



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

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Dupilumab

Vom 20. Februar 2020

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekosten	16
4.	Verfahrensablauf	16
5.	Beschluss	18
6.	Anhang.....	26
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	26
B.	Bewertungsverfahren	33
1.	Bewertungsgrundlagen.....	33
2.	Bewertungsentscheidung	33
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	33
2.2	Nutzenbewertung	33
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	33
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	33
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33
2.2.4	Therapiekosten.....	33
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	34
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	35
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	39
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	40
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	40
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	42
5.1	Stellungnahme Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	42
5.2	Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG	85

5.3	Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	97
5.4	Stellungnahme Galderma Laboratorium GmbH.....	102
5.5	Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH.....	110
5.6	Stellungnahme Novartis Pharma GmbH.....	116
5.7	Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie	119
5.8	Stellungnahme Almirall Hermal GmbH	125
5.9	Stellungnahme GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	142
5.10	Stellungnahme Gesellschaft Pädiatrische Pneumologie GPP e.V.	148
5.11	Stellungnahme Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH 153	
5.12	Stellungnahme Prof. Augustin, Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Prof. Werfel, Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)	162
5.13	Stellungnahme Berufsverband der Deutschen Dermatologen	177
5.14	Stellungnahme Prof. Kleine-Tebbe / Allergie- u. Asthma-Zentrum Westend.....	184
D.	Anlagen	189
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	189
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	201

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

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

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Dezember 2019 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Dupilumab nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dupilumab(Dupixent®) gemäß Fachinformation

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

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

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

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

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

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

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

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

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 4, Pimecrolimus (moderates atopisches Ekzem), Tacrolimus (moderates bis schweres atopisches Ekzem), systemische Glukokortikoide (schweres Ekzem), Ciclosporin (schwere atopische Dermatitis), sowie Antihistaminika.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen für die Behandlung UV-Therapien (UVA/NB-UVB) in Frage, jedoch nicht die UVA1, da sie keine erstattungsfähige Therapie darstellt.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

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

Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Dupilumab vom 17. Mai 2018.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

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

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

Für ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime stehen die topischen Glukokortikoide der Klassen 2 bis 4 und der Calcineurinhemmer Tacrolimus als topische Therapieoptionen zur Verfügung. Die topischen Therapieoptionen werden sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt und empfohlen.

Als systemische Therapieoption im Rahmen eines optimierten Therapieregimes stehen die systemischen Glukokortikoide zur Verfügung. Eine solche Anwendung erfolgt in der Regel als kurzfristige Schubtherapie. Insbesondere auf Grund der starken Nebenwirkungen wird der längerfristige Einsatz von systemischen Glukokortikoiden bei Jugendlichen nicht empfohlen, so dass diese nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt werden.

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

Gemäß Zulassung stellt Ciclosporin ausschließlich eine Therapieoption für Jugendliche ab 16 Jahren zur Behandlung von schweren Formen einer länger bestehenden atopischen Dermatitis, die mit einer konventionellen Therapie nicht

ausreichend behandelbar sind, dar. Nebenwirkungen und Kontraindikationen sind zu beachten.

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

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

Zusammenfassend wird für die Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei jugendlichen Patienten ab 12 Jahren als zweckmäßige Vergleichstherapie ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung von topischen Glukokortikoiden der Klassen 2 bis 4, Tacrolimus (topisch) und Ciclosporin bestimmt.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dupilumab wie folgt bewertet:

Zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei jugendlichen Patienten von 12 bis < 18 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

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

Neben einer Hintergrundtherapie, bestehend aus Emollientien, erhielten Patienten im Vergleichsarm der Studie erst nach einer nicht-tolerierbaren Symptomatik eine medikamentöse Rescue-Therapie, während Patienten im Interventionsarm mit der Verabreichung von Dupilumab dauerhaft eine spezifische medikamentöse Therapie

erhielten. Entsprechend des Stufenschemas zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis ist grundsätzlich eine spezifische medikamentöse Therapie angezeigt, sodass davon ausgegangen wird, dass die Patienten im Vergleichsarm untertherapiert waren. Die Studie AD-1526 kann daher aus Sicht des G-BA nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Dennoch zeigen sich im Dupilumab-Arm zu Woche 16 konsistente und große Effekte bezüglich der Morbidität und Lebensqualität.

Studie CHRONOS:

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

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

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

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

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

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

Morbidität

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

Juckreiz (Peak Pruritus NRS)

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

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

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

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

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

Ein EASI 75 – bzw. ein EASI 90 – Response wird als patientenrelevant gewertet. Es zeigen sich im Altersstratum der ≥ 18 - bis < 40 -jährigen für beide Response-Schwellenwerte (EASI 75 und EASI 90) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab.

Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD)

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

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

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

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

SCORAD 75 und SCORAD 90

Ein SCORAD 75 – bzw. ein SCORAD 90 - Response wird als patientenrelevant gewertet. Es zeigt sich das Altersstratum der ≥ 18 - bis < 40 -jährigen für den Response-Schwellenwert SCORAD 75 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab. Der Response-Schwellenwert SCORAD 90 zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Schlafstörungen (SCORAD-VAS)

Schlafstörungen werden patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst, auf welcher der Patient seine Schlafstörungen zum Zeitpunkt der Messung einschätzt. Für die mittlere Veränderung für den patientenrelevanten Endpunkt Schlafstörungen, zeigt sich ein statistisch signifikanter, positiver Effekt zugunsten von Dupilumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS. Dabei handelt es sich um einen klinisch relevanten Effekt.

Patientenberichtete Symptomatik (POEM)

Der POEM ist ein Instrument zur Erfassung der Symptomatik bei Patienten mit atopischer Dermatitis. In dem Fragebogen wird die Häufigkeit des Auftretens 7 verschiedener Symptome (Juckreiz, Schlafstörungen, Blutungen der Haut, nässende Haut, rissige Haut, schuppige Haut, trockene/raue Haut) innerhalb der vorangegangenen Woche erfasst. Die Häufigkeit wird erfasst und der Gesamtscore gebildet (Werte zwischen 0 und 28). Ein hoher Wert entspricht hierbei einer schweren Symptomatik. Für die Nutzenbewertung wird die mittlere Veränderung des POEM zu Woche 52 im Vergleich zum Studienbeginn herangezogen. Für die mittlere Veränderung für die patientenberichtete Symptomatik zeigt sich für das Altersstratum der ≥ 18 - bis < 40 -jährigen ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter, positiver Effekt zugunsten von Dupilumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS.

Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D)

Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Auf dieser schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) ein. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) zeigt sich für die mittlere Veränderung zu Woche 52 gegenüber Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

Dermatology Life Quality Index (DLQI)-Response

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

Spezifische UEs

Augenerkrankungen (SOC) und jegliche Konjunktivitis und Blepharitis

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

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

Anmerkungen zu den Ergebnissen der Studie AD-1526

Darüber hinaus werden die Ergebnisse der CHRONOS-Studie deutlich durch die Ergebnisse der Studie AD-1526 mit jugendlichen Patienten gestützt. In dieser Studie wird die korrekte und somit vom Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation untersucht, jedoch können die Ergebnisse nicht gegenüber dem Vergleichsarm betrachtet werden, da in diesem nach Auffassung des G-BA eine Untertherapie stattfand. Die Ergebnisse im Verumarm zeigen jedoch große Effekte wie beispielsweise die Verbesserung des Juckreizes und des EASI 75

bei 45% der Patienten. Bei den weiteren Morbiditätsendpunkten wie SCORAD 75, POEM und dem SCORAD VAS Schlafstörungen zeigen sich ebenfalls konsistent positive Effekte. Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit DLQI erreichen 24,4% der Patienten den Wert 0 oder 1.

Die europäische Zulassungsbehörde stützt ihre Zulassungserweiterung für Jugendliche ab 12 Jahren hauptsächlich auf die Studie AD-1526. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35 a ist es aus Sicht des G-BA jedoch notwendig einen Evidenztransfer der Ergebnisse der Erwachsenen (18 - ≤ 40 Jahre) auf die Jugendlichen durchzuführen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie in der an jugendlichen Patienten durchgeführten Studie AD-1526 mangelhaft umgesetzt war. Die Ergebnisse des Evidenztransfers werden dennoch durch die konsistenten und großen Effekte im Dupilumab-Arm der Studie AD-1526 gestützt.

Gesamtbewertung

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

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

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

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

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

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

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Bei Patienten, die nach 16 Behandlungswochen kein Ansprechen aufweisen, ist eine Beendigung der Behandlung in Betracht zu ziehen. Einige Patienten mit einem anfänglichen

partiellen Ansprechen können von einer über 16 Wochen hinaus fortgeführten Behandlung profitieren.

2.4 Therapiekosten

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

Behandlungsdauer:

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

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

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

Verbrauch:

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

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

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

Kosten:

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

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

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

Kosten der Arzneimittel:

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

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

⁴ Festbetrag

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

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

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

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. August 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Dupilumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. November 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Dezember 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Dezember 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Januar 2020 statt.

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

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Februar 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

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

Berlin, den 20. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

Vom 20. Februar 2020

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

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

Dupilumab

Beschluss vom: 20. Februar 2020
In Kraft getreten am: 20. Februar 2020
BAnz AT 02.04.2020 B6

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

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

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

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

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

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

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

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

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

Ergänzend dargestellte Studienergebnisse der Studie AD-1526:

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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

ca. 5300 bis 10600 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

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

Berlin, den 20. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

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

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

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

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – 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)**

Vom 20. Februar 2020

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

I.

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

Dupilumab

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

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.



Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:
Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dupilumab + TCS		Placebo + TCS		Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
CHRONOS (Woche 52) – Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre					
Morbidität					
Symptomatik					
Juckreiz – Peak Pruritus NRS Verbesserung um ≥ 4 Punkte	50	31 (62,0)	182	59 (32,4)	1,90 [1,41; 2,56]; < 0,001
Response (EASI 75)	52	35 (67,3)	189	89 (47,1)	1,39 [1,09; 1,76]; 0,008
Response (EASI 90)	52	26 (50,0)	189	54 (28,6)	1,63 [1,15; 2,29]; 0,006
Response (SCORAD 75)	52	19 (36,5)	188	33 (17,6)	1,89 [1,19; 3,00]; 0,007
Response (SCORAD 90)	52	7 (13,5)	188	14 (7,4)	1,66 [0,71; 3,87]; 0,242
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
DLQI (0 oder 1)	52	23 (44,2)	189	30 (15,9)	2,67 [1,71; 4,17]; < 0,001
Nebenwirkungen					
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	55	17 (30,9)	189	22 (11,6)	2,66 [1,52; 4,64] ^b ; 0,001 ^c
ergänzend: Konjunktivitis oder Blepharitis ^d (PT, UEs)	55	9 (16,4)	189	14 (7,4)	2,21 [1,01; 4,84] ^b ; 0,047 ^c

a: sofern nicht anders angegeben; RR, KI und p-Wert aus logistischer Regression adjustiert für Schweregrad der atopischen Dermatitis (IGA) zu Studienbeginn und Region

b: RR Normalapproximation; KI asymptotisch

c: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)

d: PTs zu Konjunktivitis oder Blepharitis, die im Studienverlauf aufgetreten sind

DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; IGA: Investigator's Global Assessment; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SOC: Systemorganklasse; TCS: topische Glukokortikoide; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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



Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dupilumab + TCS			Placebo + TCS			Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW (SE) ^b	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
CHRONOS (Woche 52) – Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre							
Morbidität							
Symptomatik							
patientenberichtete Symptomatik (POEM) ^{c, d}	52	20,54 (5,15)	-12,57 (0,93)	189	20,44 (6,00)	-7,09 (0,51)	-5,47 [-7,54; -3,41]; < 0,001 Hedges' g ^e : -0,85 [-1,17; -0,53]
Schlafstörungen – SCORAD VAS ^{c, d}	52	5,38 (3,31)	-4,09 (0,26)	189	4,94 (3,22)	-2,92 (0,14)	-1,17 [-1,73; -0,61]; < 0,001 Hedges' g ^e : -0,66 [-0,98; -0,34]
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS ^{c, f}	52	58,28 (22,14)	19,91 (2,27)	189	55,23 (22,87)	15,33 (1,22)	4,58 [-0,38; 9,53]; 0,070

- a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang (gegebenenfalls bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientinnen- und Patientenzahlen basieren.
- b: Berechnet mit ANCOVA-Modell; Behandlung, Wert zu Studienbeginn, Region und Schweregrad der atopischen Dermatitis (IGA) als Faktoren.
- c: Ersetzung fehlender Werte mittels MI.
- d: Ein hoher Wert bedeutet eine schwere Symptomatik, ein negativer Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Dupilumab.
- e: Berechnung des IQWiG aus Mittelwertdifferenz und KI.
- f: Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand, ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Dupilumab.

ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; IGA: Investigator's Global Assessment; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MI: multiple Imputation; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TCS: topische Glukokortikoide; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Ergänzend dargestellte Studienergebnisse der Studie AD-1526:

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dupilumab		Placebo		Dupilumab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
AD-1526 (Woche 16)					
Morbidität					
Symptomatik					
Juckreiz – Peak Pruritus NRS Verbesserung um ≥ 4 Punkte	82	37 (45,1)	84	14 (16,7)	2,76 [1,62; 4,70]; < 0,001
Response (EASI 75)	82	37 (45,1)	85	13 (15,3)	2,89 [1,66; 5,01]; < 0,001



Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dupilumab		Placebo		Dupilumab vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Response (EASI 90)	82	19 (23,2)	85	3 (3,5)	6,44 [1,99; 20,84]; 0,002
Response (SCORAD 75)	82	13 (15,9)	85	4 (4,7)	3,41 [1,16; 9,99]; 0,026
Response (SCORAD 90)	82	2 (2,4)	85	1 (1,2)	2,07 [0,19; 22,43]; 0,548
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
CDLQI (0 oder 1) ^b	82	20 (24,4)	84	6 (7,1)	3,39 [1,44; 8,01]; 0,005
Nebenwirkungen					
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	82	6 (7,3)	85	7 (8,2)	0,89 [0,31; 2,53]; 0,859 ^c
Konjunktivitis oder Blepharitis ^d (PT, UEs) (ergänzend dargestellt)	82	8 (9,8)	85	5 (5,9)	1,66 [0,56; 4,89] ^e ; 0,529 ^f

- a: Sofern nicht anders angegeben; RR, KI und p-Wert aus logistischer Regression adjustiert für Schweregrad der atopischen Dermatitis (IGA) und Gewicht jeweils zu Studienbeginn.
- b: In der Studie AD-1526 wurde statt des DLQI der CDLQI verwendet. Dieser unterscheidet sich insbesondere darin, dass die Frage zur Sexualität des DLQI durch eine Frage zu Schlaf ersetzt wurde. Im vorliegenden Fall ist dies von untergeordneter Relevanz, da nur Patientinnen und Patienten mit einem CDLQI bzw. DLQI mit 0 oder 1 dargestellt werden.
- c: Berechnung des IQWiG von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert.
- d: PTs zu Konjunktivitis oder Blepharitis, die im Studienverlauf aufgetreten sind.
- e: RR Normalapproximation; KI asymptotisch.
- f: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test.

CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; KI: Konfidenzintervall; IGA: Investigator's Global Assessment; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dupilumab			Placebo			Dupilumab vs. Placebo MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 16 MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 16 MW (SE) ^b	
AD-1526 (Woche 16)							
Morbidität							
Symptomatik							
patientenberichtete Symptomatik (POEM) ^{c, d}	82	21,0 (5,0)	-10,1 (0,77)	85	21,1 (5,9)	-4,9 (0,75)	-5,28 [-7,39; -3,17]; < 0,001 Hedges' g ^e : -0,76 [-1,07; -0,44]



Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dupilumab			Placebo			Dupilumab vs. Placebo MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 16 MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 16 MW (SE) ^b	
Schlafstörungen – SCORAD VAS ^{c, d}	82	5,4 (3,4)	-3,6 (0,30)	85	5,6 (3,1)	-2,04 (0,30)	-1,52 [-2,35; -0,70]; < 0,001 Hedges' g ^e : -0,56 [-0,87; -0,25]
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS ^f					- ^g		

- a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang (gegebenenfalls bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientinnen- und Patientenzahlen basieren.
- b: Berechnet mit ANCOVA-Modell; Behandlung, Wert zu Studienbeginn, Gewicht und Schweregrad der atopischen Dermatitis (IGA) als Faktoren.
- c: Ersetzung fehlender Werte mittels MI.
- d: Ein hoher Wert bedeutet eine schwere Symptomatik, ein negativer Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Dupilumab.
- e: Berechnung des IQWiG aus Mittelwertdifferenz und KI.
- f: Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand, ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Dupilumab.
- g: Endpunkt nicht erhoben.

ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; IGA: Investigator's Global Assessment; MD: Mittelwertdifferenz; MI: Multiple Imputation; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteile für die Symptome Juckreiz und Schlafstörungen, die patientenberichtete Symptomatik und die Verbesserung des EASI Scores um 75 % und 90 % sowie die Verbesserung des SCORAD Scores um 75 %.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil beim Erreichen eines DLQI von 0 oder 1.
Nebenwirkungen	↓	Nachteile bei Augenerkrankungen.

Erläuterungen:

- ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential
- ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential
- ↔: kein relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine Daten vor
- n. b.: nicht bewertbar

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

ca. 5 300 bis 10 600 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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



4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
--------------------------	------------------------------

Zu bewertendes Arzneimittel:

Dupilumab	19 058,35 €
-----------	-------------

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Topische Therapien

Hydrocortisonbutyrat ²	patientenindividuell unterschiedlich
-----------------------------------	--------------------------------------

Methylprednisolon ³	patientenindividuell unterschiedlich
--------------------------------	--------------------------------------

Clobetasol ⁴	patientenindividuell unterschiedlich
-------------------------	--------------------------------------

Tacrolimus	patientenindividuell unterschiedlich
------------	--------------------------------------

Systemische Therapien

Ciclosporin	patientenindividuell unterschiedlich
-------------	--------------------------------------

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

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

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

Berlin, den 20. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

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

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

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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. August 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Dupilumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Dezember 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 30. Januar 2020 übermittelt.

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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der 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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, Jugendliche ab 12 Jahren)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, Jugendliche ab 12 Jahren)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.12.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.12.2019
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-483)

Modul 1

(PDF 452,74 kB)

Modul 2

(PDF 427,00 kB)

Modul 3

(PDF 1,56 MB)

Modul 4

(PDF 4,93 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 7,87 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Dupilumab (Dupixent®)

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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, Jugendliche at Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Stand der Information: Januar 2019

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.12.2019 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 583.39 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.12.2019
 - Mündliche Anhörung: 06.01.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 23.12.2019 **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

(Word 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 Unternehmern, 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 **23.12.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Dupilumab - 2019-09-01-D-483*). 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 06.01.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 23.12.2019 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

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

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/488/>

02.12.2019 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, Jugendliche at
Verfahren vom 01.09.2019 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)
Verfahren vom 01.12.2019 (Verfahren nach § 35a SGB V begonnen)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 07.01.2020 um 15:25 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	20.12.2019
AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG	16.12.2019
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.12.2019
Galderma Laboratorium GmbH	18.12.2019
Lilly Deutschland GmbH	18.12.2019
Novartis Pharma GmbH	19.12.2019
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie	19.12.2019
Almirall Hermal GmbH	20.12.2019
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	22.12.2019
Gesellschaft Pädiatrische Pneumologie GPP e.V.	22.12.2019
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	23.12.2019
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.12.2019
Prof. Augustin, Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Prof. Werfel, Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)	23.12.2019
Prof. Kleine-Tebbe Allergie- u. Asthma-Zentrum Westend	24.12.2019 (verfristet)

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Buban, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Garbe, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
Rietzschel, Fr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Zietze, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG						
Sellenthin, Fr	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Claes, Fr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Dr. Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Galderma Laboratorium GmbH						
Löllgen-Waldheim, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

Lilly Deutschland GmbH						
Maurer, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fotiou, Hr. Dr. rer. med.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Novartis Pharma GmbH						
Streich, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Regus-Leidig, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie						
Wolff, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Wilken, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Almirall Hermal GmbH						
Sandner, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Sickold, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Bednorz, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Wacker, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Bahr, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) - Prof. Augustin und Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) - Prof. Werfel						
Werfel, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Prof. Kleine-Tebbe Allergie- u. Asthma-Zentrum Westend						
Kleine-Tebbe, Hr. Prof. Dr. med.	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	20. Dezember 2019
Stellungnahme zu	Dupilumab (Dupixent®) Anwendungsgebiet: Atopische Dermatitis bei Jugendlichen Vorgangsnummer: 2019-09-01-D-483
Stellungnahme von	<i>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund und Inhalte der Stellungnahme</p> <p>Am 29.08.2019 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 mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.</p> <p>Das Verfahren startete am 01.09.2019. Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 02.12.2019 veröffentlicht [1].</p> <p>Die vorliegende Stellungnahme von Sanofi befasst sich im allgemeinen Teil mit der vorliegenden Evidenz und der Ableitung des Zusatznutzens bei Jugendlichen.</p> <p>Im zweiten Teil der vorliegenden Stellungnahme befinden sich Anmerkungen zu spezifischen Aspekten der IQWiG-Bewertung hinsichtlich des Studiendesigns bei Jugendlichen und Erwachsenen, der GKV-Zielpopulation sowie der Jahrestherapiekosten.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Die atopische Dermatitis (AD) ist eine chronische, nicht ansteckende, entzündliche Hauterkrankung [2]. Meist verläuft sie schubweise mit unterschiedlicher Dauer und Schwere der Schübe, manchmal auch kontinuierlich.</p> <p>Der hohe Leidensdruck bei Patienten mit atopischer Dermatitis ist vor allem durch den chronischen beziehungsweise chronisch-rezidivierenden Juckreiz geprägt; auch durch Stigmatisierung z. B. aufgrund der sichtbaren Hautläsionen und des häufigen Kratzens. Zusätzlich können verschiedene Einschränkungen im Sozialleben in erheblichem Maße zum Leidensdruck beitragen.</p> <p>Generell ist die atopische Dermatitis geprägt von einer Typ-2-Immunreaktion. 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.</p> <p>Dupilumab, als rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG4-Antikörper, blockiert die Signalwege von IL-4 und IL-13.</p> <p>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].</p> <p>Mit der Zulassungserweiterung von Dupilumab steht Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis nun erstmalig eine längerfristige systemische Therapieoption zur Verfügung.</p>	

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 bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens von Dupilumab mit einem beträchtlichen Ausmaß.</p>	
<p>Vorliegende Evidenz und Ableitung des Zusatznutzens</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Aus Sicht des IQWiG ist die Studie AD-1526 aufgrund der Behandlungsdauer von 16 Wochen und der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab bei Jugendlichen mit atopischer Dermatitis zu treffen. Allerdings ist aus Sicht des IQWiG die vorgelegte Datenkonstellation geeignet, um eine Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen auf Jugendliche vorzunehmen.</p> <p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>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 [4, 5]. 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 [4].</p> <p>Das Studienprogramm für Kinder und Jugendliche, als besonders schutzbedürftige Bevölkerungsgruppe, unterliegt jedoch speziellen gesetzlichen Bestimmungen und Rahmenbedingungen für die klinische Prüfung. Gemäß der Verordnung über Kinderarzneimittel (EG) Nr.1901/2006 wurde in Zusammenarbeit mit dem PDCO im Pädiatrischen Prüfplan (PIP) eine 16-wöchige RCT (AD-1526) in</p>	<p>Die Studie AD-1526 kann aus Sicht des G-BA nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Dennoch zeigen sich im Dupilumab-Arm zu Woche 16 konsistente und große Effekte bezüglich der Morbidität und Lebensqualität.</p> <p>Eine Übertragbarkeit der Daten von Erwachsenen auf Jugendliche ist, wie auch das IQWiG in seiner Nutzenbewertung ausführt, im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis möglich, da Pathogenese und Krankheitsbild bei Jugendlichen und Erwachsenen hinreichend ähnlich sind, in der Studie CHRONOS keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter beobachtet wurde und sich in der Studie AD-1526 konsistente und große Effekte über die verschiedenen in beiden Studien erhobenen Endpunkte hinweg zeigten.</p> <p>Auf Basis dieser Argumente ist es aus Sicht des G-BA in der vorliegenden Bewertung gerechtfertigt, die Ergebnisse des Altersstratums der ≥ 18- bis < 40-jährigen der CHRONOS Studie für jugendliche Patienten heranzuziehen.</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>Verbindung mit einer einarmigen Verlängerungsstudie (AD-1434) für die klinische Prüfung bei Jugendlichen festgelegt und als ausreichend und adäquat erachtet [6]. Die Eignung des Studienprogramms für die Jugendlichen wird ebenfalls im EPAR bestätigt [3].</p> <p>Im Einklang mit der Verordnung über Kinderarzneimittel (EG) Nr. 1901/2006 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“ [7]. Eine vergleichbare Aussage findet sich auch in dem Informationsblatt „Klinische Prüfungen: Sichere Arzneimittel für Kinder und Jugendliche“ vom BMG, BfArM und PEI [8]. Im Fall von Dupilumab liegt ein umfangreiches Studienprogramm aus RCTs bei Erwachsenen vor.</p> <p>Aus den genannten Gründen sieht Sanofi die 16-wöchige RCT AD-1526 in Verbindung mit einer einarmigen Verlängerungsstudie von mehr als 24 Wochen als relevante Evidenz bei jugendlichen Patienten mit AD an. Um die für chronische Erkrankungen geltende formale Mindestanforderung einer Ergebnisdarstellung über 24 Wochen zu erfüllen, wurden zusätzlich auch die Langzeitdaten der Erwachsenen (CHRONOS) – auf deren Grundlage vom G-BA ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet wurde – für die frühe Nutzenbewertung bei Jugendlichen herangezogen. Mit Hilfe der Langzeitdaten der Erwachsenen wurden die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Jugendlichen zu Woche 16 auf Woche 24 fortgeschrieben.</p> <p>Aus Sicht des IQWiG ist die im Dossier dargestellte Fortschreibung der Daten nicht sachgerecht. Jedoch kann bei der vorliegenden Datenkonstellation eine Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen aus der Studie CHRONOS auf die jugendliche Zielpopulation erfolgen, da folgende Charakteristika des Anwendungsgebiets und der</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vorliegenden Studien die Übertragbarkeit stützen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Pathogenese und Krankheitsbild sind im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen und Erwachsenen hinreichend ähnlich.• In der Studie CHRONOS wird keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter beobachtet.• Innerhalb der Studie AD-1526 zeigen sich zu Woche 16 über die verschiedenen Endpunkte hinweg konsistente und große Effekte. <p>Um sich der Zielpopulation der Jugendlichen anzunähern, hat das IQWiG für die Bewertung der Studie CHRONOS das Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre berücksichtigt.</p> <p>Die Herangehensweise des IQWiG stellt für Sanofi eine angemessene und nachvollziehbare methodische Alternative zur im Dossier dargestellten Fortschreibung der Daten dar.</p> <p>Aus Sicht des IQWiG führen die Einschränkungen hinsichtlich der Umsetzung der zVT bei Erwachsenen in der Dossierbewertung A17-63 zu einer Einstufung des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar. Diese Einstufung wendet das IQWiG auch für das in dieser Nutzenbewertung herangezogene Altersstratum (≥ 18 bis < 40 Jahre) an.</p> <p>Laut IQWiG kann in Abhängigkeit von der Datenlage die Übertragung von Evidenz zwischen verschiedenen Patientengruppen zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit führen. In der vorliegenden Datenkonstellation sieht das IQWiG jedoch hiervon ab, da in der Studie AD-1526 durchgängig große Effekte vorliegen.</p> <p>Der G-BA hat Dupilumab im Anwendungsgebiet AD bei Erwachsenen schlussendlich auf Grundlage der CHRONOS-Daten einen Hinweis auf</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einen beträchtlichen Zusatznutzen attestiert [9]. In Analogie dazu sieht Sanofi auf Basis der Übertragung des Altersstratums ≥ 18 bis < 40 Jahre für die Zielpopulation der Jugendlichen 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-1526) und der Verlängerungsstudie (AD-1434) als ausreichend, um einen beträchtlichen Zusatznutzen für Dupilumab bei Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer AD 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"> • Übertragung des Altersstratums ≥ 18 bis < 40 Jahre aus der Studie CHRONOS auf Jugendliche (Zusatzauswertungen) • Proaktiver Therapieansatz • Eingeschlossene Endpunkte • Endpunktkategorie • Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation • Jahrestherapiekosten der zVT <p><i>Sofern nicht anderweitig angegeben, beziehen sich Seitenzahlen im Folgenden auf den Nutzenbewertungsbericht des IQWiG vom 02.12.2019 [1].</i></p>	
S. 14 - 16	<p>Übertragung des Altersstratums ≥ 18 bis < 40 Jahre aus der Studie CHRONOS auf Jugendliche (Zusatzauswertungen)</p> <p><u>Anmerkung:</u> Aus Sicht des IQWiG ist die im Dossier dargestellte Fortschreibung</p>	<p>In der Studie AD-1526 wird die korrekte und somit vom Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation untersucht, jedoch können die Ergebnisse nicht gegenüber dem Vergleichsarm betrachtet werden, da in diesem nach Auffassung des G-BA eine Untertherapie stattfand.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Daten nicht sachgerecht. Es sei weiterhin unklar, aus welchem Grund Sanofi die Fortschreibung der Daten auf Woche 24 vornimmt, obwohl in der Studie CHRONOS Daten zu Woche 52 und somit zu einem deutlich längeren Behandlungsverlauf vorliegen. Das IQWiG erkennt jedoch an, dass bei der vorliegenden Datenkonstellation eine Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen aus der Studie CHRONOS auf die jugendliche Zielpopulation erfolgen kann. Um sich der Zielpopulation der Jugendlichen anzunähern, hat das IQWiG für die Bewertung das Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre aus der Studie CHRONOS zu Woche 24 berücksichtigt. Das IQWiG merkt an, dass Daten zu Woche 52 für das relevante Altersstratum nicht vorliegen.</p> <p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>Die vom G-BA geforderte Mindeststudiendauer bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen beträgt 24 Wochen [4, 5]. Demzufolge wurde die Fortschreibung der AD-1526 mit Hilfe der CHRONOS-Daten zu Woche 24 durchgeführt. Im Vergleich dazu würde eine Fortschreibung auf Woche 52 die mögliche Verzerrung der Ergebnisse unnötig erhöhen.</p> <p>Die Studienergebnisse der 18- bis 40-Jährigen aus der Studie CHRONOS konnten den Subgruppenanalysen der Endpunkte entnommen werden. Subgruppenanalysen zur Vortherapie, Therapieabbrüchen oder Rücklaufquoten sind nicht üblich und</p>	<p>Die Studie AD-1526 kann daher aus Sicht des G-BA nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Dennoch zeigen sich im Dupilumab-Arm zu Woche 16 konsistente und große Effekte bezüglich der Morbidität und Lebensqualität.</p> <p>Eine Übertragbarkeit der Daten von Erwachsenen auf Jugendliche ist, wie auch das IQWiG in seiner Nutzenbewertung ausführt, im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis möglich, da Pathogenese und Krankheitsbild bei Jugendlichen und Erwachsenen hinreichend ähnlich sind, in der Studie CHRONOS keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter beobachtet wurde und sich in der Studie AD-1526 konsistente und große Effekte über die verschiedenen in beiden Studien erhobenen Endpunkte hinweg zeigten.</p> <p>Auf Basis dieser Argumente ist es aus Sicht des G-BA in der vorliegenden Bewertung gerechtfertigt, die Ergebnisse des Altersstratums der ≥ 18- bis < 40-jährigen der CHRONOS Studie für jugendliche Patienten heranzuziehen.</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

