

**Table 3** Relevant findings of the RCTs

Author, country, year [reference]	Intervention	Concomitant therapy	Outcomes assessed	Relevant finding (s)
<i>Pediatrics</i>				
Jeon et al., Korea, 2016 [33]	Montelukast 4 mg OD (for < 6 years old) Montelukast 5 mg OD (for ≥ 6 years old)	Nil	1. SCORAD (objective + subjective assessment of severity of AD) 2. Urinary LTE4 3. Eosinophil-derived neurotoxin (EDN)	1. No statistically significant difference between montelukast and placebo groups in terms of i. SCORAD index ( $P=0.43$ ) ii. Urinary LTE4 ( $P=0.26$ ) iii. Urinary EDN ( $P=0.10$ ) 2. No abnormal findings of CBC or blood chemistry (AST/ALT, BUN/creatinine, and protein/albumin) either before or after treatment 3. No patient was withdrawn due to an adverse event with respect to montelukast

Ehlayel et al., Qatar, 2016 [34]	Montelukast 5 mg OD (for <12 years old) Montelukast 10 mg OD (for older children)	1. Nasal medications for allergic rhinitis 2. Inhaled asthma medications	Amount of 1. Oral antihistamine 2. Topical steroid 3. Oral antibiotics consumed during treatment period	During montelukast use, the amounts of oral histamines ( $P=0.313$ ), or topical steroids ( $P=0.300$ ), or oral antibiotic courses ( $P=0.183$ ) were NOT significantly different from their counterparts during placebo use
Pei et al., Hong Kong, 2001 [35]	Montelukast 5 mg OD	1. Soap substitute (light liquid paraffin) 2. Emollient (aqueous cream) 3. Topical steroid (clobetasone butyrate cream bd)	1. Six signs of AD (objective) *Erythema *Edema/papulation *Oozing/crusting *Excoriation *Lichenication *Dryness 2. Extent of disease score 3. Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) (subjective)	1. Statistically significant improvement in severity of AD in patients on active treatment compared with placebo ( $p < 0.05$ ) 2. The change in the median extent-of-disease score was not statistically significant for either group 3. The subjective patient score for the effect of AD on daily living remained similar throughout the study, both within and between different groups 4. All patients tolerated the drug and placebo well during the period of this study
Melamed I et al., United States, 2017 [36]	Montelukast 4 mg OD (for 2–5 years old) Montelukast 5 mg OD (for 6–8 years old)	1. 1% hydrocortisone cream when necessary 2. Antihistamine (cetirizine) when necessary	1. Investigators' Global Assessment (IGA) rating 2. Puritus score 3. Use of rescue medication 4. Urinary LTE4	1. No significant difference in IGA rating in between both active and placebo groups 2. Significant reduction in puritus score ( $p=0.002$ ) 3. Non-significant reduction in the use of rescue medication (hydrocortisone cream: $p=0.056$ ), cetirizine: $p=0.056$ ) 4. Non-significant difference in urinary LTE4 in between both active and placebo groups 5. No safety concern regarding the blood chemistry result in both groups and all parameters are in normal limit range

### Anmerkung/Fazit der Autorinnen und Autoren

Results of this study suggest that despite a favorable safety profile, there is limited efficacy evidence to suggest the offlabel use of montelukast in treating atopic dermatitis, regardless of its severity. Longer duration studies involving larger groups of patients with well-defined study designs are warranted to obtain a more valid and reliable measurement of intervention effects. Until then, the more conventional treatments of optimal skin hydration and infection control remain the mainstay of AD management regardless of its severity.

#### Kommentare zum Review

Keine Meta-Analyse durchgeführt.

Es ist unklar, welche Schweregrade in den Studien eingeschlossen waren.

### Broeders JA et al., 2016 [2].

Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) comparing topical calcineurin inhibitors with topical corticosteroids for atopic dermatitis: a 15-year experience

#### Fragestellung

“To bring the evidence base up to date and determine the therapy of choice for atopic dermatitis by comparing clinical outcome and costs of topical calcineurin inhibitors with corticosteroids”.

#### Methodik

##### Population:

- Patients with atopic dermatitis (adults and children)

#### Intervention

- Calcineurin-Inhibitoren

#### Komparator:

- Kortikosteroide (topisch)

#### Endpunkt:

- Wirksamkeit: improvement of dermatitis and treatment success
- Sicherheit: adverse events, skin burning, pruritus, adverse events related to treatment, adverse events requiring treatment discontinuation, severe adverse events, atrophy, and skin infection.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche in MEDLINE, EMBASE, CENTRAL and the Web of Knowledge Conference Proceedings Citation Index Science databases bis 5. April 2015

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool, Jadad scoring system

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 RCTs with a total of 3492 patients randomized to calcineurin inhibitors and 3462 patients to corticosteroids
- Mean follow-up: 101 weeks (range 2-260 weeks).

#### Charakteristika der Population:

- Most studies included patients with moderate to severe atopic dermatitis

**Table II.** Patient characteristics

Author	Therapy	Range age, y	Mean age, y	Male/female	Severity AD	BSA, %
Bieber et al <sup>19</sup>	Calcineurin	2-15	7.5	NR	Severe-very severe	29
	Corticosteroid		7.8	NR		29
Doss et al <sup>20</sup>	Calcineurin	Adult	35	143/140	Moderate-severe	NR
	Corticosteroid		35	117/162		
Doss et al <sup>21</sup>	Calcineurin	2-15	6.9	114/122	Moderate-severe	25
	Corticosteroid		6.6	112/125		24
Hofman et al <sup>22</sup>	Calcineurin	2-11	6.2	58/63	Moderate-severe	27
	Corticosteroid		6.0	47/64		32
Luger et al <sup>23</sup>	Calcineurin	Adult	28	24/21	≥Moderate	NR
	Corticosteroid		32	19/23		
Luger et al <sup>24</sup>	Calcineurin	Adult	33	146/182	Moderate-severe	27
	Corticosteroid		34	153/177		27
Mandelin et al <sup>25</sup>	Calcineurin	Adult	29	9/31	Moderate-severe	58
	Corticosteroid		29	10/30		62
Reitamo et al <sup>26</sup>	Calcineurin	Adult	32	82/109	Moderate-severe	30
	Corticosteroid		31	87/99		36
Reitamo et al <sup>27</sup>	Calcineurin	2-15	7.2	96/90	Moderate-severe	23
	Corticosteroid		7.2	95/90		25
Reitamo et al <sup>28</sup>	Calcineurin	2-15	6.9	95/115	Moderate-severe	37
	Corticosteroid		7.2	107/100		39
Reitamo et al <sup>29-31</sup>	Calcineurin	Adult	32	225/262	Moderate-severe	36
	Corticosteroid		33	224/261		38
Sigurgeirsson et al <sup>31</sup>	Calcineurin	.25-1	0.6	744/461	Mild-moderate	21
	Corticosteroid		0.6	742/471		21
Sikder et al <sup>32</sup>	Calcineurin	7-15	10	6/9	Moderate-severe	25
	Corticosteroid		11	11/4		25

AD, Atopic dermatitis; BSA, body surface area; NR, not reported.

#### Qualität der Studien:

- The trials had good methodological quality, with a mean Jadad score of 4 (range 2-5).

**Table III.** Risk of bias summary

	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding observer	Blinding patient	Report loss follow-up	No other bias	Jadad score
Bieber et al <sup>19</sup>	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	4
Doss et al <sup>20</sup>	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	5
Doss et al <sup>21</sup>	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	5
Hofman et al <sup>22</sup>	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	4
Luger et al <sup>23</sup>	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	3
Luger et al <sup>24</sup>	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	3
Mandelin et al <sup>25</sup>	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	3
Reitamo et al <sup>26</sup>	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	4
Reitamo et al <sup>27</sup>	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	5
Reitamo et al <sup>28</sup>	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	3
Reitamo et al <sup>29</sup>	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	5
Sigurgeirsson et al <sup>31</sup>	Yes	No	No	No	Yes	Yes	3
Sikder et al <sup>32</sup>	No	No	No	No	Yes	Yes	2

#### Studienergebnisse:

- Improvement of dermatitis

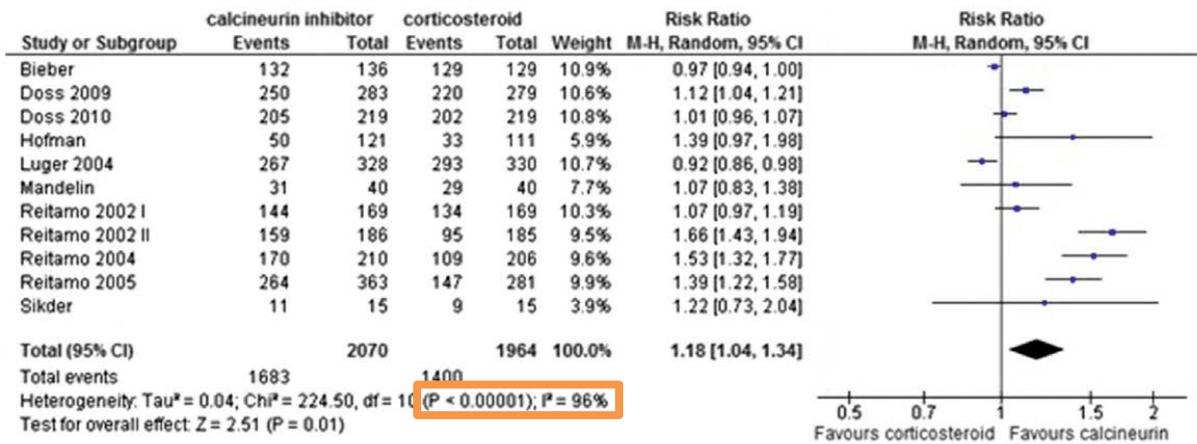
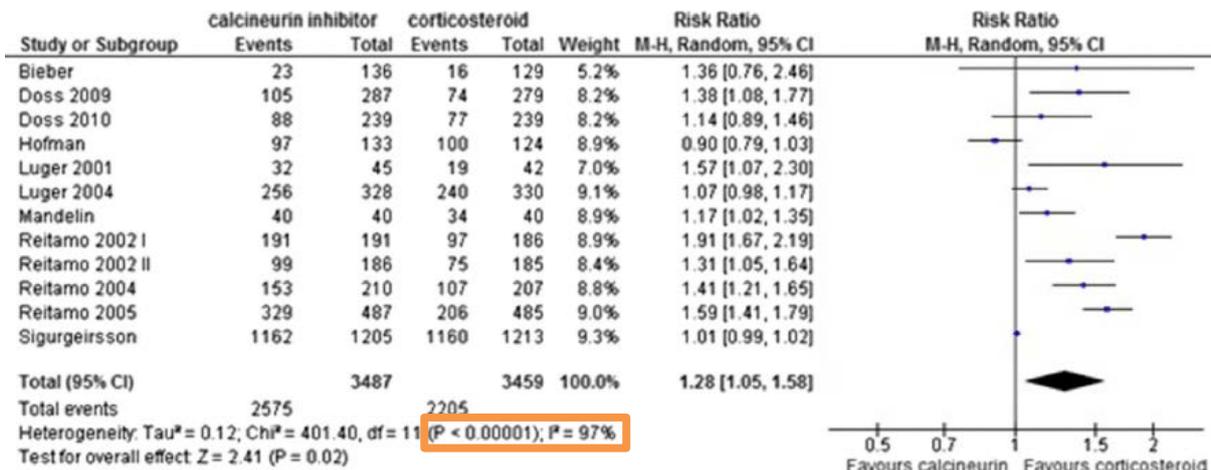


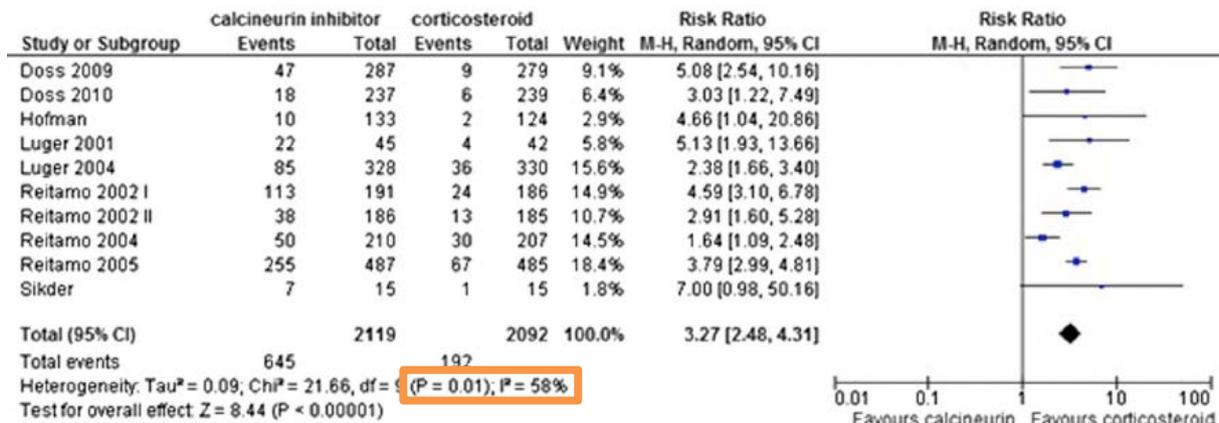
Fig 2. Improvement of dermatitis. Please see Table I for reference citations. CI, Confidence interval; M-H, Mantel-Haenszel.

- Adverse Events

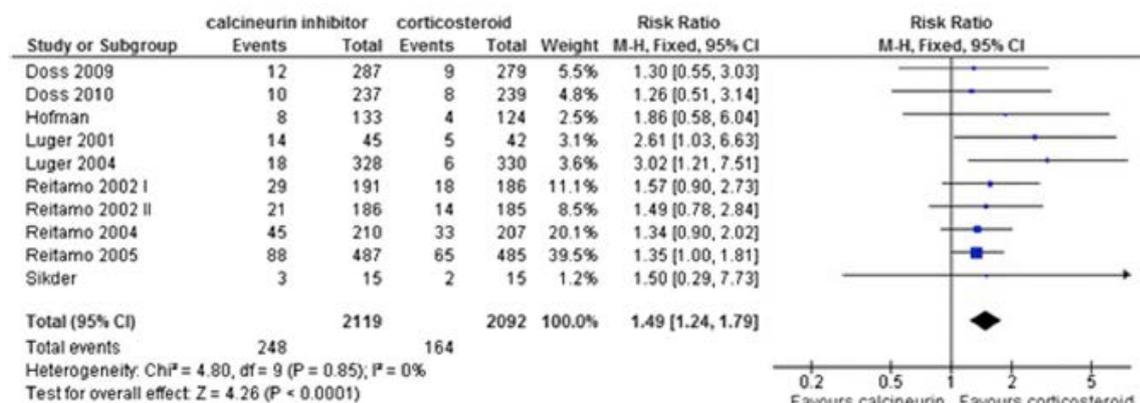
- The number of adverse events (74% vs 64%; RR 1.28; 95% CI 1.05-1.58; P = .02) higher in the calcineurin inhibitor group compared with the corticosteroid group, with a higher rate of skin burning (30% vs 9%; RR 3.27; 95% CI 2.48-4.31; P<0.00001) and pruritus (12% vs 8%; RR 1.49; 95% CI 1.24-1.79; P <0.00001)
- No differences in adverse events requiring discontinuation (1.8% vs 1.9%; RR 0.95; 95% CI 0.66-1.38; P = .79), severe adverse events (8.2% vs 7.2%; RR 1.15; 95% CI 0.98-1.34; P = .08), atrophy (0.8% vs 0%; RR 5.66; 95% CI 1.00-31.91; P = .05), or skin infection (12% vs 11%; RR 1.08; 95% CI 0.94-1.24; P = .29)



- Skin burning



o Pruritus



### Anmerkung/Fazit der Autorinnen und Autoren

[...] Calcineurin inhibitors and corticosteroids have similar efficacy. Calcineurin inhibitors are associated with higher costs and have more adverse events, such as skin burning and pruritus. These results provide level-1a support for the use of corticosteroids as the therapy of choice for atopic dermatitis.

[..] there was a statistical difference in treatment success and improvement of dermatitis in favor of calcineurin inhibitors, but this was not clinically significant compared with corticosteroids. It should however be noted that 8 of the available 12 RCTs compared calcineurin inhibitors with low-potency topical corticosteroids, which introduced a bias toward higher efficacy in the calcineurin inhibitor group.

### Kommentare zum Review

- Vgl. auch Cury Martins et al. [4] mit überlappenden Studien.
- An 7 der 13 Studien nahmen Kinder teil (Alter: meist ab 2 Jahren, eine Studie mit Kindern ab 3 Monaten)
- Art, Dauer und Dosierungen der Vorbehandlungen in den Studien mit 2. Linie unklar
- Es wurde eine bedeutsame Heterogenität festgestellt, die von der Autorengruppe nicht untersucht wurde. Keine Subgruppenanalysen zum Schweregrad oder Alter.
- Es ist unklar, wie der Endpunkt „Improvement of dermatitis“ definiert wurde

---

**Nankervis H et al., 2017 [10].**

What is the evidence base for atopic eczema treatments? A summary of published randomized controlled trials

**Fragestellung**

“[...] summarizing the evidence base for atopic eczema treatments for guideline writers, healthcare professionals and patients”.

**Methodik**Population:

- Participants (of any age) had atopic eczema, as diagnosed by a physician, or that met with diagnostic criteria (e.g. Hanifin and Rajka, U.K. working party or similar).

Intervention/ Komparator:

- any

Endpunkt:

- Changes in patient-rated symptoms such as itching (pruritus) or sleep loss
- Global severity, as rated by patients or their physician
- changes in atopic eczema severity rating
- scales, quality of life and adverse events (encompassing adverse events and adverse reactions depending on how these were reported in the original RCTs)

Recherche/Suchzeitraum:

- RCTs: searched the following electronic databases (search dates end of 1999 to 31 August 2013): Medline, Embase, CENTRAL, The Cochrane Skin Group Specialised Trials Register, Latin American and Caribbean Health Sciences database (LILACS); Allied and Complementary Medicine Database (AMED); Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), <http://www.controlled-trials.com>
- Systematic reviews on AE treatments were searched up to December 2015 using PubMed, Embase, the Cochrane Library and NHS Evidence.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias assessment tool
- Criteria used for discussing the risk of bias in the summaries of treatment categories:

<b>Risk of bias description in the chapter summaries</b>	
<b>Collective risk of bias descriptions for summary statements</b>	<b>Basis for description</b>
Low	Method of generating the randomisation sequence, concealment of the allocation sequence, and blinding were assessed as being low risk for all the trials summarised
Unclear	Method of generating the randomisation sequence, concealment of the allocation sequence, and blinding were assessed as being unclear risk for all the trials summarised
High	Method of generating the randomisation sequence, concealment of the allocation sequence, and blinding were assessed as being high

	risk for all the trials summarised
Mostly low	A clear majority of the method of generating the randomisation sequence, concealment of the allocation sequence, and blinding were assessed as being low risk for the trials summarised
Mostly unclear	A clear majority of the method of generating the randomisation sequence, concealment of the allocation sequence, and blinding were assessed as being unclear risk for the trials summarised
Mostly high	A clear majority of the method of generating the randomisation sequence, concealment of the allocation sequence, and blinding were assessed as being high risk for the trials summarised
Mixed	A fairly even distribution of risk of bias for method of generating the randomisation sequence, concealment of the allocation sequence, and blinding for the trials summarised.

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 541 RCTs in total covering 92 different interventions for treating atopic eczema

### Charakteristika der Population:

- Most of the trials were conducted in secondary care, and tended to include participants with either moderate-to-severe disease or mild-to-moderate disease. Very few RCTs included all severities of atopic eczema.

### Qualität der Studien:

- Reporting was generally poor, with 'unclear' categories dominating the assessments; randomization method (2% high, 36% low and 62% unclear risk of bias), allocation concealment (3% high, 15% low and 82% unclear risk of bias) and blinding or masking of the intervention (15% high, 28% low, 57% unclear risk of bias). Only 22 of 287 studies (8%) were considered to be at low risk of bias for all three quality criteria (randomization, allocation concealment and blinding).