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>wurden daher im Dossier nicht dargestellt. Aufgrund der fehlenden Informationen zur Vortherapie, Therapieabbrüchen und Rücklaufquoten der 18- bis 40-Jährigen stuft das IQWiG das Verzerrungspotenzial als hoch ein.</p> <p>Um ein vollständiges Bild der für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studienpopulation der 18- bis 40-Jährigen zu erhalten, werden im Anhang der Stellungnahme die Informationen zur Vortherapie, Therapieabbrüchen und Rücklaufquoten, sowie die Endpunktauswertungen zu Woche 52 dargestellt.</p> <p>Ebenso werden die Daten zum bisher nicht dargestellten Gesundheitszustand, erhoben über die EQ-5D VAS, und zu Augenerkrankungen (SOC) der 18- bis 40-Jährigen gezeigt, da vom IQWiG angemerkt wurde, dass diese nicht vorlägen.</p> <p>Für das Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre zeigen sich auch zu Woche 52 statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede zugunsten von Dupilumab. Die Auswertungen der 18- bis 40-Jährigen zu Woche 24 und Woche 52 sind damit konsistent und zeigen keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studien- oder Endpunktebene.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Aus Sicht von Sanofi ist das Verzerrungspotenzial der Studie CHRONOS für das Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre mit Vorliegen aller relevanter Informationen als niedrig einzustufen. Zur</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)
	Datenübertragung können die statistisch signifikanten und klinisch relevanten Ergebnisse der 18- bis 40-Jährigen zu Woche 24 und Woche 52 herangezogen werden.	
S. 14 und 16	<p>Proaktiver Therapieansatz</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>In seiner Nutzenbewertung zu Dupilumab führt das IQWiG an, dass nach seiner Einschätzung für einen Teil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studien AD-1526 und CHRONOS die Option eines proaktiven Therapieansatzes nicht zur Verfügung stand. Nach Ansicht des IQWiG stellt dies eine Einschränkung in der Umsetzung der zVT dar, welche eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Dupilumab auf Basis der vorliegenden Daten aus der Studie CHRONOS nicht zulässt (das IQWiG verweist bei diesem Punkt auf die Dossierbewertung A17-63).</p> <p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>Sanofi sieht die zVT („patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit von der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie“) in den Studien AD-1526 und CHRONOS als hinreichend umgesetzt an.</p> <p>Eine zulassungskonforme Anwendung der topischen Glukokortikosteroide (TCS) sieht vor, dass die Behandlung</p>	<p>In der Studie AD-1526 wird die korrekte und somit vom Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation untersucht, jedoch können die Ergebnisse nicht gegenüber dem Vergleichsarm betrachtet werden, da in diesem nach Auffassung des G-BA eine Untertherapie stattfand.</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</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>schrittweise abgesetzt werden soll, sobald die Erkrankung unter Kontrolle ist [10, 11]. Das Weiterführen einer TCS-Therapie nach Abklingen von Läsionen, und somit ein wie vom IQWiG in der Dossierbewertung A17-63 [12] 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 [10, 11]. 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 Schubprävention sein, kann aber nach Ansicht von Sanofi bis zum Vorliegen entsprechender Zulassungen nicht Bestandteil einer zVT im Zuge der Nutzenbewertung sein.</p> <p>Tacrolimus ist zum Einsatz im Zuge einer Erhaltungstherapie zugelassen [13, 14]. Die Studienprotokolle der Studien AD-1526 und CHRONOS sehen keine Reduktion oder ein striktes Absetzen der Behandlung mit topischen Calcineurininhibitoren (TCI) vor. Eine proaktive Therapie mit TCI war somit in den Studien nicht ausgeschlossen.</p> <p>Allerdings ist eine proaktive Therapie nur bei kleinflächigen Läsionen, die wiederholt an gleicher Stelle wiederkehren, vorgesehen. Für eine Patientenpopulation mit einer</p>	<p>Läsionsfreiheit kontinuierlich weiterbehandelt. In beiden Armen konnte die topische Begleittherapie bei läsionsfreien sowie fast läsionsfreien Patienten abgesetzt werden. Im Vergleichsarm wurde bei 16 % der Patienten die topische Therapie abgesetzt, was das Gesamtergebnis nicht infrage stellt. Allerdings steht mit Dupilumab erstmalig eine systemische Therapieoption als Langzeitbehandlung für Patienten mit atopischer Dermatitis zur Verfügung. Die systemischen Therapien, welche für ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime gemäß bestimmter zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Verfügung stehen, sind im Gegensatz dazu für eine Langzeitbehandlung über 52 Wochen und länger nicht geeignet. Eine kontinuierliche Gabe der topischen Glukokortikoide wird weder klinisch (aufgrund von Nebenwirkungen) noch gemäß Zulassung empfohlen. Trotz beschriebener Einschränkungen in der CHRONOS Studie kann davon ausgegangen werden, dass die bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie in Form eines patientenindividuell optimierten Therapieregimes weitestgehend adäquat umgesetzt wurde.</p>

Stellungnehmer: 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>durchschnittlichen von atopischer Dermatitis betroffenen Körperoberfläche von ca. 56 % 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 eingeschlossenen Patientenpopulation hingewiesen [15].</p> <p>Im Beschluss der frühen Nutzenbewertung von Dupilumab bei Erwachsenen wird die Umsetzung der zVT in der Studie CHRONOS anerkannt und auf dieser Grundlage ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet [9].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Hintergrund- und Rescue-Therapie wurden zulassungskonform und leitliniengerecht in den Studien CHRONOS und AD-1526 eingesetzt. Die Studie CHRONOS ist vor dem Hintergrund der Ergebnisse der AD-1526 als Datengrundlage zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Dupilumab geeignet.</p>	
S. 17	<p>Eingeschlossene Endpunkte</p> <p><u>Anmerkung:</u></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

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG zieht in seinen Dossierbewertungen zur atopischen Dermatitis (A17-63 und A19-75) die Endpunkte EASI 75 und EASI 90 sowie die Endpunkte SCORAD 75 und SCORAD 90 nicht zur Nutzenbewertung heran [1, 12]. 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</p>	<p>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: 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>daher einen erheblichen Behandlungserfolg für die Patienten dar.</p> <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 [16]. 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 Schlaflosigkeit 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</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>Patienten dar.</p> <p>In den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zu Dupilumab in der Indikation atopische Dermatitis bei erwachsenen Patienten stuft der G-BA die 75- bzw. 90%ige Verbesserung des EASI und des SCORAD als patientenrelevant ein [4]. In Analogie dazu betrachtet Sanofi daher ein EASI 75-, EASI 90-, SCORAD 75- und SCORAD 90-Ansprechen auch bei Jugendlichen als patientenrelevant. Dies wurde ebenfalls im Beratungsgespräch zur Anwendungsgebietserweiterung von Dupilumab für jugendliche Patienten ab 12 Jahren bestätigt [17].</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 zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar.</p>	
S. 21	<p>Endpunktkategorie</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Analog zur Dossierbewertung A17-63 ordnet das IQWiG abweichend von der Einschätzung von Sanofi die</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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Symptomendpunkte Juckreiz und Schlaflosigkeit der Endpunktkategorie „nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen“ zu.</p> <p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>Juckreiz ist ein Leitsymptom der atopischen Dermatitis und unter anderem verantwortlich für den hohen Leidensdruck der Patienten [2]. Neben Schamgefühlen und den negativen Auswirkungen der Behandlung auf das Alltagsleben ist in einer Studie von Fivenson <i>et al.</i> der Juckreiz eines der drei Symptome, die die Lebensqualität der Patienten am meisten beeinträchtigen [18]. Die Folgen des Juckreizes, der von vielen Patienten als unerträglich beschrieben wird, können von blutig gekratzter Haut bis hin zu Schlafstörungen und der Beeinträchtigung von Lern- oder Arbeitsfähigkeit reichen [19, 20].</p> <p>Zahlreiche Studien sowie die Leitlinien nennen insbesondere den starken, unerträglichen Juckreiz als schwerwiegendes Symptom der AD [2, 19-23].</p> <p>In der Publikation von Reich <i>et al.</i> wurden verschiedene Skalen für die Erhebung des Juckreizes untersucht und in Schweregrade des Juckreizes unterteilt [24]. Ein NRS-Score von > 0 bis < 3 wird als mild, ein Score von ≥ 3 bis 7 als mittelschwer, ≥ 7 bis 9 als schwer</p>	<p>Effekt zugunsten von Dupilumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS. Dabei handelt es sich um einen klinisch relevanten Effekt.</p> <p>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.</p> <p>Es wird die Verbesserung um ≥ 4 Punkte bis Woche 52 betrachtet. Für den Endpunkt Juckreiz zeigte sich im Altersstratum der ≥ 18- bis < 40-jährigen für die relevante Teilpopulation der CHRONOS Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und ≥ 9 als sehr schwer gewertet.</p> <p>Die Patienten der Studie AD-1526 hatten im Durchschnitt einen Juckreiz von 7,6 auf der NRS-Skala bzw. lagen bei einem Median von 7,8 im oberen Viertel der Skala. Sowohl die in der Studie AD-1526, als auch die in der Studie CHRONOS eingeschlossene Patientenpopulation war demnach zu Studienbeginn in erheblichem Maße von einem schweren Juckreiz betroffen.</p> <p>Zusammengefasst stellt der Juckreiz bei der atopischen Dermatitis aufgrund seiner großen Präsenz, der fast immer quälenden und die Betroffenen schwer beeinträchtigenden Erscheinungsweise, seiner Interaktion mit allen Bereichen der Lebensqualität des Patienten ein schwerwiegendes Symptom dar, das als solches in der Nutzenbewertung von Arzneimitteln berücksichtigt werden muss. Eine klinisch- bzw. patientenrelevante Verbesserung des Juckreizes ist dementsprechend als Verbesserung eines schwerwiegenden Symptoms einzustufen.</p> <p>Schlafstörungen wurden vom G-BA ebenfalls als patientenrelevanter krankheitsbedingter Endpunkt genannt [4, 17, 25]. Sie stellen ein häufiges Symptom bei atopischer Dermatitis dar [23, 26]. Rund 60% der Patienten einer deutschen Querschnittsstudie bei Erwachsenen mit atopischer Dermatitis werteten die Verbesserung der Schlafqualität als eines der fünf wichtigsten Behandlungsziele [27].</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>Sowohl die Schlafstörungen als auch der Juckreiz führen maßgeblich zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität von Jugendlichen [23], weshalb diese als schwerwiegende Symptome betrachtet werden sollten.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Aus Sicht von Sanofi müssen im Hinblick auf die zahlreichen schwerwiegenden Auswirkungen des Juckreizes und der Schlaflosigkeit auf das Leben der Patienten sowie eines deutlichen, direkten Zusammenhangs zwischen Juckreiz/Schlaflosigkeit und Lebensqualität, die Symptomendpunkte Juckreiz und Schlaflosigkeit als schwerwiegend kategorisiert werden.</p> <p>Die statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung des Juckreizes und der Schlaflosigkeit stellen gegenüber der zVT eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar.</p>	
S. 36	<p>Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>In seiner Nutzenbewertung führt das IQWiG aus, dass die Methodik der Auswertung überwiegend transparent beschrieben ist und das Vorgehen in der Analyse im Wesentlichen nachvollziehbar ist.</p>	Die Anzahl der Patienten in der gesamten GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung.

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>Dennoch bemängelt das IQWiG die Auswertung von Verordnungen aus lediglich 2 Quartalen, da diese zu einer Unterschätzung der entsprechenden Anteilswerte führen könnten, da einige indikationsspezifische Arzneimittel einen patientenindividuellen Verbrauch haben. Dies könnte dazu führen, dass die Patientinnen und Patienten länger als 2 Quartale mit einer Verordnung auskommen könnten, zumal Jugendliche eine geringere Körperoberfläche aufweisen als Erwachsene.</p> <p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>Die Ansicht des IQWiG auf eine mögliche Unterschätzung wird nicht geteilt.</p> <p>Zum einen weisen die hier verwendeten topischen Zubereitungen in der Regel eine begrenzte Haltbarkeit nach dem Öffnen von 3 Monaten auf und sollen danach nicht mehr verwendet werden. Darauf verweist in diesen Fällen auch die Gebrauchsinformation [28]. Zum anderen ist erfahrungsgemäß bei einer ein- bis zweimal täglichen Anwendung eine Packung mit 100 g (N3) in weniger als 3 Monaten aufgebraucht. Um dies rechnerisch zu belegen, werden die Fingertip Unit (FTU), die durchschnittliche Körperoberfläche eines 12- bis 13-Jährigen und die durchschnittliche von AD-betroffene Körperoberfläche (BSA) der Studienpopulation herangezogen.</p> <p>Die eingeschlossene jugendliche Studienpopulation der Studie</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>AD-1526 wies einen BSA von durchschnittlich rund 56 % auf (Minimum: 13 % und Maximum: 99 %). Die Körperoberfläche eines 12- bis 13-Jährigen beträgt 1,437 m² (entspricht 75,6 % der eines Erwachsenen) [29, 30]. Das Verbrauchsmaß bei topischen Arzneimitteln lässt sich anhand der Studie von Long & Finlay (1991) ermitteln [31]. Demnach werden für die Behandlung der kompletten Körperoberfläche bei Erwachsenen 18,4 g Salbe benötigt (16,7 g bei Frauen und 20,1 g bei Männern). Legt man das Verhältnis der Körperoberflächen eines Erwachsenen zu einem Jugendlichen zugrunde, ergibt das 13,91 g Salbe für die gesamte Körperoberfläche eines 12- bis 13-Jährigen. Demzufolge lässt sich die theoretische Reichweite einer TCS N3-Packung von 100 g bei täglicher Anwendung auf 56 % der von AD-betroffenen Körperoberfläche auf 12,8 Tage berechnen (55,3 Tage bei 13 % BSA und 7,3 Tage bei 99 % BSA).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Auswertung von Verordnungen aus 2 Quartalen stellt keine relevante Unsicherheit bei der Herleitung der Zielpopulation dar. Die Herangehensweise von Sanofi sollte als bestmögliche Annäherung an die tatsächliche GKV-Zielpopulation anerkannt werden.</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 40	<p>Jahrestherapiekosten der zVT</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>In seiner Nutzenbewertung bestätigt das IQWiG die Angaben des pU zu den Kosten von Dupilumab, Triamcinolon, Mometason, Clobetasol, Tacrolimus und Ciclosporin mit dem Stand der Lauer-Taxe vom 15.08.2019 als korrekt wiedergegeben. Allerdings bemängelt das IQWiG, dass der pU den Herstellerrabatt für die Festbeträge von Mometason und Ciclosporin nicht berücksichtigt habe.</p> <p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>Das IQWiG sieht die Kosten für eine Therapie mit Mometason und Ciclosporin als überschätzt an, weil der Herstellerrabatt nicht berücksichtigt wurde. Diese Kritik steht im Widerspruch zur Verfahrensordnung des G-BA Kapitel 5, § 9 (7): „¹Der pharmazeutische Unternehmer hat die Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung gemessen am Apothekenabgabepreis und die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu übermitteln; sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Abgaben darzulegen.²Die Angabe der Kosten erfolgt sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige</p>	Die Ausführungen werden zu 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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleichstherapie bestimmten Therapien. ³Maßgeblich sind die direkten Kosten der gesetzlichen Krankenversicherung über einen bestimmten Zeitraum. ⁴Bestehen bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind die damit verbundenen Kostenunterschiede für die Feststellung der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen.“ [32].</p> <p>Der vom IQWiG angenommene Herstellerrabatt, hier im Speziellen der Herstellerrabatt nach § 130a (3b) SGB V, gilt nach aktuellem Preis- und Produktstand (Lauer-Taxe mit Stand 01.12.2019) bei Mometason (Darreichungsform: Salbe) ausschließlich für das Arzneimittel des Originalanbieters, das preislich oberhalb des Festbetrages taxiert, und für eine Handelsform von Galenpharma für eine kleinere als die als zweckmäßig gewählte Packungsgröße.</p> <p>Für Ciclosporin fällt der Herstellerrabatt nach § 130a (3b) SGB V nicht für alle in der Lauer-Taxe gelisteten Produkte an. Die in den Berechnungen von Sanofi dargestellten Produkte wurden so gewählt, dass sie der Höhe des Festbetrags gemäß Lauer-Taxe entsprechen. Hierbei wurde der Herstellerrabatt in der Höhe angegeben, in der er tatsächlich auf Höhe des Festbetrags anfällt. Da die der GKV tatsächlich entstehenden Kosten zu</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>berücksichtigen sind, darf demnach der Herstellerrabatt nach § 130a (3b) SGB V regelhaft nicht für alle Produkte mit den genannten festbetragsgeregelten Substanzen angerechnet werden. Vielmehr ist zur Abbildung der Versorgungsrealität zu berücksichtigen, welche Marktanteile die nach Nettokosten zu differenzierenden Arzneimittel aufweisen und ob nach Lauer-Taxe Daten als Grundlage für die Abrechnung tatsächlich ein Herstellerrabatt an die Krankenkassen erstattet wird.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Kostenberechnung durch Sanofi sollte als bestmögliche Annäherung an die tatsächlichen Kosten anerkannt werden.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dupilumab (AD bei Jugendlichen), IQWiG-Bericht 847. [Zugriff: 19.12.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3303/2019-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab_D-483.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. European Medicines Agency (EMA) (2019): Dupixent: EPAR - Assessment Report - Variation. [Zugriff: 11.10.2019]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>.
4. 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: 19.12.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_TrG.pdf.
5. ICH Expert Working Group (1995): The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drugs Intended for Long-Term Treatment of Non-Life Threatening Conditions. [Zugriff: 20.12.2019]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e1-population-exposure-extent-population-exposure-assess-clinical-safety>.
6. Paediatric Committee of the European Medicines Agency (2018): Opinion of the Paediatric Committee on the acceptance of a modification of an agreed Paediatric Investigation Plan - EMEA-001501-PIP01-13-M05. [Zugriff: 01.04.2019]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/paediatric-investigation-plans/emea-001501-pip01-13-m05>.
7. 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: 23.01.2019]. 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).
8. Bundesministerium für Gesundheit (2017): Klinische Prüfungen: Sichere Arzneimittel für Kinder und Jugendliche. [Zugriff: 18.12.2019]. URL: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/kam/kam-sichereAM>.
9. 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: 19.12.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_BAnz.pdf.
10. Dermapharm AG (2003): Karison Salbe; Fachinformation. Stand: 12.2018 [Zugriff: 01.03.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

11. GALENpharma GmbH (2012): MomeGalen Salbe; Fachinformation. Stand: 04.2018 [Zugriff: 01.03.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dupilumab, IQWiG-Bericht 601. [Zugriff: 19.12.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2206/2017-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab-D-328.pdf.
13. LEO Pharma A/S (2002): Protopic 0,1 % Salbe; Fachinformation. Stand: 06.2018 [Zugriff: 01.03.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. LEO Pharma A/S (2002): Protopic 0,03 % Salbe; Fachinformation. Stand: 06.2018 [Zugriff: 01.03.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. 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: 19.12.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5572/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_ZD.pdf.
16. Blauvelt A, Rosmarin D, Bieber T, Simpson EL, Bagel J, Worm M, et al. (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.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-256 Dupilumab zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Patienten ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.
18. Fivenson D, Arnold RJ, Kaniecki DJ, Cohen JL, Frech F, Finlay AY (2002): The effect of atopic dermatitis on total burden of illness and quality of life on adults and children in a large managed care organization. *J Manag Care Pharm*; 8(5):333-42.
19. Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NM, et al. (2016): Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol*; 74(3):491-8.
20. Langenbruch A, Radtke M, Franzke N, Ring J, Foelster-Holst R, Augustin M (2014): Quality of health care of atopic eczema in Germany: results of the national health care study AtopicHealth. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 28(6):719-26.
21. Chrostowska-Plak D, Reich A, Szepietowski JC (2013): Relationship between itch and psychological status of patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 27(2):e239-42.
22. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. (2018): Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 32(5):657-82.
23. Ricci G, Bellini F, Dondi A, Patrizi A, Pession A (2012): Atopic dermatitis in adolescence. *Dermatol Reports*; 4(1):e1.
24. Reich A, Chatzigeorgidis E, Zeidler C, Osada N, Furue M, Takamori K, et al. (2017): Tailoring the Cut-off Values of the Visual Analogue Scale and Numeric Rating Scale in Itch Assessment. *Acta dermato-venereologica*; 97(6):759-60.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-147 Dupilumab zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer 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. 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.
28. acis Arzneimittel GmbH (2013): Gebrauchsinformation: Clobetasol acis Creme, 0,5 mg/g. [Zugriff: 19.12.2019]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/static/de/index.html>.
29. Du Bois D, Du Bois EF (1916): A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif); 5(5):303-11; discussion 12-3.
30. Statistisches Bundesamt (2017): Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. [Zugriff: 17.10.2019]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
31. Long CC, Finlay AY (1991): The finger-tip unit - a new practical measure. *Clinical and experimental dermatology*; 16(6):444-7.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert am 18. Juli 2019 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 18.11.2019 B2 in Kraft getreten am 19. November 2019. [Zugriff: 09.12.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1970/VerfO_2019-07-18_iK-2019-11-19.pdf.

Anhang

Auswertung des Altersstratums $\geq 18 - < 40$ Jahre für die Studie CHRONOS

1. Charakterisierung der Studienpopulationen

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(Erkrankungen des atopischen Formenkreises in der medizinischen Vorgeschichte, CHRONOS, [Safety-Analysis-Set])

Studie	$\geq 18 - < 40$ Jahre		Gesamtpopulation	
	Dupilumab Q2W + BKGRD \pm Rescue n (%)	Placebo + BKGRD \pm Rescue n (%)	Dupilumab Q2W + BKGRD \pm Rescue n (%)	Placebo + BKGRD \pm Rescue n (%)
Erkrankungen des atopischen Formenkreises				
Studienteilnehmer	N = 55	N = 189	N = 110	N = 315
Atopische Dermatitis	55 (100)	187 (98,9)	108 (98,2)	310 (98,4)
Andere Allergien	33 (60,0)	116 (61,4)	68 (61,8)	201 (63,8)
Allergische Rhinitis	28 (50,9)	80 (42,3)	53 (48,2)	134 (42,5)
Asthma	20 (36,4)	83 (43,9)	45 (40,9)	130 (41,3)
Nahrungsmittelallergie	22 (40,0)	62 (32,8)	39 (35,5)	96 (30,5)
Allergische Konjunktivitis (Keratokonjunktivitis)	15 (27,3)	37 (19,6)	31 (28,2)	68 (21,6)
Nesselsucht	4 (7,3)	20 (10,6)	14 (12,7)	34 (10,8)
Chronische Rhinosinusitis	3 (5,5)	11 (5,8)	7 (6,4)	26 (8,3)
Nasale Polypen	0 (0,0)	3 (1,6)	2 (1,8)	7 (2,2)

BKGRD: Hintergrundtherapie (Background); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulationen der CHRONOS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Vortherapien, CHRONOS, [Safety-Analysis-Set])

Studie	≥ 18 - < 40 Jahre		Gesamtpopulation	
	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue n (%)	Placebo + BKGRD ± Rescue n (%)	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue n (%)	Placebo + BKGRD ± Rescue n (%)
Vortherapien				
Studienteilnehmer	N = 55	N = 189	N = 110	N = 315
Topische Vortherapie				
Schwach wirksame TCS (Klasse I) ^a	10 (18,2)	43 (22,8)	21 (19,1)	59 (18,7)
Mittelstark wirksame TCS (Klasse II) ^a	24 (43,6)	70 (37,0)	46 (41,8)	129 (41,0)
Stark wirksame TCS (Klasse III) ^a	40 (72,7)	132 (69,8)	73 (66,4)	218 (69,2)
Sehr stark wirksame TCS (Klasse IV) ^a	17 (30,9)	43 (22,8)	28 (25,5)	78 (24,8)
Topische Therapien, die nicht zu den TCS gehören ^b	23 (41,8)	66 (34,9)	35 (31,8)	102 (32,4)
Systemische Vortherapie				
Glukokortikosteroide ^c	20 (36,4)	69 (36,5)	42 (38,2)	118 (37,5)
Calcineurininhibitoren ^{d, e}	16 (29,1)	46 (24,3)	34 (30,9)	87 (27,6)
Andere Immunsuppressiva ^{d, f}	4 (7,3)	22 (11,6)	15 (13,6)	47 (14,9)
Selektive Immunsuppressiva ^{d, g}	2 (3,6)	10 (5,3)	12 (10,9)	18 (5,7)
Interleukin Inhibitoren ^d	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	2 (0,6)
Medizinische Prozeduren				
UV-Lichttherapie	5 (9,1)	8 (4,2)	7 (6,4)	13 (4,1)
Phototherapie	4 (7,3)	4 (2,1)	5 (4,5)	7 (2,2)
PUVA	1 (1,8)	1 (0,5)	1 (0,9)	3 (1,0)

Studie	≥ 18 - < 40 Jahre		Gesamtpopulation	
	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue n (%)	Placebo + BKGRD ± Rescue n (%)	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue n (%)	Placebo + BKGRD ± Rescue n (%)
a: Innerhalb der letzten 6 Monate b: Innerhalb der letzten 6 Monate, beinhaltet Tacrolimus und Pimecrolimus c: Innerhalb der letzten 12 Monate d: Jemals e: Beinhaltet Ciclosporin f: Beinhaltet Methotrexat und Azathioprin g: Beinhaltet Mycophenolat BKGRD: Hintergrundtherapie (Background); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; PUVA: Psoralen-UVA-Behandlung; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: Topische Glukokortikosteroide; UV: Ultraviolett				

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulationen der CHRONOS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(Begleittherapien zusätzlich zur Basistherapie während der gesamten Behandlungsdauer; CHRONOS, [Safety-Analysis-Set])

Studie	≥ 18 - < 40 Jahre		Gesamtpopulation	
	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue n (%)	Placebo + BKGRD ± Rescue n (%)	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue n (%)	Placebo + BKGRD ± Rescue n (%)
Begleittherapien zusätzlich zur Basistherapie¹				
	N = 55	N = 189	N = 110	N = 315
Patienten mit mindestens einer Begleittherapie	55 (100)	189 (100)	110 (100)	315 (100)
Antihistaminika für systemische Anwendung	27 (49,1)	114 (60,3)	56 (50,9)	186 (59,0)
Therapien für obstruktive Atemwegserkrankungen	16 (29,1)	64 (33,9)	36 (32,7)	103 (32,7)
Emollientien und Hautschutzmittel*	34 (61,8)	120 (63,5)	69 (62,7)	190 (60,3)
Topische Begleittherapie				
Schwach wirksame TCS (Klasse I)	28 (50,9)	100 (52,9)	54 (49,1)	147 (46,7)
Mittelstark wirksame TCS (Klasse II)	43 (78,2)	159 (84,1)	87 (79,1)	258 (81,9)
Stark wirksame TCS (Klasse III)	20 (36,4)	134 (70,9)	51 (46,4)	229 (72,7)
Sehr stark wirksame TCS (Klasse IV)	0 (0,0)	36 (19,0)	7 (6,4)	69 (21,9)
Topische Therapien, die nicht zu den TCS gehören ^a	8 (14,5)	20 (10,6)	13 (11,8)	34 (10,8)
Antibakterielle Mittel für systemische Anwendung	14 (25,5)	62 (32,8)	37 (33,6)	106 (33,7)
Analgetika	15 (27,3)	46 (24,3)	35 (31,8)	86 (27,3)

Studie	≥ 18 - < 40 Jahre		Gesamtpopulation	
	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue n (%)	Placebo + BKGRD ± Rescue n (%)	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue n (%)	Placebo + BKGRD ± Rescue n (%)
Antiinflammatorische und antirheumatische Mittel	10 (18,2)	43 (22,8)	25 (22,7)	78 (24,8)
Nasalpräparate	7 (12,7)	14 (7,4)	11 (10,0)	31 (9,8)
Systemische Glukokortikosteroide	5 (9,1)	29 (15,3)	16 (14,5)	53 (16,8)
Nicht steroidale Immunsuppressiva ^b	2 (3,6)	14 (7,4)	3 (2,7)	28 (8,9)
<p>I: Im elektronischen Erfassungsbogen (electronic Case Report Form, eCRF) gab es außerdem die Möglichkeit, Begleittherapien explizit als Rescue-Therapien zu klassifizieren. Aufgrund dessen können sich Begleit- und Rescue-Therapien zum Teil überlappen. *zusätzlich zur Basistherapie (enthalten zusätzliche Wirkstoffe wie Weichparaffin, Zink, Carbamid, Salicylsäure) a: Topische Therapien, die nicht zu den TCS gehören, enthalten u. a. Topische Calcineurininhibitoren (z. B. Tacrolimus) b: Nicht steroidale Immunsuppressiva enthalten u. a. Ciclosporin BKGRD: Hintergrundtherapie (Background); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; TCI: Topische Calcineurininhibitoren; TCS: Topische Glukokortikosteroide; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UV: Ultraviolett</p>				

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulationen CHRONOS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Rescue-Therapie während der gesamten Behandlungsdauer, CHRONOS, [Safety-Analysis-Set])