### Studienergebnisse:

- Treatments with reasonable evidence of benefit for patients with atopic eczema: 14 interventions, including the use of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors, both for the treatment of active atopic eczema and as intermittent proactive (maintenance) therapy for the prevention of atopic eczema flares. Other interventions including Atopiclair emollient, ultraviolet light therapy, azathioprine and ciclosporin. All had reasonable evidence of benefit compared with placebo/vehicle.

**Table 1** Treatments with reasonable evidence of benefit for patients with atopic eczema (AE)

Intervention and severity of AE	Population	Trials, n	Participants, n	Risk of bias	Systematic review (s)
Evidence of benefit: at least one good quality randomized controlled trial or a large body of evidence and a clinically useful finding. We defined a 'good quality' trial as well designed and well reported and with a magnitude of benefit deemed by the authors to be clinically relevant, and 'large body of evidence' as enough trials with consistent evidence of clinically relevant benefit, despite some limitations in reporting					
<b>Topical corticosteroids</b>					
Corticosteroids (various strengths) are superior to vehicle for AE of all severities	Adults and children	23 <sup>21-42</sup>	3857	Mostly unclear	None
<b>Topical calcineurin inhibitors</b>					
Pimecrolimus (1%) is superior to vehicle for mild-to-moderate AE	Mainly children	16 <sup>43-57</sup>	3149	Mostly unclear	Chen (2011) <sup>58</sup> Number of included studies: 6 (< 18 years only) Meta-analysis: odds ratio (OR) 3.21, 95% confidence interval (CI) 2.48-4.14
Tacrolimus (0.03, 0.1, 0.3%) is superior to vehicle for moderate-to-severe AE	Adults and children	9 <sup>59-65</sup>	2089	Mostly unclear	Chen (2011) <sup>58</sup> Number of included studies: 4 (< 18 years only) Meta-analysis: OR 4.56, 95% CI 2.80-7.44
Tacrolimus (0.03, 0.1%) is superior to hydrocortisone acetate (1%) for moderate-to-severe AE	Children	2 <sup>66,67</sup>	1184	Unclear	Cury Martins (2015) <sup>68</sup> Number of included studies: 2 Tacrolimus 0.03%: relative risk (RR) 2.58, 95% CI 1.96-3.38 Number of included studies: 1 Tacrolimus 1%: RR 3.09, 95% CI 2.14-4.45
Tacrolimus (0.1%) superior to fluticasone propionate ointment (0.005%) for moderate-to-severe facial AE	Adults	1 <sup>69</sup>	568	Mostly unclear	Not applicable
Tacrolimus (0.1, 0.03%) is superior to pimecrolimus (1%) for AE of all severities	Adults and children	5 <sup>70-72a</sup>	1243	Mostly low	Cury Martins (2015) <sup>68</sup> Number of included studies: 3 Meta-analysis: RR 1.80, 95% CI 1.35-2.42
<b>Proactive (maintenance) topical therapy for preventing flares</b>					
Corticosteroids applied twice weekly are superior to vehicle for moderate-to-severe AE	Adults and children	4 <sup>73-76</sup>	929	Mostly unclear	Schmitt (2011) <sup>17</sup> Number of included studies: 4 Meta-analysis: RR 0.46, 95% CI 0.38-0.55
Tacrolimus (0.1, 0.03%) applied twice weekly is superior to vehicle for mild-to-severe AE	Adults and children	4 <sup>77-80</sup>	741	Mostly unclear	Schmitt (2011) <sup>17</sup> Number of included studies: 3 Meta-analysis: RR 0.78, 95% CI 0.60-1.00
Pimecrolimus (1%) applied twice weekly is superior to vehicle for AE of all severities	Mainly children	2 <sup>44,81</sup>	251	Mostly low	None
<b>Systemic therapies</b>					
Ciclosporin superior to placebo for severe AE	Adults	4 <sup>82-85</sup>	113	Mostly unclear	Schmitt (2007) <sup>86</sup> Number of included studies: 12 Meta-analysis: included non-RCTs
Azathioprine superior to placebo for moderate-to-severe AE	Adults	2 <sup>87,88</sup>	100	Mostly low	Schram (2011) <sup>89</sup> Number of included studies: 2 Meta-analysis: not done

(continued)

Evidence of benefit: at least one good quality randomized controlled trial or a large body of evidence and a clinically useful finding. We defined a 'good quality' trial as well designed and well reported and with a magnitude of benefit deemed by the authors to be clinically relevant, and 'large body of evidence' as enough trials with consistent evidence of clinically relevant benefit, despite some limitations in reporting

Intervention and severity of AE	Population	Trials, n	Participants, n	Risk of bias	Systematic review(s)
Ultraviolet (UV) radiation therapy Narrowband-UVB superior to placebo (visible light) for moderate-to-severe AE	Adults	2 <sup>90,91</sup>	116	Mostly unclear	Dogra (2015) <sup>92</sup> Number of included studies: 13 (included non-RCTs) Meta-analysis: not done  Gambichler (2005) <sup>93</sup> Number of included studies: 3 (included non-RCTs) Meta-analysis: not done
Other					
Atopiclair® superior to vehicle for mild-to-moderate AE	Adults and children	4 <sup>94-98</sup>	489	Mixed	None
Education superior to no education for moderate-to-severe AE	Mainly children	7 <sup>99-105</sup>	1076	Mixed	Ersser (2014) <sup>106</sup> Number of included studies: 10 Meta-analysis: not done

<sup>a</sup>Please note, three studies were included within one paper.

- Treatments with evidence of no clinically useful benefit
  - 9 interventions including the use of topical corticosteroids containing an antibiotic for the treatment of atopic eczema that is not infected

Table 2 Treatments with reasonable evidence of no benefit for patients with atopic eczema (AE)

Evidence of no benefit: at least one good quality randomized controlled trial (RCT) or several less well reported RCTs that consistently failed to show a convincing benefit on overall disease activity. We defined a 'good quality' trial as well designed and well reported, and large enough to exclude a clinically useful benefit or several trials with no evidence of benefit to give confidence in there being no clinically relevant benefit, despite less clear reporting

Intervention and severity of AE	Population	Trials, n	Participants, n	Risk of bias	Systematic review(s)
Twice-daily vs. once-daily topical corticosteroids	Adults and children	3 <sup>34,107,108</sup>	617	Mostly unclear	Green (2005) <sup>109</sup> Number of included studies: 10 Meta-analysis: not performed (heterogeneity)
Antibiotic-containing corticosteroids vs. corticosteroids alone for mild-to-severe noninfected AE	Mainly unspecified	5 <sup>110-114</sup>	352	Mostly unclear	Bath-Hextall (2010) <sup>115</sup> Number of included studies: 2 Meta-analysis: relative risk 0.52, 95% confidence interval (CI) 0.23-1.16
Probiotics for treating AE vs. placebo	Mainly children	20 <sup>116-135</sup>	1513	Mostly unclear	Boyle (2009) <sup>136</sup> Number of included studies: 5 Meta-analysis: mean difference -0.90, 95% CI -2.84 to 1.04
Dietary supplements rich in linoleic acid (evening primrose oil and borage oil) vs. placebo	Mainly adults	23 <sup>137-159</sup>	1448	Mostly unclear	Bamford (2013) <sup>159</sup> Number of included studies: 7 trials (evening primrose oil)  Meta-analysis for evening primrose oil: mean difference -2.22, 95% CI -10.48 to 6.04 Number of included studies: 8 trials (borage oil) Meta-analysis for borage oil: not performed (heterogeneity)

Protease inhibitor SRD441 vs. vehicle for mild-to-moderate AE	Adults	1 <sup>160</sup>	93	Mostly low	Systematic review not applicable
Emollient with furfuryl palmitate vs. emollient alone for mild-to-moderate AE	Children	1 <sup>161</sup>	117	Low	Systematic review not applicable
Ion exchange water-softening devices vs. no water softening for moderate-to-severe AE	Children	1 <sup>162</sup>	336	Low	Systematic review not applicable
Cipamfylline cream vs. vehicle	Adults	1 <sup>163</sup>	103	Mostly low	Systematic review not applicable
<i>Mycobacterium vaccae</i> vaccine vs. no vaccine for moderate-to-severe AE	Mainly children	4 <sup>164-167</sup>	372	Low	None

### Anmerkung/Fazit der Autorinnen und Autoren

When combined with RCTs from the previous review (n = 254), we found ‘reasonable evidence of benefit’ for corticosteroids, calcineurin inhibitors, Atopiclair, ciclosporin, azathioprine, ultraviolet radiation and education programmes. Interventions with reasonable evidence of ‘no benefit’ included some dietary interventions, ion exchange water softeners, multiple daily applications of topical corticosteroids and antibiotic-containing corticosteroids for noninfected atopic eczema. Many common treatments lack evidence of efficacy and warrant further evaluation. The evidence base for atopic eczema is still hampered by poor trial design and reporting.

#### *Kommentare zum Review*

- Keine Subgruppenanalysen zum Schweregrad oder Alter
- Keine Präspezifizierung der eingesetzten Intervention/Komparator

## 3.4 Leitlinien

---

### **NICE, 2007 [11,12,13]**

*National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*

Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management

Surveillance report 2016 - Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management (2007) NICE guideline CG57

2019 exceptional surveillance of atopic eczema in under 12s: diagnosis and management (NICE guideline CG57)

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

This guideline covers diagnosing and managing atopic eczema in children under 12. It aims to improve care for children with atopic eczema by making detailed recommendations on treatment and specialist referral. The guideline also explains how healthcare professionals should assess the effect eczema has on quality of life, in addition to its physical severity.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte dargelegt, Angaben zur Finanzierung fehlen;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist im Hintergrundtext dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität dargelegt: Die Aktualität wurde 2016 systematisch überprüft. Es wurde kein Update der Leitlinie als notwendig erachtet. Die Aktualität wurde abermals 2019 anlässlich der Veröffentlichung der Studie „Adding emollient bath additives to standard eczema management for children with eczema: the BATHE RCT“ überprüft; dieses Mal wurde beschlossen, dass ein Update für die Leitlinie notwendig ist. Das Update wird sich auf „emollient treatment“ fokussieren.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Systematic searches via the ‘Ovid’ platform: Medline (1966 onwards), Embase (1980 onwards), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (1982 onwards), and PsycINFO (1967 onwards); Cochrane databases (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, and the Database of Abstracts of Reviews of Effects) in Quarter 1, 2007.
- This guideline was checked in July 2016. No new evidence was found that affects the recommendations in this guideline.