Studie	≥ 18 - < 40 Jahre		Gesamtpopulation	
	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue n (%)	Placebo + BKGRD ± Rescue n (%)	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue n (%)	Placebo + BKGRD ± Rescue n (%)
Rescue-Therapien¹				
Patienten mit mindestens einer Rescue-Therapie	N = 55 4 (7,3)	N = 189 93 (49,2)	N = 110 19 (17,3)	N = 315 167 (53,0)
Topische Rescue-Therapie				
Mittelstark wirksame TCS (Klasse II)	1 (1,8)	1 (0,5)	2 (1,8)	1 (0,3)
Stark wirksame TCS (Klasse III)	4 (7,3)	72 (38,1)	13 (11,8)	128 (40,6)
Sehr stark wirksame TCS (Klasse IV)	0 (0,0)	34 (18,0)	7 (6,4)	64 (20,3)
Systemische Rescue-Therapie				
Glukokortikosteroide	1 (1,8)	12 (6,3)	9 (8,2)	32 (10,2)
Calcineurininhibitoren	0 (0,0)	8 (4,2)	0 (0,0)	14 (4,4)
Selektive Immunsuppressiva	1 (1,8)	5 (2,6)	1 (0,9)	7 (2,2)
Patienten mit mindestens einer Rescue-Prozedur	0 (0,0)	2 (1,1)	2 (1,8)	3 (1,0)
UV-Lichttherapie	0 (0,0)	2 (1,1)	1 (0,9)	3 (1,0)
Phototherapie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
<p>1: Im elektronischen Erfassungsbogen (electronic Case Report Form, eCRF) gab es außerdem die Möglichkeit, Begleittherapien explizit als Rescue-Therapien zu klassifizieren. BKGRD: Hintergrundtherapie (Background); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; TCS: Topische Glukokortikosteroide; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UV: Ultraviolett</p>				

2. Behandlungsabbrüche und Rücklaufquoten

Tabelle 5: Behandlungsabbrüche zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CHRONOS; Altersstratum ≥ 18 - < 40 Jahre, Full-Analysis-Set)

Studie	≥ 18 - < 40 Jahre		Gesamtpopulation	
	Dupilumab Q2W + BKGRD \pm Rescue n (%)	Placebo + BKGRD \pm Rescue n (%)	Dupilumab Q2W + BKGRD \pm Rescue n (%)	Placebo + BKGRD \pm Rescue n (%)
52 Wochen Behandlung abgeschlossen	N = 52 46 (88,5)	N = 189 130 (68,8)	N = 106 93 (87,7)	N = 315 225 (71,4)
Behandlung abgebrochen	6 (11,5)	59 (31,2)	13 (12,3)	90 (28,6)
Gründe u. a.:				
Unerwünschtes Ereignis	0 (0,0)	11 (5,8)	0 (0,0)	24 (7,6)
Fehlende Wirksamkeit	0 (0,0)	20 (10,6)	3 (2,8)	27 (8,6)
Lost to follow up	0 (0,0)	4 (2,1)	0 (0,0)	4 (1,3)
Protokollverletzungen	2 (3,8)	5 (2,6)	4 (3,8)	13 (4,1)
Entscheidung des Patienten	3 (5,8)	14 (7,4)	4 (3,8)	17 (5,4)

BKGRD: Hintergrundtherapie (Background); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; TCS: Topische Glukokortikosteroide; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UV: Ultraviolett

Tabelle 6: Rücklaufquoten für Juckreiz – Peak Pruritus NRS zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CHRONOS; Altersstratum ≥ 18 - < 40 Jahre, Full-Analysis-Set)

Woche	Dupilumab Q2W + BKGRD \pm Rescue			Placebo + BKGRD \pm Rescue		
	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)
CHRONOS (≥ 18 - < 40 Jahre)						
0 (Baseline)	52	52 (100,0)	52 (100,0)	189	189 (100,0)	189 (100,0)
2	52	52 (100,0)	52 (100,0)	189	189 (100,0)	189 (100,0)
4	52	51 (98,1)	51 (98,1)	187	185 (97,9)	185 (98,9)
8	51	50 (96,2)	50 (98,0)	185	183 (96,8)	183 (98,9)
12	48	48 (92,3)	48 (100,0)	181	175 (92,6)	175 (96,7)
16	48	48 (92,3)	48 (100,0)	175	173 (91,5)	173 (98,9)
20	48	41 (78,8)	41 (85,4)	171	152 (80,4)	152 (88,9)
24	47	41 (78,8)	41 (87,2)	168	134 (70,9)	134 (79,8)
28	47	39 (75,0)	39 (83,0)	165	131 (69,3)	131 (79,4)
32	47	39 (75,0)	39 (83,0)	163	138 (73,0)	138 (84,7)
36	47	39 (75,0)	39 (83,0)	160	127 (67,2)	127 (79,4)
40	47	38 (73,1)	38 (80,9)	157	116 (61,4)	116 (73,9)
44	47	42 (80,8)	42 (89,4)	153	114 (60,3)	114 (74,5)
48	47	40 (76,9)	40 (85,1)	151	116 (61,4)	116 (76,8)
52	47	35 (67,3)	35 (74,5)	151	110 (58,2)	110 (72,8)

BKGRD: Hintergrundtherapie (Background); NRS: Numerical Rating Scale; Q2W: Einmal alle zwei Wochen

Tabelle 7: Rücklaufquoten für POEM zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CHRONOS; Altersstratum ≥ 18 - < 40 Jahre, Full-Analysis-Set)

Woche	Dupilumab Q2W + BKGRD \pm Rescue			Placebo + BKGRD \pm Rescue		
	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)
CHRONOS (≥ 18 - < 40 Jahre)						
0 (Baseline)	52	52 (100,0)	52 (100,0)	189	188 (99,5)	188 (99,5)
2	52	49 (94,2)	49 (94,2)	189	188 (99,5)	188 (99,5)
4	52	50 (96,2)	50 (96,2)	187	185 (97,9)	185 (98,9)
8	51	49 (94,2)	49 (96,1)	185	185 (97,9)	185 (100,0)
12	48	48 (92,3)	48 (100,0)	181	174 (92,1)	174 (96,1)
16	48	48 (92,3)	48 (100,0)	175	171 (90,5)	171 (97,7)
20	48	48 (92,3)	48 (100,0)	171	169 (89,4)	169 (98,8)
24	47	47 (90,4)	47 (100,0)	168	167 (88,4)	167 (99,4)
28	47	47 (90,4)	47 (100,0)	165	162 (85,7)	162 (98,2)
32	47	47 (90,4)	47 (100,0)	163	160 (84,7)	160 (98,2)
36	47	47 (90,4)	47 (100,0)	160	154 (81,5)	154 (96,3)
40	47	47 (90,4)	47 (100,0)	157	152 (80,4)	152 (96,8)
44	47	46 (88,5)	46 (97,9)	153	149 (78,8)	149 (97,4)
48	47	47 (90,4)	47 (100,0)	151	147 (77,8)	147 (97,4)
52	47	48 (92,3)	48 (102,1)	151	151 (79,9)	151 (100,0)

BKGRD: Hintergrundtherapie (Background); POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; Q2W: Einmal alle zwei Wochen

Tabelle 8: Rücklaufquoten für EQ-5D VAS zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CHRONOS; Altersstratum ≥ 18 - < 40 Jahre, Full-Analysis-Set)

Woche	Dupilumab Q2W + BKGRD \pm Rescue			Placebo + BKGRD \pm Rescue		
	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)
CHRONOS (≥ 18 - < 40 Jahre)						
0 (Baseline)	52	51 (98,1)	51 (98,1)	189	189 (100,0)	189 (100,0)
2	52	48 (92,3)	48 (92,3)	189	188 (99,5)	188 (99,5)
4	52	49 (94,2)	49 (94,2)	187	185 (97,9)	185 (98,9)
8	51	48 (92,3)	48 (94,1)	185	185 (97,9)	185 (100,0)
12	48	47 (90,4)	47 (97,9)	181	174 (92,1)	174 (96,1)
16	48	48 (92,3)	48 (100,0)	175	171 (90,5)	171 (97,7)
20	48	48 (92,3)	48 (100,0)	171	169 (89,4)	169 (98,8)
24	47	47 (90,4)	47 (100,0)	168	166 (87,8)	166 (98,8)
28	47	47 (90,4)	47 (100,0)	165	162 (85,7)	162 (98,2)
32	47	47 (90,4)	47 (100,0)	163	160 (84,7)	160 (98,2)
36	47	47 (90,4)	47 (100,0)	160	154 (81,5)	154 (96,3)
40	47	47 (90,4)	47 (100,0)	157	153 (81,0)	153 (97,5)
44	47	46 (88,5)	46 (97,9)	153	148 (78,3)	148 (96,7)
48	47	47 (90,4)	47 (100,0)	151	147 (77,8)	147 (97,4)
52	47	48 (92,3)	48 (102,1)	151	150 (79,4)	150 (99,3)

BKGRD: Hintergrundtherapie (Background); EQ-5D VAS: European Quality of Life Group Five Dimensions; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 9: Rücklaufquoten für DLQI zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CHRONOS; Altersstratum ≥ 18 - < 40 Jahre, Full-Analysis-Set)

Woche	Dupilumab Q2W + BKGRD \pm Rescue			Placebo + BKGRD \pm Rescue		
	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)
CHRONOS (≥ 18 - < 40 Jahre)						
0 (Baseline)	52	52 (100,0)	52 (100,0)	189	189 (100,0)	189 (100,0)
2	52	49 (94,2)	49 (94,2)	189	188 (99,5)	188 (99,5)
4	52	50 (96,2)	50 (96,2)	187	184 (97,4)	184 (98,4)
8	51	49 (94,2)	49 (96,1)	185	184 (97,4)	184 (99,5)
12	48	48 (92,3)	48 (100,0)	181	172 (91,0)	172 (95,0)
16	48	48 (92,3)	48 (100,0)	175	170 (89,9)	170 (97,1)
20	48	48 (92,3)	48 (100,0)	171	169 (89,4)	169 (98,8)
24	47	47 (90,4)	47 (100,0)	168	167 (88,4)	167 (99,4)
28	47	47 (90,4)	47 (100,0)	165	162 (85,7)	162 (98,2)
32	47	47 (90,4)	47 (100,0)	163	160 (84,7)	160 (98,2)
36	47	47 (90,4)	47 (100,0)	160	154 (81,5)	154 (96,3)
40	47	47 (90,4)	47 (100,0)	157	153 (81,0)	153 (97,5)
44	47	46 (88,5)	46 (97,9)	153	149 (78,8)	149 (97,4)
48	47	47 (90,4)	47 (100,0)	151	147 (77,8)	147 (97,4)
52	47	48 (92,3)	48 (102,1)	151	150 (79,4)	150 (99,3)

BKGRD: Hintergrundtherapie (Background); DLQI: Dermatology Life Quality Index; Q2W: Einmal alle zwei Wochen

3. Ergebnisse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte zu Woche 52

Tabelle 10: Ergebnisse für binäre Endpunkte zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CHRONOS; Altersstratum ≥ 18 - < 40 Jahre, Full-Analysis-Set)

CHRONOS ≥ 18 - < 40 Jahre Woche 52	Dupilumab Q2W + BKGRD \pm Rescue		Placebo + BKGRD \pm Rescue		Behandlungsunterschied^b
Endpunkt	N	n (%)^a	N	n (%)^a	OR [95 %-KI], p-Wert RR [95 %-KI], p-Wert RD^c (%) [95 %-KI], p-Wert^d
EASI 75	52	35 (67,3)	189	89 (47,1)	2,26 [1,17; 4,36], 0,0152 1,39 [1,09; 1,76], 0,0077 20,22 [5,62; 34,82], 0,0125
EASI 90	52	26 (50,0)	189	54 (28,6)	2,44 [1,28; 4,67], 0,0069 1,63 [1,15; 2,29], 0,0057 21,43 [6,39; 36,47], 0,0068
Peak Pruritus NRS ≥ 4 Punkte	50	31 (62,0)	182	59 (32,4)	3,32 [1,72; 6,40], 0,0003 1,90 [1,41; 2,56], < 0,0001 29,58 [14,51; 44,66], 0,0001
SCORAD 75	52	19 (36,5)	188	33 (17,6)	2,62 [1,30; 5,27], 0,0071 1,89 [1,19; 3,00], 0,0074 18,99 [4,81; 33,16], 0,0062
SCORAD 90	52	7 (13,5)	188	14 (7,4)	1,84 [0,69; 4,89], 0,2201 1,66 [0,71; 3,87], 0,2419 6,01 [- 3,99; 16,02], 0,2472
POEM ≥ 6 Punkte	52	43 (82,7)	186	107 (57,5)	3,59 [1,64; 7,85], 0,0014 1,39 [1,16; 1,66], 0,0003 25,17 [12,67; 37,66], 0,0008
DLQI 0-1	52	23 (44,2)	189	30 (15,9)	4,14 [2,10; 8,18], < 0,0001 2,67 [1,71; 4,17], < 0,0001 28,36 [13,89; 42,83], < 0,0001

CHRONOS ≥ 18 - < 40 Jahre Woche 52	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue		Placebo + BKGRD ± Rescue		Behandlungsunterschied^b
Endpunkt	N	n (%)^a	N	n (%)^a	OR [95 %-KI], p-Wert RR [95 %-KI], p-Wert RD^c (%) [95 %-KI], p-Wert^d
<p>a: Analysiert auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (All Observed Values Regardless of Rescue Treatment Use). Fehlende Werte wurden mithilfe von LOCF ersetzt.</p> <p>b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells mit Adjustierung für zwei unabhängige Variablen (Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) zu Baseline und Region).</p> <p>c: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.</p> <p>d: Analysiert mithilfe der adjustierten Cochran-Mantel-Haenszel-Methode (Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) zu Baseline und Region).</p> <p>BKGRD: Hintergrundtherapie (Background); DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; KI: Konfidenzintervall; NRS: Numerical Rating Scale; OR: Odds Ratio; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis</p>					

Tabelle 11: Ergebnisse für stetige Endpunkte zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CHRONOS; Altersstratum ≥ 18 - < 40 Jahre, Full-Analysis-Set)

CHRONOS ≥ 18 - < 40 Jahre Woche 52	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue					Placebo + BKGRD ± Rescue					Behandlungsunterschied	
	Baseline		Woche		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		Woche		Veränderung MW (SE) ^a	MWD [95 %-KI] p-Wert ^b	Hedges'g [95 %- KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
Veränderung des POEM	52	20,54 (5,15)	48	7,06 (5,90)	- 12,57 (0,93)	189	20,44 (6,00)	150	12,76 (7,82)	- 7,09 (0,51)	- 5,47 [- 7,54; - 3,41], < 0,0001	- 0,850 [- 1,17; - 0,53]
Veränderung des EQ-5D VAS	52	58,28 (22,14)	47	78,46 (16,98)	19,91 (2,27)	189	55,23 (22,87)	150	72,23 (17,69)	15,33 (1,22)	4,58 [- 0,38; 9,53], 0,0704	0,294 [- 0,02; 0,61]
Schlafstörung VAS des SCORAD	52	5,38 (3,31)	48	0,70 (1,48)	- 4,09 (0,26)	189	4,94 (3,22)	150	1,83 (2,38)	- 2,92 (0,14)	- 1,17 [- 1,73; - 0,61], < 0,0001	- 0,662 [- 0,98; - 0,34]

a: Analysiert auf Basis aller beobachteten Werte unabhängig vom Erhalt einer Rescue-Therapie (All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use) aus einem ANCOVA-Modell mit Adjustierung für zwei unabhängige Variablen (Adjustierungsvariablen bei CHRONOS: Schweregrad der Erkrankung (IGA 3 vs. IGA 4) zu Baseline und Region).

b: Differenz: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.

BKGRD: Hintergrundtherapie (Background); EQ-5D VAS: European Quality of Life Group Five Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 12: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CHRONOS; Altersstratum ≥ 18 - < 40 Jahre, Full-Analysis-Set)

CHRONOS ≥ 18 - < 40 Jahre Woche 52	Dupilumab Q2W + BKGRD \pm Rescue		Placebo + BKGRD \pm Rescue		Behandlungsunterschied^b
Endpunkt	N	n (%)^a	N	n (%)^a	OR [95 %-KI], p-Wert RR [95 %-KI], p-Wert RD^c (%) [95 %-KI], p-Wert^d
Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse	55	49 (89,1)	189	156 (82,5)	1,73 [0,68; 4,38], 0,2484 1,08 [0,96; 1,21], 0,1874 6,55 [- 3,33; 16,44], 0,1934
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad mild	55	20 (36,4)	189	47 (24,9)	1,73 [0,91; 3,28], 0,0956 1,46 [0,95; 2,25], 0,0829 11,50 [- 2,67; 25,66], 0,1115
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad moderat	55	23 (41,8)	189	89 (47,1)	0,81 [0,44; 1,48], 0,4906 0,89 [0,63; 1,26], 0,5021 - 5,27 [- 20,17; 9,62], 0,4870
Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad schwer	55	6 (10,9)	189	20 (10,6)	1,03 [0,39; 2,73], 0,9449 1,03 [0,43; 2,45], 0,9448 0,33 [- 9,03; 9,69], 0,9453
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	55	2 (3,6)	189	10 (5,3)	0,68 [0,14; 3,19], 0,6198 0,69 [0,15; 3,06], 0,6216 - 1,65 [- 7,56; 4,25], 0,5820
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen	55	1 (1,8)	189	11 (5,8)	0,30 [0,04; 2,39], 0,2544 0,31 [0,04; 2,38], 0,2607 - 4,00 [- 8,87; 0,87], 0,1072
Konjunktivitis oder Blepharitis	55	9 (16,4)	189	14 (7,4)	2,45 [0,99; 6,02], 0,0516 2,21 [1,01; 4,84], 0,0475 8,96 [- 1,54; 19,45], 0,0942
Augenerkrankungen	55	17 (30,9)	189	22 (11,6)	3,40 [1,64; 7,02], 0,0010 2,66 [1,52; 4,64], 0,0006 19,27 [6,19; 32,35], 0,0040

CHRONOS ≥ 18 - < 40 Jahre Woche 52	Dupilumab Q2W + BKGRD ± Rescue	Placebo + BKGRD ± Rescue	Behandlungsunterschied^b
Endpunkt	N n (%)^a	N n (%)^a	OR [95 %-KI], p-Wert RR [95 %-KI], p-Wert RD^c (%) [95 %-KI], p-Wert^d

a: Falls in einer der Behandlungsgruppen keine Ereignisse auftreten, wird für Berechnungen die Nullzellenkorrektur verwendet. Hierzu wird zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 addiert.
b: Differenz [%]: Dupilumab-Kontrolle, KI berechnet mit Normalverteilungsapproximation.
BKGRD: Hintergrundtherapie (Background); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

5.2 Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Datum	16. Dezember 2019
Stellungnahme zu	Dupilumab/ Dupixent® Vorgangsnummer 2019-09-01-D-483
Stellungnahme von	<i>AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG</i> Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Dezember 2019 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Dupilumab (Dupixent®) (atopische Dermatitis bei Jugendlichen) veröffentlicht (A19-75).</p> <p>Dupilumab ist zugelassen für jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie, in Abhängigkeit von der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zu Kenntnis genommen.</p>
<p>Übertragung der Ergebnisse des Altersstratums ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS auf Jugendliche</p> <p><u>Originalwortlaut:</u></p> <p>Dossierbewertung A19-75, S. 11:</p> <p>„In der vorliegenden Datenkonstellation wird für die Nutzenbewertung von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren das Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS herangezogen. Die Studie CHRONOS ist bereits aus der Dossierbewertung A17-63 [3] bekannt.“</p>	<p>Eine Übertragbarkeit der Daten von Erwachsenen auf Jugendliche ist, wie auch das IQWiG in seiner Nutzenbewertung ausführt, im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis möglich, da Pathogenese und Krankheitsbild bei Jugendlichen und Erwachsenen hinreichend ähnlich sind, in der Studie CHRONOS keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter beobachtet wurde und sich in der Studie AD-1526 konsistente und große Effekte über die verschiedenen in beiden Studien erhobenen Endpunkte hinweg zeigten.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>AbbVie begrüßt dieses Vorgehen des Evidenztransfers da dies im Einklang mit dem Standpunkt der EMA zur schnellen Entwicklung und Zulassung von Arzneimitteln für pädiatrische Indikationen steht (1, 2). Zudem besteht ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf in der atopischen Dermatitis, insbesondere der jugendlichen Population.</p>	
<p>Ableitung des Zusatznutzens aufgrund von Einschränkungen bei der Umsetzung der ZVT</p> <p><u>Originalwortlaut:</u></p> <p>Dossierbewertung A19-75, S. 25:</p> <p>„Die Einschränkungen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.3.1) führten in der Dossierbewertung A17-63 zu einer Einstufung des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar; die Einstufung des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar wird für das relevante Altersstratum in der vorliegenden Nutzenbewertung beibehalten.“</p> <p>Dossierbewertung A19-75, S. 16:</p> <p>„In der Studie CHRONOS stand den Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms die Option eines proaktiven Therapieansatzes nicht zur Verfügung. Während die Patientinnen und Patienten des Dupilumab-Arms durch kontinuierliche Gabe von Dupilumab eine dem proaktiven Therapieansatz vergleichbare Therapiestrategie erhielten, erhielten die Patientinnen und Patienten des Vergleichsarm eine ausschließlich reaktive Therapie.“</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: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossierbewertung A17-63, S.20:</p> <p>„Der Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 1) ist zu entnehmen, dass im Studienverlauf ab Woche 20 bis Woche 52 etwa 16 % der Patientinnen und Patienten der Vergleichsgruppe läsionsfrei oder fast läsionsfrei (IGA 0 oder 1) waren und die Therapie somit gemäß den Vorgaben der Studie unterbrochen wurde. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem IGA 0 (vollständig läsionsfrei) geht dabei aus den Studienunterlagen nicht hervor. Aus den Studienunterlagen geht zudem hervor, dass der Anteil an Tagen, an denen die Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms keine Hintergrundtherapie erhielten, bei durchschnittlich etwa <u>41 Tagen</u> innerhalb des 52-Wochen-Zeitraums lag. Es stellt sich somit die Frage, ob und wie viele der etwa <u>16 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die über einen nicht unwesentlichen Zeitraum keine Therapie erhielten, patientenindividuell für eine proaktive Therapie infrage kamen</u>. Diese Einschränkung wird bei der <u>Ableitung des Zusatznutzens</u> von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie berücksichtigt.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Diese potentielle Einschränkung betrifft maximal 16% der Patienten, was unter der 20%-Grenze für geforderte separate Analysen der Patientenpopulation liegt (3). Bei der Anwendung der 80%-Regel entsprechend des IQWiG Methodenpapiers haben solche Einschränkungen normalerweise keinen Einfluss auf die Ableitung des Zusatznutzens und sollten daher auch hier keinen Einfluss haben.</p> <p>Es ist zudem unklar, bei wie vielen dieser Patienten eine Verbesserung durch eine proaktive Therapie überhaupt möglich gewesen wäre. Es ist</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>fraglich, wie viele Patienten beispielsweise bei Responderanalysen eine Response — trotz teilweise fehlender proaktiver Therapie — erreicht haben und daher keine weitere Verbesserung möglich gewesen wäre.</p> <p>Eine proaktive Therapie wird in den Leitlinien empfohlen und es gibt Evidenz, dass diese Vorteile hat (4-7). Es gibt jedoch keine Langzeitdaten zur proaktiven Therapie, die den langfristigen Effekt beurteilen lassen (4). Weiterhin gibt der Zulassungsstatus von topischen Corticosteroiden die proaktive Therapie nicht wider und ist somit nicht in der Fachinformation der topischen Therapien (6). Zudem wurde in der Anhörung vom 9. April 2018 zum Verfahren Dupilumab (D-328) auch von führenden Experten des Felds vertreten, dass die proaktive Therapie nicht den Standard darstellt, insbesondere nicht bei hohem Schweregrad sowie Flächenbefall wie in der CHRONOS Studie und die Studie die Versorgungsrealität widerspiegelt (8). Der G-BA stellt in den Tragenden Gründen fest, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in Form eines patientenindividuell optimierten Therapieregimes weitestgehend adäquat umgesetzt wurde (9).</p> <p>Da diese potentielle Einschränkung weniger als 20% der Patienten betrifft, es zudem unklar ist, inwiefern der Vergleichsarm durch eine proaktive Therapie besser abgeschnitten hätte und dies nicht der Versorgungsrealität entspricht, ist eine Herabstufung des Zusatznutzens auf nicht quantifizierbar aufgrund der deutlichen positiven Effekte von Dupilumab nicht gerechtfertigt.</p> <p>Der G-BA hat in seinem Beschluss zu Dupilumab von 2018 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gesehen (9).</p>	
<p>Patientenrelevanz von SCORAD 75 und SCORAD 90</p>	<p>Der EASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Originalwortlaut:</u></p> <p>Dossierbewertung A19-75, S. 17:</p> <p>„In der vorliegenden Datenkonstellation 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.</p> <p>Dossierbewertung A19-75, S. 18:</p> <p>„In Anhang C werden ergänzend die Ergebnisse zu den Endpunkten EASI 75, EASI 90, SCORAD 75 und SCORAD 90 jeweils für das Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre sowie für die Gesamtpopulation der Studie CHRONOS dargestellt.“</p> <p>Dossierbewertung A17-63, S.61f:</p> <p>„Response (SCORAD 90, SCORAD 75, SCORAD 50): <u>nicht eingeschlossen</u>. (...) Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Die Hautveränderungen sowie die Symptome Juckreiz und Schlaflosigkeit, die über den SCORAD bewertet werden, sind zwar patientenrelevant; allerdings werden bei dem SCORAD, ähnlich wie auch beim EASI (siehe oben), alle Symptome in einem Gesamtscore zusammengeführt. Aufgrund der Anlage des Instruments <u>erlauben Auswertungen des Gesamtscores somit keine Rückschlüsse darauf, wie belastend die einzelnen Symptome</u> (Hautveränderungen, Juckreiz, Schlaflosigkeit) separat für die Patientinnen und Patienten sind. Für die Hautveränderungen gibt der SCORAD-Gesamtscore – zusätzlich zu der Tatsache, dass darin Juckreiz und Schlaflosigkeit miterfasst sind – <u>keine genaue Auskunft über die Lokalisation der betroffenen Körperstellen</u>. Diese ist für die Einschätzung des patientenrelevanten Behandlungserfolges einer Therapie der atopischen Dermatitis</p>	<p>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: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bedeutsam, da auch bei einer Reduktion des SCORAD-Gesamtscores möglicherweise eine Symptomausprägung an bestimmten Körperregionen wie zum Beispiel am Kopf bestehen bleibt, deren Betroffenheit von den Patientinnen und Patienten als besonders beeinträchtigend empfunden wird.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der SCORAD stellt ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades der Atopischen Dermatitis durch den Arzt im Rahmen von klinischen Studien dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere von großer Relevanz (4-6, 10).</p> <p>Je höher die SCORAD-Reduktion, desto größer ist der Nutzen für den Patienten in Bezug auf eine verbesserte Symptomatik und damit einhergehend auch einer Verbesserung der Lebensqualität. So konnte eine Beobachtungsstudie mit 4220 Atopische Dermatitis-Patienten (Alter \geq 1 Monate) zeigen, dass der SCORAD mit dem DLQI korreliert (11). Da der SCORAD sechs Hautsymptome und zwei subjektive Symptome der Atopischen Dermatitis erfasst, ist eine Verbesserung dieser Symptome mit einem Nutzen für den Patienten verbunden.</p> <p>Eine Verbesserung um 75% bzw. 90% des SCORADs ist somit (trotz der Unsicherheit über die Lokalisation der Läsionen) für den Patienten mit einer deutlichen Verbesserung der Erkrankung und somit Lebensqualität verbunden und als patientenrelevant einzuschätzen.</p> <p>Auch der G-BA erkennt den SCORAD als etabliertes Instrument zur Beurteilung des Schweregrads der atopischen Dermatitis an. Er wertet ein SCORAD 75 — bzw. ein SCORAD 90 – Response als patientenrelevant und führt den SCORAD 75 und SCORAD 90 zur Nutzenbewertung in den Tragenden Gründen zum Beschluss von</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dupilumab D-328 an (9).</p> <p>Basierend auf dieser Datenlage sollte der SCORAD nicht nur ergänzend dargestellt werden, sondern bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p>	
<p>Patientenrelevanz von EASI 75 und EASI 90</p> <p><u>Originalwortlaut:</u></p> <p>Dossierbewertung A19-75, S. 17:</p> <p>„In der vorliegenden Datenkonstellation 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“</p> <p>Dossierbewertung A19-75, S. 18:</p> <p>„In Anhang C werden ergänzend die Ergebnisse zu den Endpunkten EASI 75, EASI 90, SCORAD 75 und SCORAD 90 jeweils für das Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre sowie für die Gesamtpopulation der Studie CHRONOS dargestellt.“</p> <p>Dossierbewertung A17-63, S.60:</p> <p>„Der Einschätzung des pU wird <i>nicht gefolgt</i>. Die Veränderungen der Symptome Erythem, Ödem / Papelbildung, Abschürfung sowie Lichenifikation der Haut, die über den EASI geschätzt werden, sind zwar patientenrelevant. Wie oben dargestellt, werden beim EASI diese Symptome jedoch aus verschiedenen betroffenen Körperregionen zusammengeführt. <i>Aufgrund derartiger Integration</i></p>	<p>Der EASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von Relevanz.</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>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>der Werte gibt der finale EASI-Wert allein keine genaue Auskunft über die Lokalisation der betroffenen Körperstellen.</u> Diese ist für die Einschätzung des patientenrelevanten Behandlungserfolges einer Therapie der atopischen Dermatitis bedeutsam, da auch bei einer Reduktion des EASI-Wertes möglicherweise Symptom-ausprägung an bestimmten Körperregionen wie zum Beispiel am Kopf bestehen bleibt, deren Betroffenheit von den Patientinnen und Patienten als besonders beeinträchtigend empfunden wird. Aufgrund der Anlage des Instruments erlauben Auswertungen zu EASI 90 und EASI 75 deshalb <u>keine Rückschlüsse darauf, wie belastend die verbleibenden Symptome für die Patientinnen und Patienten sind.</u> Eine Einschätzung der <u>klinischen Relevanz</u> der Änderungen im EASI ist aufgrund der Gestaltung des Instruments <u>schwierig</u>. Um diese Unsicherheiten aufzuheben, ist die Betrachtung des EASI 100 notwendig, durch den eine vollständige Remission der Erkrankung abgebildet ist.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Der EASI-Score stellt ein etabliertes und akzeptiertes Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt im Rahmen von klinischen Studien dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere von großer Relevanz. Eine Verbesserung des EASI 75 bzw. EASI 90 wird als patientenrelevant gewertet.</p> <p>Die HOME-Initiative (Harmonising Outcome Measure for Eczema) hat den EASI-Score als das bevorzugte Instrument zur Erfassung der klinischen Symptome der Atopischen Dermatitis in klinischen Studien bestimmt (12). Der EASI nimmt somit eine ähnliche Schlüsselrolle bei</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Atopischen Dermatitis ein wie der PASI bei der Psoriasis. Schmitt et al. empfehlen ebenfalls SCORAD und EASI als validierte Scores in klinischen Studien.</p> <p>Je höher die EASI-Reduktion, desto größer ist auch der Nutzen für den Patienten. Insgesamt stellen der EASI 75 und EASI 90 wichtige klinische patientenrelevante Endpunkte dar.</p> <p>Auch der G-BA erkennt den EASI als Standardinstrument im deutschen Versorgungskontext zur Einstufung des Schweregrades, Diagnosestellung und Verlaufskontrolle der atopischen Dermatitis an. Der G-BA wertet sowohl ein EASI 75 – als auch ein EASI 90 – Response als patientenrelevant und führt den EASI75 und EASI90 zur Nutzenbewertung in den Tragenden Gründen zum Beschluss von Dupilumab D-328 an (9).</p> <p>Basierend auf dieser Datenlage sollte der SCORAD nicht nur ergänzend dargestellt werden, sondern bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

1. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004.
2. Regulation (EC) No 1902/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 amending Regulation 1901/2006 on medicinal products for paediatric use.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017.
4. Schmitt J, von Kobyletzki L, et al. Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2011;164(2):415-28.
5. Werfel T, Heratizadeh A, et al. S2k guideline on diagnosis and treatment of atopic dermatitis--short version. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;14(1):92-106.
6. Wollenberg A, Barbarot S, 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(5):657-82.
7. Wollenberg A, Bieber T. Proactive therapy of atopic dermatitis--an emerging concept. *Allergy*. 2009;64(2):276-8.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses Wirkstoff Dupilumab - Stenografisches Wortprotokoll 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-333/2017_12_01_Wortprotokoll_Dupilumab_D-328.pdf. [Zugriffsdatum: 17.05.2018].
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 17.5.2018].
10. Wollenberg A, Barbarot S, 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(6):850-78.
11. Coutanceau C, Stalder JF. Analysis of correlations between patient-oriented SCORAD (PO-SCORAD) and other assessment scores of atopic dermatitis severity and quality of life. *Dermatology*. 2014;229(3):248-55.
12. Schmitt J, Spuls PI, et al. The Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement to assess clinical signs of atopic eczema in trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):800-7.

5.3 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.12.2019
Stellungnahme zu	Dupilumab (Dupixent®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender 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 2. Dezember 2019 eine vom IQWiG veröffentlichte Nutzenbewertung zu Dupilumab (Dupixent®) von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Dupilumab im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. Das neue Anwendungsgebiet bezieht sich dabei auf die Jugendlichen ab 12 Jahren. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie unter Berücksichtigung bestimmter Therapien (topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 4, Tacrolimus (topisch), Ciclosporin) fest.</p> <p>Das IQWiG sieht insgesamt einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Die Bewertung des IQWiG basiert dabei auf der (zuvor bereits bewerteten) Erwachsenen-Studie CHRONOS mit einer Übertragung der Ergebnisse der Altersgruppe ≥ 18 bis < 40 Jahre auf Jugendliche. Die Beurteilung des Zusatznutzens ergibt sich insb. aus positiven Effekten bei der Symptomatik und der Lebensqualität.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Übertragung der Ergebnisse ist zu begrüßen</p> <p>Das IQWiG sieht für Dupilumab im neuen Anwendungsgebiet insgesamt einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Die Bewertung des IQWiG basiert auf der (zuvor bereits bewerteten) Erwachsenen-Studie CHRONOS mit einer Übertragung der</p>	<p>Eine Übertragbarkeit der Daten von Erwachsenen auf Jugendliche ist, wie auch das IQWiG in seiner Nutzenbewertung ausführt, im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis möglich, da Pathogenese und Krankheitsbild bei Jugendlichen und Erwachsenen hinreichend ähnlich sind, in der Studie CHRONOS keine bedeutsame</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ergebnisse der Altersgruppe ≥ 18 bis < 40 Jahre auf Jugendliche.</p> <p>Die vom IQWiG vorgenommene Übertragung der Evidenz aus der Studie CHRONOS auf die Zielpopulation der Jugendlichen ab 12 Jahren ist grundsätzlich zu begrüßen.</p>	<p>Effektmodifikation durch das Alter beobachtet wurde und sich in der Studie AD-1526 konsistente und große Effekte über die verschiedenen in beiden Studien erhobenen Endpunkte hinweg zeigten</p>
<p>Ausschluss der Ergebnisse zu den Endpunkten EASI und SCORAD nicht sachgerecht und widerspricht der Verfahrenspraxis des G-BA</p> <p>Wie bereits in der Nutzenbewertung A17-63 zu der Erwachsenenpopulation schließt das IQWiG die Ergebnisse zum „Eczema Area and Severity Index“ (EASI) anhand der gemessenen Response (EASI 90 und EASI 75) aus seiner Nutzenbewertung aus. Auch die Ergebnisse zum „SCORing Atopic Dermatitis“ (SCORAD) anhand der gemessenen Response (SCORAD 90, SCORAD 75, SCORAD 50) aus.</p> <p>Das IQWiG stellte in der Nutzenbewertung A17-63 fest, dass das Instrument EASI sich vom im Anwendungsgebiet Psoriasis etablierten Instrument Psoriasis Area Severity Index (PASI) ableitet. Ein EASI 90 bzw. EASI 75 bedeutet jeweils eine 90% bzw. 75% Reduktion des EASI-Ausgangswertes, also der Symptomatik bei einer mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis. Den Ausschluss begründete das IQWiG analog zu seinem früheren Vorgehen bei PASI 75 und 90 in Verfahren zu Plaque-Psoriasis mit der Annahme, dass der finale EASI-Wert keine genaue Angabe zur Lokalisation und damit auch keine Rückschlüsse zur Belastung durch verbleibende Symptome erlaube. Damit sei die Einschätzung der klinischen Relevanz schwierig.</p> <p>Zum SCORAD stellte das IQWiG fest, dass es ein etabliertes Instrument zur Beurteilung des Schweregrades der atopischen Dermatitis sei. Ein SCORAD 90, SCORAD 75 bzw. SCORAD 50 bedeutet jeweils</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 Schweregrades der atopischen Dermatitis dar.</p> <p>Ein SCORAD 75 – bzw. ein SCORAD 90 - Response wird als patientenrelevant gewertet.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine 90%, 75% oder 50% Reduktion des SCORAD-Ausgangswertes, also der Symptomatik bei einer mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis. Wie schon bei EASI erlaube jedoch auch dieses Instrument keine genaue Angabe zur Lokalisation und damit auch keine Rückschlüsse zur Belastung durch verbleibende Symptome. Da die Einschätzung der klinischen Relevanz dadurch schwierig sei, wurde auch dieses Instrument gänzlich ausgeschlossen.</p> <p>Der Ausschluss der Endpunkte EASI 90 und EASI 75 ist nicht sachgerecht. Eine Verbesserung des EASI um 90 % bzw. 75 % für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis ist augenscheinlich per se patientenrelevant und nicht erst unter der Voraussetzung der Beeinträchtigung betroffener Körperregionen. Das IQWiG ignoriert damit auch die Erkenntnisse aus dem Stellungnahmeverfahren sowie aus der Bewertung des G-BA zur der Erwachsenenpopulation von Dupilumab, wonach Verbesserung des EASI 90 und EASI 75 als per se patientenrelevant gewertet wurden.</p> <p>Auch der Ausschluss der Endpunkte SCORAD 90 und SCORAD 75 ist nicht sachgerecht. Eine Verbesserung der Symptomatik um 90 % bzw. 75 % ist für Patienten mit mittel-schwerer bis schwerer atopischer Dermatitis augenscheinlich per se patientenrelevant und nicht erst unter der Voraussetzung der Beeinträchtigung betroffener Körperregionen. Das IQWiG ignoriert auch hier die Erkenntnisse aus dem Stellungnahmeverfahren sowie die Bewertung des G-BA zur der Erwachsenenpopulation von Dupilumab, worin die Endpunkte SCORAD 90 und SCORAD 75 als patientenrelevant in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.</p> <p>Insgesamt sind daher die Ergebnisse zu den Endpunkten EASI und SCORAD in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	

5.4 Stellungnahme Galderma Laboratorium GmbH

Datum	18. Dezember 2019
Stellungnahme zu	Dupilumab, Dupixent®
Stellungnahme von	Galderma Laboratorium GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kürzere Studiendauer für Kinder und Jugendliche angemessen</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) lehnt die Eignung der Zulassungsstudie für Dupilumab in der Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Jugendlichen ab zwölf Jahren („R668-AD-1526“) für die Ableitung eines medizinischen Zusatznutzens gemäß § 35a SGB V aufgrund der Behandlungsdauer von 16 Wochen ab, indem die vom Gemeinsamen Bundesausschuss geforderte Mindestbehandlungsdauer bei chronischen Erkrankungen wie der atopischen Dermatitis von mindestens 24 Wochen unterschritten wird.</p> <p>Galderma stützt die Befürwortung des pharmazeutischen Unternehmers einer kürzeren Studiendauer aufgrund der besondere Schutzbedürftigkeit von Kindern und Jugendlichen bei klinischen Studien.</p> <p>Die Schutzbedürftigkeit von Kindern und Jugendlichen bei klinischen Studien ergibt sich primär aus Regelungen auf europäischer Ebene mit umfassender Geltung (EU-Verordnung Nr. 1901/2006 über Kinderarzneimittel sowie EU-Richtlinie 2001/20/EG über die gute klinische Praxis bei der Entwicklung von Humanarzneimitteln):</p> <p>Kinder und Jugendliche sind zum einen nicht selbst einwilligungsfähig, unterscheiden sich jedoch auch in ihrer Entwicklung sowie physiologisch und psychologisch von Erwachsenen, so dass Forschungen, die Alter und Entwicklungsstand berücksichtigen, wichtig</p>	<p>In der Studie AD-1526 wird die korrekte und somit vom Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation untersucht, jedoch können die Ergebnisse nicht gegenüber dem Vergleichsarm betrachtet werden, da in diesem nach Auffassung des G-BA eine Untertherapie stattfand.</p>

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sind. So sind klinische Studien bei Arzneimitteln für Kinder notwendig, jedoch sollten die dafür erforderlichen klinischen Studien unter optimalem Schutz der Prüfungsteilnehmer stattfinden und unter festgelegten notwendigen Kriterien zum Schutz von Kindern bei klinischen Prüfungen (Artikel 4 und Begründung der EU-Richtlinie 2001/20/EG).</p> <p>Relevante Einschränkungen zur Durchführung klinischer Studien mit Kindern und Jugendlichen sind dabei aus der Leitlinie der Europäischen Arzneimittel-Agentur (ICH E11 (R1) guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population) oder der EU Verordnung Nr.1901/2006 für Kinderarzneimittel ableitbar:</p> <p>Klinische Studien für Kinder und Jugendliche müssen im Rahmen ethisch vertretbarer Forschung erfolgen und unnötige klinische Prüfungen vermeiden. Insbesondere ist die Vorlage eines pädiatrischen Prüfkonzepts bei dem Pädiatrie-Ausschuss der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) sowie der Genehmigung durch die zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer Voraussetzung, gefolgt von den jeweiligen Einhaltungsberichten (EU-Verordnung Nr. 1901/2006).</p> <p>So könnte für die Zulassung von Kinderarzneimitteln auch Evidenz außerhalb klinischer Studien hinreichen wie bereits vorliegende wissenschaftliche Erkenntnisse, Extrapolation oder klinische Modelle (ICH E11(R1)).</p> <p>Wenn also die Durchführung klinischer Studien geplant und genehmigt ist, sollte besonderes Augenmerk auf restriktive Prüfkriterien gelegt werden, wie insbesondere die Behandlungsdauer und die mögliche</p>	

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichstherapie. Die Therapiedauer sollte kurzmöglichst, d.h. bis zu dem erwarteten ersten signifikanten Behandlungseffekt geplant werden. Bspw. werden signifikante Unterschiede beim PP NRS unter Dupilumab im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit atopischer Dermatitis zwischen zwölf und 18 Jahren bereits nach vier Wochen erreicht und nach 16 Wochen liegen die Signifikanzlevel für die primären Endpunkte bei $p < 0.001$ (Simpson et al. 2019). Dieses Signifikanzniveau, also der Wahrscheinlichkeit des Zufalls von $< 1\%$, wird bereits deutlich vor Ablauf von 24 Wochen erreicht und der Studienzeitraum ist für den Nachweis von eindeutigen therapeutischen Effekten, insbesondere für Kinder und Jugendliche, hinreichend.</p> <p>Alle weiteren Erkenntnisse können aus weiteren Studien mit Erwachsenen oder als Beobachtungsstudie entnommen werden. Weiterhin sollte die maximal notwendige Belastung der Kinder und Jugendlichen als Studienteilnehmer auf eine Studienmedikation beschränkt sein, um Kinder und Jugendliche nicht weiteren Substanzen auszusetzen, sondern ausschließlich einen Behandlungseffekt des zu prüfenden Arzneimittels zu erfassen.</p>	
<p>Patientenrelevanz von EASI und SCORAD bleibt weiterhin unberücksichtigt</p> <p>Das IQWiG überträgt die Ergebnisse der CHRONOS-Studie zu Dupilumab in der Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Eignung für eine systemische Therapie auf die Patientenpopulation der zwölf bis 18-jährigen Patienten und leitet daraus den medizinischen Zusatznutzen ab.</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: Galderma Laboratorium GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG schließt wie bereits in seiner Nutzenbewertung vom 27. Februar 2018 (IQWiG 2018) erneut die patientenrelevanten Endpunkte gemessen anhand des EASI und des SCORAD zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens für Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht ein, trotz der bereits durch den Gemeinsamen Bundesausschuss anerkannten Patientenrelevanz der Werte $EASI \geq 75$ und $SCORAD \geq 75$ (G-BA 2018). Der Ausschluss erfolgt zwar nicht grundsätzlich, eine Verbesserung des Gesundheitszustandes zu 100 Prozent werde akzeptiert (EASI 100 und SCORAD 100), indem die Patientenrelevanz im Falle einer kompletten Remission keinen Zweifel lasse. Eine Teilremission hingegen (z.B. EASI 90, EASI 75, korrespondierend SCORAD 90, SCORAD 75) ließen keine Rückschlüsse auf die Belastung der Patienten und Patientinnen durch die verbleibenden Symptome zu (IQWiG 2018). Das IQWiG erkennt die Patientenrelevanz der einzelnen Symptome an, die Integration der Intensität und Lokalisation der Symptome in einen Gesamtwert des EASI oder SCORAD ermöglichen keine Auskunft über die weitere Belastung des Patienten.</p> <p>Dahingehend macht Galderma dieselben Einwände geltend wie auch in der Stellungnahme vom 22. März 2018 zur Nutzenbewertung des IQWiG vom 27. Februar 2018 (Galderma 2018):</p> <p>Anhand des EASI werden die Symptome Erythem, Ödem und Papelbildung, Exkoration sowie Lichenifikation der Haut jeweils getrennt für die Körperregionen Kopf und Hals/Nacken, Rumpf, Arme und Beine erfasst und mit einem Schweregrad von 0 (keine Symptome) bis 3 (schwere Symptome) eingeschätzt. Zusätzlich wird der Anteil der betroffenen Körperoberfläche prozentual zur Gesamtkörperoberfläche</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: Galderma Laboratorium GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>geschätzt und gewichtet. Aus diesen Werten wird ein Gesamtwert zwischen 0 und 72 errechnet (Hafinin 2001). Die Erhebung anhand des SCORAD ergibt ebenfalls einen Gesamtwert aus den Bereichen der Symptomatik (wie EASI und ergänzend Ödeme, nässende Haut und Krustenbildung sowie Trockenheit der nicht betroffenen Haut), das Ausmaß der betroffenen Hautareale und der Schwere der Betroffenheit. Insbesondere ergänzt der SCORAD die Einschätzung der Erkrankung durch den patientenberichteten Grad des Juckreizes und der Schlaflosigkeit. Der Gesamtwert liegt sodann zwischen 0 und 103 (Consensus Report ETFAD 1993).</p> <p>Dabei bleibt unberücksichtigt, dass die Ausprägung der atopischen Dermatitis sehr heterogen verläuft. Die betroffenen Hautareale können sich patientenindividuell sehr unterscheiden, ebenso die Auswirkungen auf die Schlafqualität oder die Reaktion des Patienten auf den Juckreiz, je nach Bedürfnis, diesen durch Kratzen zu lindern und damit die Läsionen auf der Haut zu verschlimmern. Selbst bei gleichen Erkrankungsbildern kann die Ausprägung für den einen Patienten belastender sein als für andere, indem es bspw. bei der Berufsausübung auf ein läsionsfreies Erscheinungsbild ankommt.</p> <p>Somit sind gerade die Gesamtwerte des EASI oder des SCORAD von hoher Relevanz, um auf den Gesamtverlauf der Erkrankung bei jedem Patienten schließen zu können.</p> <p>Die Belastung durch die atopische Dermatitis um die Hälfte (EASI 50 bzw. SCORAD 50) ist bereits eine für den Patienten spürbare therapeutische Verbesserung, jedenfalls aber eine Verbesserung um 75% oder sogar 90%.</p>	