## LoE

Table 1.2 Levels of evidence for intervention studies

Level	Source of evidence
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials (RCTs) or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a high risk of bias
2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies; high-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytical studies (for example case reports, case series)
4	Expert opinion, formal consensus

## GoR

- GoR schlagen sich in den Formulierungen wider "“To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations.“

## Treatment recommendations

### Stepped approach to management

#### Recommendations for stepped approach to management

Healthcare professionals should use a stepped approach for managing atopic eczema in children. This means tailoring the treatment step to the severity of the atopic eczema. Emollients should form the basis of atopic eczema management and should always be used, even when the atopic eczema is clear. Management can then be stepped up or down, according to the severity of symptoms, with the addition of the other treatments listed in Table 7.4.

Table 7.4 Treatment options

Mild atopic eczema	Moderate atopic eczema	Severe atopic eczema
Emollients	Emollients	Emollients
Mild potency topical corticosteroids	Moderate potency topical corticosteroids	Potent topical corticosteroids
	Topical calcineurin inhibitors	Topical calcineurin inhibitors
	Bandages	Bandages
		Phototherapy
		Systemic therapy

Healthcare professionals should offer children with atopic eczema and their parents or carers information on how to recognise flares of atopic eczema (increased dryness, itching, redness, swelling and general irritability). They should give clear instructions on how to manage flares according to the stepped-care plan, and prescribe treatments that allow children and their parents or carers to follow this plan.

Treatment for flares of atopic eczema in children should be started as soon as signs and symptoms appear and continued for approximately 48 hours after symptoms subside.

## Topical corticosteroids

### Recommendations for topical corticosteroids

Healthcare professionals should discuss the benefits and harms of treatment with topical corticosteroids with children with atopic eczema and their parents or carers, emphasising that the benefits outweigh possible harms when they are applied correctly.

The potency of topical corticosteroids should be tailored to the severity of the child's atopic eczema, which may vary according to body site. They should be used as follows:

- use mild potency for mild atopic eczema
- use moderate potency for moderate atopic eczema
- use potent for severe atopic eczema
- use mild potency for the face and neck, except for short-term (3–5 days) use of moderate potency for severe flares
- use moderate or potent preparations for short periods only (7–14 days) for flares in vulnerable sites such as axillae and groin
- do not use very potent preparations in children without specialist dermatological advice.

[...]

A different topical corticosteroid of the same potency should be considered as an alternative to stepping up treatment if tachyphylaxis to a topical corticosteroid is suspected in children with atopic eczema.

- Evidence statement for topical corticosteroids
  - Few trials have evaluated topical corticosteroids in a way that reflects their use in UK practice (that is, management of flares/exacerbations in children already using emollients). RCTs that compared 2–4 weeks' treatment with a topical corticosteroid with vehicle in children and adults generally reported a greater response rate in the topical corticosteroid group, although a noticeable effect of vehicle (emollient) was apparent. [EL = 1–] [...]
  - Compared with mild preparations, potent topical corticosteroids generally led to significantly greater improvements in outcomes (severity and global improvements) following 2–6 weeks' treatment, although only one of the available studies evaluated quality of life. [EL = 1+] The outcome of 3 days' treatment with betamethasone valerate 0.1% (potent) was not significantly different to 7 days' treatment with hydrocortisone 1% (mild) in one trial involving children with mild to moderate atopic eczema treated mainly in the community. [EL = 1+] No consistent differences in effectiveness between moderately potent and potent topical corticosteroids were evident from the available data. A comparison of two potent preparations found some differences between the preparations in some outcomes (one trial). [EL = 1+]

- Several studies reported changes in serum cortisol levels or responses to adrenal stimulation following topical corticosteroid treatment. It appeared that short-term use of topical corticosteroids of any potency did not cause statistically significant or clinically important suppression of adrenal function. In children treated with mild topical corticosteroids for several years, no evidence of adrenal suppression was found compared with a control group (one study). While there was some suggestion that adrenal suppression could occur with potent topical corticosteroids, the available studies were not designed nor sufficiently powered to address what quantities or duration of use affected the risk of adrenal suppression. [EL = 3]
- Other adverse effects reported with topical corticosteroids across the available studies included stinging on application, hypertrichosis, telangiectasia on cheeks, skin atrophy of antecubital or popliteal fossae, acne, folliculitis, bacterial infection, and steroid-induced and contact dermatitis. [EL = 3]

### Topical calcineurin inhibitors

#### **Recommendations for topical calcineurin inhibitors**

Topical tacrolimus and pimecrolimus are not recommended for the treatment of mild atopic eczema or as first-line treatments for atopic eczema of any severity.\*

Topical tacrolimus is recommended, within its licensed indications, as an option for the second-line treatment of moderate to severe atopic eczema in adults and children aged 2 years and older that has not been controlled by topical corticosteroids, where there is a serious risk of important adverse effects from further topical corticosteroid use, particularly irreversible skin atrophy.\*

Pimecrolimus is recommended, within its licensed indications, as an option for the second-line treatment of moderate atopic eczema on the face and neck in children aged 2–16 years that has not been controlled by topical corticosteroids, where there is a serious risk of important adverse effects from further topical corticosteroid use, particularly irreversible skin atrophy.\*

For the purposes of this guidance, atopic eczema that has not been controlled by topical corticosteroids refers to disease that has not shown a satisfactory clinical response to adequate use of the maximum strength and potency that is appropriate for the patient's age and the area being treated.\*

It is recommended that treatment with tacrolimus or pimecrolimus be initiated only by physicians (including general practitioners) with a special interest and experience in dermatology, and only after careful discussion with the patient about the potential risks and benefits of all appropriate second-line treatment options.\*

Healthcare professionals should explain to children with atopic eczema and their parents or carers that they should only apply topical calcineurin inhibitors to areas of active atopic eczema, which may include areas of broken skin.

Topical calcineurin inhibitors should not be used under occlusion (bandages and dressings) for treating atopic eczema in children without specialist dermatological advice.

For facial atopic eczema in children that requires long-term or frequent use of mild topical corticosteroids, consider stepping up treatment to topical calcineurin inhibitors.

- Evidence statement for topical calcineurin inhibitors
  - In short-term studies (4–6 weeks), pimecrolimus was more effective than vehicle alone in children with mild to moderate atopic eczema in terms of physician-reported measures of disease activity (including global assessment of disease activity, reduction

in severity and itching), and improvements in quality of life of children and their parents. [EL = 1+] Intermittent application of pimecrolimus at the first sign or symptom of atopic eczema was more effective than continuous application of emollients in reducing the frequency of flares and the need for concomitant use of topical corticosteroids to treat flares, and in improving quality of life of parents and children. [EL = 1+] While most adverse effects reported occurred with similar frequency with pimecrolimus and vehicle, the incidence of viral infections, pyrexia and rhinorrhoea (runny nose), all of which are common childhood ailments, was significantly higher with pimecrolimus (one study each). Skin infections believed to be associated with pimecrolimus use included varicella, herpes simplex and eczema herpeticum. Application-site reactions were common with both pimecrolimus and vehicle, and not significantly different in overall incidence between pimecrolimus and tacrolimus (one study). [EL = 1+] No studies that compared pimecrolimus with topical corticosteroids were identified.

- In short-term studies (3–12 weeks), tacrolimus 0.03% ointment was more effective than vehicle alone in children with mild to severe atopic eczema in terms of physician-reported measures of disease activity (including global assessment of disease activity, reduction in severity and itching) and improvement in children's quality of life. Twice-daily application of tacrolimus was more effective than once-daily application in reducing severity in children with moderate to severe atopic eczema (one study). [EL = 1+] Tacrolimus use was more commonly associated with skin burning, and greater skin erythema/irritation than pimecrolimus was (one study). [EL = 1+] Compared with a mild topical corticosteroid (hydrocortisone acetate 1%), tacrolimus 0.03% and 0.1% ointments were both more effective in reducing disease severity in children with moderate to severe atopic eczema. [EL = 1+] Differences between tacrolimus 0.03% and 0.1% were inconsistent. Evidence from one small trial suggested that short-term use of a moderately potent topical corticosteroid (clobetasone butyrate 0.05%) alone or in combination with tacrolimus 0.03% ointment was more effective than tacrolimus 0.03% ointment alone in reducing severity and body surface area affected by atopic eczema. [EL = 1+] There was a lack of data for tacrolimus compared with potent topical corticosteroids.

#### Antihistamines and antipruritics

##### **Recommendations for antihistamines and other antipruritics**

Oral antihistamines should not be used routinely in the management of atopic eczema in children.

Healthcare professionals should offer a 1 month trial of a non-sedating antihistamine to children with severe atopic eczema or children with mild or moderate atopic eczema where there is severe itching or urticaria. Treatment can be continued, if successful, while symptoms persist, and should be reviewed every 3 months.

Healthcare professionals should offer a 7–14 day trial of an age-appropriate sedating antihistamine to children aged 6 months or over during an acute flare of atopic eczema if sleep disturbance has a significant impact on the child or parents or carers. This treatment can be repeated during subsequent flares if successful.

- Evidence statement for antihistamines and other antipruritics

- Controlled trials evaluating antihistamines and other antipruritics for atopic eczema in children were few in number and generally evaluated short-term use (1–8 weeks' treatment) in relatively small numbers of children. [...] One large and longer study showed no difference in the use of topical corticosteroids between children taking cetirizine and those taking placebo. Where antihistamines were used to treat itching associated with atopic eczema in children, the available data were conflicting; there was no evidence that cetirizine or chlorphenamine led to greater improvements in pruritus compared with placebo. There was some evidence from one small trial that hydroxyzine was more effective than cyproheptadine in relieving pruritus over a period of 1 week. [EL = 1+] The RCT comparing ketotifen and clemastine was of poor quality which did not allow conclusions to be drawn. [EL = 1–] None of the studies considered the impact of antihistamine treatment on the children's or families' sleep or quality of life. No studies evaluated the use of sedating antihistamines for sleep disturbance in children with atopic eczema.
- Details of adverse effects were generally lacking across the studies that evaluated antihistamines for the treatment of atopic eczema, although none reported clinically important differences between antihistamines and placebo groups.

#### Phototherapy and systemic treatments

##### **Recommendations for phototherapy and systemic treatments**

Healthcare professionals should consider phototherapy or systemic treatments for the treatment of severe atopic eczema in children when other management options have failed or are inappropriate and where there is a significant negative impact on quality of life. Treatment should be undertaken only under specialist dermatological supervision by staff who are experienced in dealing with children.

Phototherapy or systemic treatments should only be initiated in children with atopic eczema after assessment and documentation of severity of atopic eczema and quality of life.

- Phototherapy or systemic treatments should only be initiated in children with atopic eczema after assessment and documentation of severity of atopic eczema and quality of life.
- Evidence statement for phototherapy and systemic treatments
  - One RCT of poor quality reported no significant difference between 6 weeks' treatment with pimecrolimus 1% cream alone or pimecrolimus 1% cream in combination with narrow-band UVB. [EL = 1–] Case series describing other phototherapy regimens in children with atopic eczema were also identified (UVB, UVA plus UVB, narrow-band UVB and PUVA) [...] Adverse effects reported include erythema, burning, blistering, dryness and the development of freckles. [EL = 3]
  - There was some evidence for the effectiveness of ciclosporin, systemic corticosteroids, azathioprine, interferon gamma and intravenous immunoglobulin for the treatment of atopic eczema in children, [...]. No evidence evaluating the clinical or cost-effectiveness of methotrexate or of mycophenolate in children was identified.
  - One RCT found no significant difference between a 3 month and a 12 month course of ciclosporin therapy in children in terms of severity or body surface area affected. [EL = 1–] Case series reported a response in the majority of those treated with ciclosporin, although the outcomes measured and the level of detail given for outcomes were

lacking. Adverse effects reported included headaches, nausea and abdominal pain. [...] [EL = 3]

- A short-term crossover study of beclometasone given orally and by inhalation reported greater improvements in itch, redness, surface damage and lichenification compared with placebo, but no significant difference for sleep loss or daily topical corticosteroid use. Global assessment indicated only small benefit. [EL = 1–] Other isolated reports of systemic corticosteroid use mainly reported some response, although there were also reports of unsuccessful treatment outcomes and withdrawal effects. [EL = 3]
- Case series of azathioprine use (48% of whom were also treated with systemic prednisolone at some time during treatment) reported response in the majority at 3 months. [EL = 3]
- One double-blind RCT in children and adults found that significantly more patients treated with interferon gamma than placebo had a 50% or greater response at 3 months. Two of six signs/symptoms were significantly improved, with no significant difference between the groups in changes in the other four. Longer term use (up to 2 years) in some of the patients treated (aged 11 years and above) indicate sustained benefit. Other case series indicated improvements in severity and in total body surface area affected, while case reports noted both success and failure of interferon gamma treatment.
- From evidence to recommendations
  - Phototherapy and systemic treatments have only limited evidence of effectiveness for some children with severe atopic eczema and have potentially serious adverse effects. The GDG believes that phototherapy should be considered before systemic treatments unless there are contraindications such as very fair skin or family history of skin malignancies. Phototherapy and systemic treatments should only be offered under close supervision by specialists experienced and trained in their use as they require close monitoring for safety aspects. After weighing up the benefit and harm of treatment and the costs (drug and equipment costs and specialist time), the GDG took the view that phototherapy and systemic treatments should be used only in severe cases of atopic eczema in children where other management options have failed or are not appropriate, and where the atopic eczema has a significant impact on quality of life. It is the GDG's view that assessment and documentation of severity and quality of life should always be undertaken prior to initiating treatment with systemic treatments or phototherapy.

---

**Berth-Jones J et al., 2019 [1].**

*British Association of Dermatologists*

British Association of Dermatologists guidelines for the safe and effective prescribing of oral ciclosporin in dermatology 2018

**Leitlinienorganisation/Fragestellung**

„[...] to provide up-to-date, evidence-based recommendations for the safe and effective use of oral ciclosporin in the field of dermatology. The document aims to

- Offer an appraisal of all relevant literature since 1970 focusing on any key developments
- Address important, practical clinical questions relating to the primary guideline objective

- Provide guideline recommendations with some health economic implications, where appropriate
- Discuss potential developments and future directions“.

## **Methodik**

### Grundlage der Leitlinie

- Leitlinie einer dermatologischen Fachgesellschaft, dadurch kein repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; Umgang mit dargelegten Interessenkonflikten jedoch unklar;
- Systematische Suche dargelegt, systematische Auswahl und Bewertung erwähnt, aber keine Details beschrieben;
- Keine Beschreibung von Konsensusprozessen; externes Begutachtungsverfahren dargelegt: Leitlinie wurde vor Veröffentlichung durch die folgenden Fachgesellschaften begutachtet:  
British Dermatological Nursing Group, Primary Care Dermatological Society, Psoriasis and Psoriatic Arthritis Alliance, Psoriasis Association, Bechet's Syndrome Society and National Eczema Society
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Weder Gültigkeit, noch Verfahren zur Überwachung und Aktualisierung beschrieben.

### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, MEDLINE and Embase databases from January 1970 to February 2018
- Ohne Datum: Royal College of Physicians guidelines database, CINAHL and the Cochrane Library

## LoE/ GoR

Levels of evidence

Level of evidence	Type of evidence
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1–	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias <sup>a</sup>
2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies. High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2–	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal <sup>a</sup>
3	Nonanalytical studies (for example, case reports, case series)
4	Expert opinion, formal consensus

RCT, randomized controlled trial. <sup>a</sup>Studies with a level of evidence '–' should not be used as a basis for making a recommendation.

Strength of recommendation

Class	Evidence
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population, or A systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results
B	Evidence drawn from a NICE technology appraisal A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results, or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results, or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4, or Extrapolated evidence from studies rated as 2+, or Formal consensus
D (GPP)	A good practice point (GPP) is a recommendation for best practice based on the experience of the guideline development group

RCT, randomized controlled trial; NICE, National Institute for Health and Care Excellence.

## Empfehlungen

### Severe atopic dermatitis

Ciclosporin is a highly effective treatment for severe AD (level of evidence 1+; strength of recommendation A).

- A systematic review confirmed that 11 studies on the use of ciclosporin in AD consistently demonstrated efficacy.<sup>106</sup>
- An additional review of 15 studies and a meta-analysis of 12 studies (which partially shared authorship with the aforementioned systematic review) concluded, somewhat more cautiously, that short-term use of ciclosporin can decrease the severity of atopic eczema in patients whose condition cannot be adequately controlled with conventional therapies. However, there was some evidence of publication bias, so these findings should be interpreted with caution. The effectiveness of ciclosporin is similar in adults and children; however, tolerability may be better in children. There was insufficient data to evaluate the long-term effectiveness and safety of ciclosporin in patients with atopic eczema.<sup>107</sup>

106 Schmitt J, Schakel K, Schmitt N, Meurer M. Systemic treatment of severe atopic eczema: a systematic review. *Acta Derm Venereol* 2007; 87:100–11.

107 Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21:606–19.

### Special groups: Children

Ciclosporin can be used in children. Trials in AD show that it is effective and relatively well tolerated by children aged 2 years and older in short courses of 6 weeks, 6 to 12 weeks, and for periods of up to 1 year.<sup>142,144</sup> (Level of evidence 1+; strength of recommendation A.)

- Case reports about the use of ciclosporin in childhood psoriasis indicate that results are favourable.<sup>353–356</sup>

- Ciclosporin has also been effective in several cases of generalized pustular psoriasis in children.<sup>357–364</sup>
- 142 Berth-Jones J, Finlay AY, Zaki I et al. Cyclosporine in severe childhood atopic dermatitis: a multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:1016–21.
- 144 Harper JI, Ahmed I, Barclay G et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 2000; 142:52–8.
- 353 Perrett CM, Ilchyshyn A, Berth-Jones J. Cyclosporin in childhood psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2003; 14:113–18.
- 354 Pereira TM, Vieira AP, Fernandes JC, Sousa-Basto A. Cyclosporin A treatment in severe childhood psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20:651–6.
- 355 Torchia D, Terranova M, Fabbri P. Photosensitive psoriasis in a vitiligo patient. *J Dermatol* 2006; 33:880–3.
- 356 Bulbul Baskan E, Yazici S, Tunalı S, Saricaoglu H1. Clinical experience with systemic cyclosporine A treatment in severe childhood psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2016; 27:328–31.
- 357 Kim HS, Kim GM, Kim SY. Two-stage therapy for childhood generalized pustular psoriasis: low-dose cyclosporin for induction and maintenance with acitretin/narrowband ultraviolet B phototherapy. *Pediatr Dermatol* 2006; 23:306–8.
- 358 Nakamura S, Hashimoto Y, Igawa S et al. Childhood generalized pustular psoriasis treated by preprandial ciclosporin administration: serum cytokine pattern during the course of the disease. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34:e1023–4.
- 359 Xiao T, Li B, He CD, Chen HD. Juvenile generalized pustular psoriasis. *J Dermatol* 2007; 34:573–6.
- 360 Alli N, Gungor E, Karakayali G et al. The use of cyclosporin in a child with generalized pustular psoriasis. *Br J Dermatol* 1998; 139:754–5.
- 361 Kiliç SS, Hacimustafaoglu M, Celebi S et al. Low dose cyclosporin A treatment in generalized pustular psoriasis. *Pediatr Dermatol* 2001; 18:246–8.
- 362 Wollina U, Funfstuck V. Juvenile generalized circinate pustular psoriasis treated with oral cyclosporin A. *Eur J Dermatol* 2001; 11:117–19.
- 363 Takahashi M, Takeuchi M, Matsunaga K. Infant with generalized pustular psoriasis who responded to cyclosporin A therapy. *J Dermatol* 2015; 42:911–13.
- 364 Mahé E, Bodemer C, Pruszkowski A et al. Cyclosporine in childhood psoriasis. *Arch Dermatol* 2001; 137:1532–3.

---

## Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), 2015 [5].

Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis] Entwicklungsstufe: S2k  
Registernummer 013 - 027

### Leitlinienorganisation/Fragestellung

Allgemeines Ziel der Leitlinie ist es, Dermatologen, Pädiatern sowie weiteren an der Behandlung der Neurodermitis beteiligten Ärzten in der Praxis und Klinik eine akzeptierte Entscheidungshilfe für die Auswahl sowie Durchführung einer geeigneten und suffizienten Therapie für Patienten mit Neurodermitis zur Verfügung zu stellen.

### Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Trotz methodischer Einschränkungen hat die Leitlinie für den deutschen Versorgungskontext einen gesonderten Stellenwert und wird daher ergänzend dargestellt.

### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; Zur Offenlegung potentieller Interessenkonflikte haben alle Mitglieder der Leitliniengruppe das von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen bereitgestellte Formular „Erklärung über Interessenkonflikte“ Fachgesellschaften e.V. (AWMF) ausgefüllt. Die Bewertung der Interessenkonflikte des Koordinators erfolgte durch das Präsidium der DDG.

Die Bewertung aller anderen Experten erfolgte durch Prof. Dr. Thomas Werfel nach folgendem Schema: 1 = keine Konflikte, 2 = Angaben ohne Relevanz zur Leitlinie, 3 = Angaben mit geringer Relevanz, 4 = Konflikt mit erheblicher Relevanz.

- Systematische Suche, jedoch Auswahl und Bewertung der Evidenz für die vorliegende S2k-Aktualisierung nicht beschrieben;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; Die Empfehlungen wurden in einer interdisziplinären Konsensuskonferenz unter Verwendung eines nominalen Gruppenprozesses konsentiert,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert. Stand: 31.03.2015 (in Überarbeitung), die Gültigkeit läuft zum 30.03.2020 ab.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Die Leitlinie aus dem Jahre 2008 entsprach einer S2e Leitlinie, für welche eine systematische Literatursuche in PUBMED Metaanalysen, klinische Studien und andere wissenschaftliche Untersuchungen zusammengestellt und den Teilnehmern der Konsensuskonferenz als Tischvorlage zur Verfügung gestellt wurden.
- Für die Aktualisierung wurde die Literatursuche bis Januar 2014 entsprechend durchgeführt. Weiterhin wurden einzelne Studien ergänzt.
- Die Erstellung der Aktualisierung erfolgte entsprechend den methodischen Vorgaben zur Entwicklung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und entspricht nach dem Dreistufenkonzept der AWMF einer S2k-Leitlinie (<http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>). Die DELBI Kriterien finden Berücksichtigung (<http://www.leitlinien.de/leitlinienmethodik/leitlinienbewertung/delbi>).
- Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 30.03.2020.

#### GoR

- Die Empfehlungsstärken der einzelnen Empfehlungen werden in dieser Leitlinie durch standardisierte Formulierungen ausgedrückt

Empfehlungen wurden je nach Stärke wie folgt formuliert:

Positiv
wird empfohlen*
kann empfohlen werden
kann erwogen werden
Negativ
darf nicht erfolgen
wird nicht empfohlen

\*Die Formulierung „muss“ wurde alternativ in Sonderfällen durch die Mandatsträger für als eindeutig und zwingend erforderlich erachtete Voraussetzungen und Maßnahmen konsentiert.

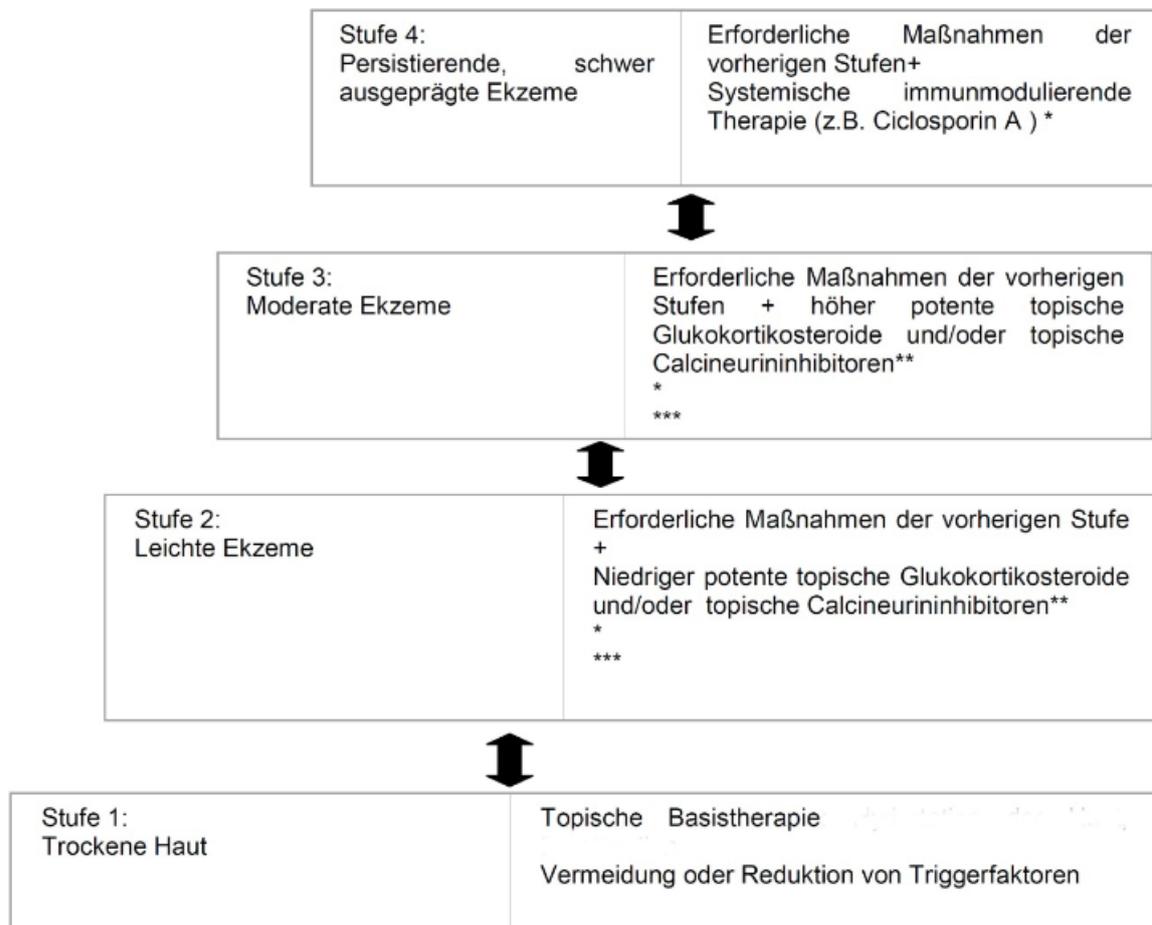
#### Sonstige methodische Hinweise

- Die vorliegende Leitlinie stellt eine Aktualisierung der 2008 publizierten AWMF Leitlinie Neurodermitis, zuvor auf Niveau S2e, dar.

#### **Empfehlungen**

##### Empfehlung 1 (Stufentherapie bei Neurodermitis):

- Es wird empfohlen, eine der klinischen Ausprägung angepasste Stufentherapie durchzuführen.
- Je nach Hautzustand werden in Anlehnung an diese internationale Empfehlung vier Therapiestufen vorgeschlagen



\* Eine UV- Therapie ist häufig ab Stufe 2 unter Berücksichtigung der Altersbeschränkung (nicht im Kindesalter) indiziert. Cave: keine Kombination mit Ciclosporin A und topischen Calcineurininhibitoren

\*\* First-line Therapie: In der Regel topische Glukokortikosteroide, bei Unverträglichkeit/Nichtwirksamkeit und an besonderen Lokalisationen (z.B. Gesicht, intertriginöse Hautareale, Genitalbereich, Capillitium bei Säuglingen) topische Calcineurininhibitoren

\*\*\* Die zusätzliche Anwendung von antipruriginösen und antiseptischen Wirkstoffen kann erwogen werden

### **Bewertungen einzelner Therapieverfahren zur medikamentösen Therapie der Neurodermitis**

#### Empfehlung 2 (Antimikrobielle und antiseptische Substanzen):

- Bei Nichtansprechen auf topische Glukokortikosteroide/Calcineurininhibitoren und/oder evidenter Superinfektion kann der Einsatz einer zusätzlichen antimikrobiellen Therapie (topisch antiseptisch) bei chronisch rezidivierenden bzw. chronischen Ekzemen erwogen werden. Die Therapie mit systemischen Antibiotika wird bei Ekzemen mit deutlichen klinischen Zeichen der bakteriellen Superinfektion empfohlen. Aufgrund der aktuellen Resistenzspektren kann z.B. das ausschließlich gegen grampositive Bakterien wirksame Cephalexin oder ein anderes Cephalosporin der ersten Generation empfohlen werden. Eine längerfristige Anwendung von topischen Antibiotika (inkl. Fusidinsäure) wird wegen

der Gefahr der Resistenzbildungen, und bei einigen Sensibilisierungsgefahr, nicht empfohlen.

- Bei dem klinischen Bild der Head-Neck-Shoulder-Dermatitis kann eine antimykotische Therapie erwogen werden. Dieses gilt insbesondere für Patienten mit Neurodermitis und einer deutlichen Sensibilisierung gegen *Malassezia* spezie.

Orale Antibiotika haben keinen zusätzlichen Nutzen auf den Hautzustand bei Neurodermitis, wenn diese klinisch nicht infiziert aussieht.

Es gibt Evidenz dafür, dass die kurzzeitige Anwendung von systemischen Antibiotika nützlich ist, wenn die Haut bei Neurodermitis klinisch infiziert ist.

Es gibt Evidenz aus einer Kurzzeitstudie, dass die topische Anwendung von Mupirocin die Haut bei Neurodermitis verbessern kann und auch die bakterielle Kolonisierung reduzieren kann. Jedoch gibt es Bedenken, dass bei Anwendung von Mupirocin resistente Stämme gezüchtet werden könnten.

Es gibt bislang kaum Evidenz aus kontrollierten Studien, dass Antiseptika bei Neurodermitis nützlich sind, wenn sie ohne zusätzliche Zeichen einer Superinfektion der Haut auf die Haut oder ins Bad gegeben werden.

Eine antimykotische Therapie kann bei Patienten mit Neurodermitis, die unter einer Kopf-, Hals- und schulterbetonten Neurodermitis leiden, sinnvoll sein.

Topische Glukokortikosteroide bzw. Calcineurinantagonisten allein stellen einen effektiven Ansatz dar, um die Kolonisierung von *Staphylococcus aureus* zu reduzieren.

#### Empfehlung 3 (Antihistaminika)

- Es gibt keine Evidenz für den Nutzen von H1-Antihistaminika zur Behandlung des Pruritus bei Neurodermitis. In Einzelfällen bei schweren, akuten Schüben können H1-Antihistaminika in Kombination mit anderen Therapiemaßnahmen eingesetzt werden.
- Ein Einsatz von topischen H1-Rezeptorantagonisten wird nicht empfohlen.
- H2-Antihistaminika werden nicht zur Therapie der Neurodermitis empfohlen.

Es existieren keine kontrollierten Studien, die eine klinische Wirksamkeit von sedierenden Antihistaminika auf die Neurodermitis zeigen.

Allerdings haben H1 Antihistaminika zum Teil einen signifikanten Effekt auf die Sedierung, eine unerwünschte Arzneimittelwirkung, die therapeutisch genutzt werden kann. Nicht sedierende Antihistaminika führten in den meisten kontrollierten Studien zur mäßigen Juckreizreduktion bei Neurodermitis.

Ein deutlicher therapeutischer Effekt von nicht sedierenden H1 Antihistaminika auf den Hautzustand bei Neurodermitis ist aus vorhandenen klinischen Studien nicht ableitbar. Eine Begleitmedikation mit H1 Antihistaminika ist aufgrund der Juckreizreduktion und der Sedierung bei Neurodermitis zu rechtfertigen.

#### Empfehlung 4 (Orale Glukokortikosteroide)

- Die Kurzzeittherapie mit oralen Glukokortikosteroiden kann zur Unterbrechung des akuten Schubes vor allem bei der Therapie von erwachsenen Patienten mit schweren Formen einer Neurodermitis erwogen werden.

- Wegen der unerwünschten Arzneimittelwirkungen wird eine längerfristige Therapie der Neurodermitis mit systemischen Glukokortikosteroiden nicht empfohlen.

Es existieren keine kontrollierte Studien zur kurzfristigen oder längeren (d.h. länger als über einen Zeitraum von einer Woche) Anwendung von systemischen Glukokortikosteroiden (kontinuierlich oder intermittierend) im Vergleich zu Plazebo oder zur Anwendung von anderen systemischen Immunsuppressiva bei schwerer Neurodermitis. Aufgrund unkontrollierter Beobachtungen („Erfahrungswissen“) und der antientzündlichen Wirkung ist von einer deutlichen Wirksamkeit auszugehen.

#### Empfehlung 5 (Ciclosporin)

- Der Einsatz von Ciclosporin A kann zur Therapie der chronischen, schweren Neurodermitis im Erwachsenenalter empfohlen werden. Es wird eine Anfangsdosis von 2,5 – 3,5, max. 5 mg/kg/d in zwei Einzeldosen empfohlen.
- Es wird eine Induktionstherapie bei Neurodermitis empfohlen, wonach so lange mit einer wirksamen Dosis zwischen 2,5 – 5 mg /kg/KG täglich behandelt wird, bis eine weitgehende Besserung der Dermatoe erreicht worden ist. Anschließend wird empfohlen, die Dosis schrittweise zu reduzieren. Nach Ansprechen kann eine Dosisreduktion um 0,5-1,0mg/kgKG/Tag auf die individuelle Erhaltungsdosis in zweiwöchigen Abständen empfohlen werden. Vor Behandlungsbeginn müssen eingehende Untersuchungen hinsichtlich des allgemeinen körperlichen und insbesondere des nephrologischen Status durchgeführt werden.
- Bei gutem Ansprechen wird eine Therapieunterbrechung nach 4-6 Monaten empfohlen.
- Eine Therapie bei schwer verlaufender Neurodermitis kann (bei guter Verträglichkeit) über einen längeren Zeitraum erwogen werden.
- Bei der Behandlung einer Neurodermitis mit Ciclosporin wird die Bestimmung der Ciclosporin-Tal Blutspiegel nicht empfohlen.
- Ciclosporin kann auch zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen, die einen therapieresistenten, sehr schweren Verlauf der Neurodermitis zeigen, als mögliche off-label-Therapieoption erwogen werden.
- Während der Behandlung mit Ciclosporin werden aufgrund des möglichen Ausbleibens eines Impferfolges, bzw. aufgrund möglicher Komplikationen, Schutzimpfungen mit Lebendimpfstoffen nicht empfohlen. Für die Durchführung von Impfungen muss daher eine Therapiepause von zwei Wochen vor und 4-6 Wochen nach der Impfung eingehalten werden.
- Aufgrund des erhöhten Karzinogeneserisikos darf eine Kombination einer Therapie mit Ciclosporin A mit einer Phototherapie nicht durchgeführt werden.
- Während der Einnahme von Ciclosporin wird ein optimaler UV-Lichtschutz empfohlen.

RCT von Ciclosporin versus Plazebo zeigen einen deutlichen Therapieeffekt von Ciclosporin. Die Dauer der Therapie richtet sich nach dem Behandlungserfolg und der Verträglichkeit. Hierbei kann eine Kurzzeit-Intervall-Therapie erfolgen, d.h. der Einsatz von Ciclosporin Besserung schrittweise reduziert. Bei einer Langzeittherapie, Rezidivneigung indiziert sein kann, kann eine kontinuierliche Behandlung mit der individuell ermittelten niedrigsten wirksamen Dosis erfolgen. Aufgrund des Spektrums unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist es nicht sinnvoll, eine Langzeitbehandlung mit Ciclosporin bei Neurodermitis durchzuführen. Bei gutem Ansprechen wird eine Therapieunterbrechung nach 4-6 Monaten empfohlen.

Spätestens nach einer Dauer von zwei Jahren sollte ein Auslassversuch unternommen werden [341]. Die Reduktion in der Dosis mit dem Ziel der besseren Langzeitverträglichkeit ist mit einer unsicheren Wirksamkeit verbunden und wird nicht empfohlen. Ciclosporin in einer Mikroemulsion hat den Vorteil des schnelleren Wirkbeginns und der höheren initialen Effektivität, was bei Kurzzeitbehandlungen einen Vorteil darstellen kann.

Ciclosporin ist auch bei Kindern und Jugendlichen mit Neurodermitis wirksam. Da die Kurzzeitintervalltherapie, die mit geringeren kumulativen Dosen von Ciclosporin verbunden ist, bei vielen Patienten ausreicht, wird bei dieser (off label) Indikation ein individuelles Vorgehen vorgeschlagen. Eine intermittierende Ciclosporinbehandlung über die Dauer von einem Jahr ist effektiver als eine intermittierende UVA/UVB Behandlung mit zwei- bis dreimaliger Anwendung pro Woche. Bei einer Langzeit-Therapie kommt der regelmäßigen Untersuchung der Nierenfunktionsparameter eine besondere Bedeutung zu. In der Langzeittherapie ist mit einem Anstieg des Serumkreatinins um > 30 % bei bis zu 50 % der Patienten zu rechnen, der in der Regel dosisabhängig und nach Absetzen reversibel ist. Die Behandlung mit Ciclosporin kann abrupt ohne die Gefahr eines ReboundPhänomens beendet werden. Eine schrittweise Reduktion ("Ausschleichen") der Therapie kann aber unter Umständen das rasche Wiederauftreten eines Rezidivs verzögern. Die Ergebnisse von Haeck et al. weisen auf einen grundsätzlich gleich starken Effekt von Mycophenolsäure und Ciclosporin A hin. Mycophenolsäure wirkt langsamer und länger, ist jedoch zur Behandlung der Neurodermitis (und auch zur Behandlung anderer Dermatosen) nicht offiziell zugelassen. Orale Steroide sollten nicht in Langzeitbehandlungen der Neurodermitis eingesetzt werden [344]. Aufgrund des Zulassungsstatus gilt Ciclosporin A nach wie vor als Mittel der ersten Wahl bei der Indikation Systemtherapie der Neurodermitis.

## **Nichtmedikamentöse Therapieverfahren**

### Empfehlung 7 (Phototherapie)

- Die Phototherapie (UVA-1-Therapie, UVB-Schmalband-Therapie, UVB Breitband, BalneoPhototherapie) kann adjuvant in akuten Krankheitsphasen bei Neurodermitis bei Patienten  $\geq 18$  Jahren empfohlen werden. Bei Patienten >12 Jahren kann eine Phototherapie erwogen werden.
- Die Anwendung von langwelligem Licht (>380nm) wird zur Therapie der Neurodermitis mangels kontrollierter Studien nicht empfohlen.

Die Phototherapie stellt eine mögliche Interventionsbehandlung zur Therapie der Neurodermitis dar. Studien, die deren Wirksamkeit mit anderen Therapieansätzen an größeren Patientenkollektiven vergleichen, sind wünschenswert. Aufgrund der vorhandenen Evidenzen kann folgendes geschlossen werden: Eine Phototherapie mit UVB ist effektiver als Placebo und als eine Phototherapie mit UVA. Eine Phototherapie mit UVA-1 (Hochdosis) ist sowohl effektiver als eine kombinierte UVA/UVB Therapie als auch als eine Therapie mit topischen Glukokortikosteroiden im akuten Schub. Eine Phototherapie mit UVA1 in mittlerer Dosierung (maximale Einzeldosis 65 J/cm<sup>2</sup>) ist bei mittelschwerer Neurodermitis ähnlich effektiv wie die Hochdosis-UVA1-Therapie. Schmalband UVB 311nm und UVA-1 in mittlerer Dosierung sind zur Behandlung der moderat ausgeprägten Neurodermitis gleichwertig geeignet. Eine intermittierende Ciclosporinbehandlung über einen längeren Zeitraum scheint effektiver zu sein als eine kombinierte UVA/UVB Behandlung. Die Balneo-PUVA kann eine mögliche Therapieoption bei Neurodermitis darstellen. Kontrollierte Studien zur Wirksamkeit von langwelligem Licht (>380nm) bei Neurodermitis nicht vorhanden.

#### Referenzen - Antihistaminika

##### Sedierende H1 Antihistaminika:

89. Hoare C, LiWan PoA, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. Health 44 technology assessment (Winchester, England). 2000; 4:1-191.

##### Sedierende H1 Antihistaminika im Vergleich zu Plazebo:

303. Monroe EW. RELATIVE EFFICACY AND SAFETY OF LORATADINE, HYDROXYZINE, AND PLACEBO IN CHRONIC IDIOPATHIC URTICARIA AND A TOPIC-DERMATITIS. Clinical Therapeutics. 1992; 14:17-21. 304. Frosch PJ, Schwanitz HJ, Macher E. A DOUBLE-BLIND TRIAL OF H1-RECEPTOR AND H2-RECEPTOR ANTAGONISTS IN THE TREATMENT OF ATOPIC-DERMATITIS. Archives of Dermatological Research. 1984; 276:36-40. 305. Foulds IS, Mackie RM. A DOUBLE-BLIND TRIAL OF THE H2-RECEPTOR ANTAGONIST CIMETIDINE, AND THE H1-RECEPTOR ANTAGONIST PROMETHAZINE HYDROCHLORIDE IN THE TREATMENT OF ATOPIC-DERMATITIS. Clinical Allergy. 1981; 11:319-23. 306. Savin JA, Paterson WD, Adam K, Oswald I. EFFECTS OF TRIMEPRAZINE AND TRIMIPRAMINE 11 ON NOCTURNAL SCRATCHING IN PATIENTS WITH ATOPIC ECZEMA. Archives of Dermatology. 1979; 121:15:313-15. 307. Munday J, Bloomfield R, Goldman M, et al. Chlorpheniramine is no more effective than 14 placebo in relieving the symptoms of childhood atopic dermatitis with a nocturnal itching and 15 scratching component. Dermatology. 2002; 205:40-45.

##### Weniger bzw. nicht sedierende H1 Antihistaminika:

308. Doherty V, Sylvester DGH, Kennedy CTC, et al. TREATMENT OF ITCHING IN ATOPIC ECZEMA WITH ANTIHISTAMINES WITH A LOW SEDATIVE PROFILE. British Medical Journal. 1989; 298:96-96. 309. Langeland T, Fagertun HE, Larsen S. THERAPEUTIC EFFECT OF FLORATADINE ON PRURITUS IN 19 PATIENTS WITH ATOPIC-DERMATITIS - A MULTI-CROSSOVER-DESIGNED STUDY. Allergy. 1994; 49:22-26. 310. Larosa M, Ranno C, Musarral, et al. DOUBLE-BLIND STUDY OF CETIRIZINE IN ATOPIC ECZEMA 22 IN CHILDREN. Annals of Allergy. 1994; 73:117-22. 311. Henz BM, Metzner P, O'Keefe E, Zuberbier T. Differential effects of new-generation H-1-receptor antagonists in pruritic dermatoses. Allergy. 1998; 53: 180-83. 312. Wahlgren CF, Hagermark O, Bergstrom R. THE ANTI-PRURITIC EFFECT OF A SEDATIVE AND A NON-SEDATIVE ANTIHISTAMINE IN ATOPIC-DERMATITIS. Br J Dermatol. 1990; 122: 545-51. 313. Hannuksela M, Kalimo K, Lammintausta K, et al. DOSE-RANGING STUDY - CETIRIZINE IN THE TREATMENT OF ATOPIC-DERMATITIS IN ADULTS. Annals of Allergy. 1993; 70:127-33.

#### Referenzen - Orale Glukokortikosteroide

Keine Studien vorhanden

#### Referenzen - Ciclosporin versus Plazebo

89. Hoare C, LiWan PoA, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. Health 44 technology assessment (Winchester, England). 2000; 4:1-191. 341. Mrowietz U, Klein CE, Reich K, et al. Cyclosporin therapy in dermatology. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG. 2009; 7: 474-9.

#### Referenzen - Phototherapie:

382. Jekler J, Larko O. UVB phototherapy of atopic dermatitis. Br J Dermatol. 1988; 119:697-705. 383. Jekler J, Larko O. UVA SOLARIUM VERSUS UV B PHOTOTHERAPY OF ATOPIC-DERMATITIS - A PAIRED-COMPARISON STUDY. Br J Dermatol. 1991; 125: 569-72. 384. Jekler J. Phototherapy of atopic dermatitis with ultraviolet radiation. Acta dermato-venereologica Supplementum. 1992; 171:1-37. 385. Krutmann J, Czech W, Diepgen T, et al. HIGH-DOSE UVA THERAPY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ATOPIC-DERMATITIS. Journal of the American Academy of Dermatology. 1992; 26: 46225-30. 386. Krutmann J, Diepgen TL, Luger TA, et al. High-Dose UVA therapy for atopic dermatitis: Results of a multicenter trial. Journal of the American Academy of Dermatology. 1998; 38: 589-93.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 1 of 12, Januar 2020)  
am 03.01.2020**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Dermatitis, Atopic] explode all trees
2	(atopic AND dermati*):ti,ab,kw
3	(atopic AND eczema*):ti,ab,kw
4	(neurodermati* OR neurodermiti*):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Jan 2015 to present, in Cochrane Reviews

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 03.01.2020

#	Suchfrage
1	dermatitis, atopic[mh]
2	atopic[tiab] AND dermati*[tiab]
3	atopic[tiab] AND eczema*[tiab]
4	neurodermati*[tiab] OR neurodermiti*[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND

#	Suchfrage
	analys*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab])))
7	((#6) AND ("2015/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
8	(#7) NOT retracted publication[ptyp]

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 03.01.2020

#	Suchfrage
1	dermatitis, atopic[mh]
2	atopic[tiab] AND dermati*[tiab]
3	atopic[tiab] AND eczema*[tiab]
4	neurodermati*[tiab] OR neurodermiti*[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2015/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT retracted publication[ptyp]

## Referenzen

1. **Berth-Jones J, Exton LS, Ladoyanni E, Mohd Mustapa MF, Tebbs VM, Yesudian PD, et al.** British Association of Dermatologists guidelines for the safe and effective prescribing of oral ciclosporin in dermatology 2018. *Br J Dermatol* 2019;180(6):1312-1338.
2. **Broeders JA, Ahmed Ali U, Fischer G.** Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) comparing topical calcineurin inhibitors with topical corticosteroids for atopic dermatitis: A 15-year experience. *J Am Acad Dermatol* 2016;75(2):410-419.e413.
3. **Chin WK, Lee SWH.** A systematic review on the off-label use of montelukast in atopic dermatitis treatment. *Int J Clin Pharm* 2018;40(5):963-976.
4. **Cury Martins J, Martins C, Aoki V, Gois AFT, Ishii HA, da Silva EMK.** Topical tacrolimus for atopic dermatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2015(7):Cd009864. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009864.pub2>.
5. **Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG).** Leitlinie Neurodermitis (atopisches Ekzem; atopische Dermatitis) [online]. AWMF-Registernummer 013-027. 03.2015. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2015. [Zugriff: 03.01.2020]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/013-027I\\_S2k\\_Neurodermitis\\_2016-06-verlaengert.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-027I_S2k_Neurodermitis_2016-06-verlaengert.pdf).
6. **Ferguson L, Futamura M, Vakirlis E, Kojima R, Sasaki H, Roberts A, et al.** Leukotriene receptor antagonists for eczema. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018(10):Cd011224. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011224.pub2>.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Bekanntmachung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über eine Änderung der Richtlinien über die Verordnung von Arzneimitteln der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien) vom 4. September 2003: Therapiehinweis nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien; Pimecrolimus zur topischen Behandlung [online]. Berlin (GER): G-BA; 2003. [Zugriff: 03.01.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-25/2003-09-04-AMR\\_4b.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-25/2003-09-04-AMR_4b.pdf).
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Bekanntmachung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über eine Änderung der Richtlinien über die Verordnung von Arzneimitteln der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien) vom 4. September 2003: Therapiehinweis nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien; Tacrolimus zur topischen Behandlung [online]. Berlin (GER): G-BA; 2003. [Zugriff: 03.01.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/39-261-26/2003-09-04-AMR-4a.pdf>.
9. **Matterne U, Böhmer MM, Weisshaar E, Jupiter A, Carter B, Apfelbacher CJ.** Oral H1 antihistamines as 'add-on' therapy to topical treatment for eczema. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2019(1):Cd012167. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012167.pub2>.
10. **Nankervis H, Thomas KS, Delamere FM, Barbarot S, Smith S, Rogers NK, et al.** What is the evidence base for atopic eczema treatments? A summary of published randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2017;176(4):910-927.

11. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** 2019 exceptional surveillance of atopic eczema in under 12s: diagnosis and management (NICE guideline CG57) [online]. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 13.01.2019]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg57/resources/2019-exceptional-surveillance-of-atopic-eczema-in-under-12s-diagnosis-and-management-nice-guideline-cg57-pdf-8639785095109>.
12. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management [online]. 02.2019. London (GBR): NICE; 2007. [Zugriff: 20.01.2020]. (NICE guideline; Band CG57). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg57>.
13. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Surveillance report 2016 - Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management (2007) NICE guideline CG57 [online]. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 13.01.2020]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg57/resources/surveillance-report-2016-atopic-eczema-in-under-12s-diagnosis-and-management-2007-nice-guideline-cg57-pdf-3309085339333>.