Stellungnehmer: Galderma Laboratorium GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens anhand der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich</p> <p>Das IQWiG sieht hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Einschränkungen, die die Einstufung des medizinischen Zusatznutzens nicht quantifizieren lässt.</p> <p>Galderma stützt auch in diesen Verfahren die Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers und des Gemeinsamen Bundesausschusses, dass die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der CHRONOS-Studie durch Einsatz der Hintergrundtherapie mit topischen Glukokortikoiden (TCS) oder Calcineurininhibitoren (TCI) und Rescue-Therapie mit höher wirksamen topischen Therapien oder systemischen Therapieoptionen ein patientenindividuelles Therapieregime vorgehalten wurde, die je nach Schweregrad und Krankheitsverlauf angepasst werden konnte, wie es auch in der Behandlungsrealität erfolgt. Das gleiche gilt für das bewertungsgegenständliche Altersstratum.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist wie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss vorgegeben umgesetzt worden und der medizinische Zusatznutzen von Dupilumab ist quantifizierbar. Das entspricht auch der Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu den CHRONOS Daten vom 17. Mai 2018 (G-BA 2018).</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>

Literaturverzeichnis

Consensus Report ETFAD 1993

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

EU-Verordnung Nr. 1901/2006

Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des europäischen Parlaments und des Rates 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; ABl. 4, Seite 24 vom 7.1.2019.

EU-Richtlinie 2001/20/EG

Richtlinie 2001/20/EG des europäischen Parlaments und des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln; ABl. 378, S.1 vom 27.12.2006.

Galderma 2018

Stellungnahme der Galderma Laboratorium GmbH vom 22.03.2018 zur Nutzenbewertung des IQWiG.

G-BA 2018

Beschluss und tragende Gründe zum Beschluss des G-BA vom 17. Mai 2018 zur Nutzenbewertung von Dupilumab.

ICH E11 (R1)

Guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population, 28. Februar 2018; EMA/CPMP/ICH/2711/1999, Committee for Human Medicinal Products.

IQWiG 2018

Dossierbewertung Dupilumab (atopische Dermatitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V vom 27.02.2018.

Hafinin 2001

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

Simpson et al. 2019

Simpson E, Paller A, Siegfried E, Boguniewicz M, et al.; Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis A Phase 3 Randomized Clinical Trial; *JAMA Dermatol*. Published online November 6, 2019.

5.5 Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH

Datum	18.12.2019
Stellungnahme zu	Dupilumab (Dupixent®) Vorgangsnummer 2019-09-01-D-483
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 02.12.2019 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Dupilumab (Dupixent®) in der Indikation der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Jugendlichen ab 12 Jahren, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt (1).</p> <p>Lilly nimmt als Zulassungsinhaber von Baricitinib (Olumiant®) (2), welches sich aktuell in der klinischen Erforschung zur Behandlung der atopischen Dermatitis im Rahmen einer Indikationserweiterung befindet, nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Dupilumab (Dupixent®).</p>	<p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 5	<p>Übertragung der Ergebnisse des Altersstratums ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS auf Jugendliche</p> <p>Im Nutzendossier zur atopischen Dermatitis stellt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie AD-1526 dar, in der jugendliche Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis über 16 Wochen mit Dupilumab bzw. Placebo behandelt wurden. Da die Studie AD-1526 aus Sicht des IQWiG und des G-BA nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet ist, führt der pharmazeutische Unternehmer ebenfalls einen Evidenztransfer durch. Dieser beruht auf den Ergebnissen der Studie CHRONOS in der adulten Population, für welche bereits ein Zusatznutzen ausgesprochen wurde.</p> <p>Im Allgemeinen kommt ein Evidenztransfer gemäß AM-NutzenV § 5 Abs. 5a dann zum Tragen, wenn keine relevanten Studiendaten in der zugelassenen Population vorliegen.</p> <p>Der Transfer der Ergebnisse aus der Studie CHRONOS auf Jugendliche vor dem Hintergrund der vergleichbaren Pathogenese und Krankheitscharakteristika im vorliegenden Anwendungsgebiet ermöglicht es, den therapeutischen Bedarf für die Population der Jugendlichen mit mittelschweren bis schweren Verlaufsformen der atopischen Dermatitis zu adressieren.</p> <p>Lilly befürwortet, dass die Übertragung von Evidenz einer adulten</p>	<p>Eine Übertragbarkeit der Daten von Erwachsenen auf Jugendliche ist, wie auch das IQWiG in seiner Nutzenbewertung ausführt, im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis möglich, da Pathogenese und Krankheitsbild bei Jugendlichen und Erwachsenen hinreichend ähnlich sind, in der Studie CHRONOS keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter beobachtet wurde und sich in der Studie AD-1526 konsistente und große Effekte über die verschiedenen in beiden Studien erhobenen Endpunkte hinweg zeigten.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Population zur Ableitung eines Zusatznutzens bei Jugendlichen in diesem Fall seitens IQWiG akzeptiert wurde.	
S.21 f.	<p>Klassifizierung des Symptoms „Juckreiz“ als nicht-schwerwiegend</p> <p>Das IQWiG ordnet abweichend von der Einschätzung des pUs den Symptomendpunkt Juckreiz der Endpunktkategorie „nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen“ zu. Dieser Auffassung kann nicht gefolgt werden, da zahlreiche Studien sowie die deutsche S2 Leitlinie zur Neurodermitis insbesondere einen starken Juckreiz als schwerwiegendes Symptom nennen (3)(4).</p> <p>Chrostowska-Plak et al. (2013) konnten zeigen, dass Juckreiz maßgeblich zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führt und das Risiko einer Depression ebenfalls steigt (4). Deshalb sollte dieser als schwerwiegendes Symptom betrachtet werden.</p>	Zusammenfassend zeigen sich anhand der vorgelegten Daten unter der Endpunktkategorie Morbidität für die Symptome Juckreiz [...] ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab + TCS gegenüber Placebo + TCS.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 57	Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Studie AD-1526) Das IQWiG thematisiert die Verwendung des Lebensqualitäts-Instruments CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index) anstelle des DLQI (Dermatology Life Quality Index) in der Studie AD-1526. Hierbei ordnet das IQWiG dem Austausch der Frage zur Sexualität des DLQI durch eine Frage zum Schlaf des CDLQI eine untergeordnete Relevanz zu, da bei der Responder-Analyse nur Patientinnen und Patienten mit einem DLQI bzw. CDLQI von 0 oder 1 dargestellt werden. Lilly stimmt dieser Einschätzung zu. Der CDLQI ist ein häufig eingesetzter patientenberichteter Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität (5). Der G-BA stuft das Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 als patientenrelevant ein und der pU erachtet auch einen CDLQI von 0 oder 1 als patientenrelevantes Responsekriterium. Dies steht in Einklang mit der Einschätzung von Experten zur klinischen Interpretation von CDLQI Scores, dass bei einem CDLQI von 0 oder 1 die Lebensqualität der pädiatrischen Patienten nicht beeinflusst ist (6).	Darüber hinaus werden diese im Altersstratum der Patienten von ≥ 18 bis < 40 Jahren gezeigten Vorteile von Dupilumab in der CHRONOS-Studie deutlich durch die Ergebnisse der Studie AD-1526 gestützt.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dupilumab (atopische Dermatitis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 847 (A19-75). 2019.
2. Eli Lilly Nederland BV. Fachinformation. Baricitinib. Olumiant® 2 mg/4 mg Filmtabletten. Zulassungsnummer(n): 2 mg EU/1/16/1170/001-008; 4 mg EU/1/16/1170/009-016. (Stand: November 2019). 2019.
3. Deutsche Dermatologische Gesellschaft. Leitlinie Neurodermitis (atopisches Ekzem; atopische Dermatitis) S2k.AWMF Registernummer: 013-027. 2015.
4. Chrostowska-Plak D, Reich A, Szepietowski JC. Relationship between itch and psychological status of patients with atopic dermatitis. JEADV. 2013;27(2):e239-42.
5. Salek MS, Jung S, Brincat-Ruffini LA, MacFarlane L, Lewis-Jones MS, Basra MKA, Finlay AY. Clinical experience and psychometric properties of the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI), 1995 - 2012. BJD. 2013;169:734-59.
6. Waters A, Sandhu D, Beattie P, Ezughah F, Lewis-Jones S. Severity stratification of Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) scores. BJD. 2010;163:118-30.

5.6 Stellungnahme Novartis Pharma GmbH

Datum	18. Dezember 2019
Stellungnahme zu	Dupilumab/Dupixent®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 01.09.2019 hat für Dupilumab auf Grundlage des von der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH eingereichten Dossiers das Bewertungsverfahren nach § 35a SGB V begonnen.

Am 02.12.2019 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 847) zur Dossierbewertung von Dupilumab (Indikation atopische Dermatitis, Jugendliche ab 12 Jahren) - 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 Ciclosporin**

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Jahrestherapiekosten von Ciclosporin</p> <p>Die Ciclosporin-Dosis richtet sich laut Fachinformation nach dem individuellen Körpergewicht. Der pU setzt für die Berechnung der Dosierung von Ciclosporin eine Spanne von 65,2 kg für 16- bis unter 17-Jährige und 67 kg für 17- bis unter 18-Jährige an. Diese Spanne entspricht dem Körpergewicht eines durchschnittlichen Deutschen entsprechenden Alters nach den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2018.</p> <p>Mehrere epidemiologische und klinische Studien aus den letzten 10 Jahren zeigen jedoch eine Assoziation zwischen atopischer Dermatitis und Übergewicht sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen (1-6). Es kann daher davon ausgegangen werden, dass jugendliche Patienten mit atopischer Dermatitis ein höheres mittleres Körpergewicht als die jugendliche deutsche Gesamtbevölkerung haben.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Kusunoki T, Morimoto T, Nishikomori R, Heike T, Ito M, Hosoi S, et al. Obesity and the prevalence of allergic diseases in schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19(6):527-534.
2. Suárez-Varela MM, Álvarez LG, Kogan MD, Ferreira JC, Gimeno AM, Ontoso IA, et al. Diet and Prevalence of Atopic Eczema in 6 to 7-Year-Old Schoolchildren in Spain: ISAAC Phase III. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20(6):469-475.
3. Murray CS, Canoy D, Buchan I, Woodcock A, Simpson A, Custovic A. Body mass index in young children and allergic disease: gender differences in a longitudinal study. *Clin Exp Allergy.* 2011;41(1):78-85.
4. Silverberg JI, Kleiman E, Lev-Tov H, Silverberg NB, Durkin HG, Joks R, et al. Association between obesity and atopic dermatitis in childhood: a case-control study. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(5):1180-1186 e1181.
5. Silverberg JI, Silverberg NB, Lee-Wong M. Association between atopic dermatitis and obesity in adulthood. *Br J Dermatol.* 2012;166(3):498-504.
6. Silverberg JI, Becker L, Kwasny M, Menter A, Cordero KM, Paller AS. Central obesity and high blood pressure in pediatric patients with atopic dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2015;151(2):144-152.

5.7 Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie

Datum	19. Dezember 2019
Stellungnahme zu	Dupilumab (Dupixent®) Anwendungsgebiet: Atopische Dermatitis bei Jugendlichen
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei der atopischen Dermatitis (AD) handelt es sich um eine chronische Hauterkrankung. Dauerhafte Entzündungen sowie starker Juckreiz führen zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität.</p> <p>Für jugendliche Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD, die eine systemische Therapie benötigen, besteht ein erheblicher ungedeckter therapeutischer Bedarf. Mit Dupilumab steht nach mehreren Jahrzehnten nun ein neuer Wirkstoff für diese Population zur Verfügung.</p> <p>Übertragung der Evidenz von Erwachsenen auf Jugendliche</p> <p>Im Nutzenbewertungsdossier in der Indikation mittelschwere bis schwere AD bei Jugendlichen stellt der pU einerseits die Daten einer 16-wöchigen RCT bei Jugendlichen (AD-1526) in Verbindung mit einer offenen Langzeitstudie dar, bezieht aber auch die Daten der erwachsenen Patienten aus der CHRONOS-Studie mit ein. Dies ist aus seiner Sicht möglich, weil die Grundvoraussetzungen für eine Übertragung der Evidenz (vergleichbarer Wirkmechanismus, vergleichbares Krankheitsbild, Vergleichbarkeit von Wirksamkeit und Sicherheit, Zusatznutzen bei Erwachsenen und vergleichbare zVT) in den beiden Altersgruppen gegeben sind.</p> <p>Das IQWiG folgt zwar der vom pU dargestellten Methodik der Fortschreibung der Daten aus der Studie AD-1526 von Woche 16 auf Woche 24 nicht, erkennt aber seinerseits an, dass eine Übertragung der Evidenz möglich ist und stimmt in dieser Hinsicht dem pU zu. Das IQWiG verweist dabei darauf, dass Pathogenese und Krankheitsbild im Anwendungsgebiet bei Jugendlichen und Erwachsenen hinreichend ähnlich seien und dass in der Studie CHRONOS keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter beobachtet wird. Außerdem wird auf</p>	<p>Eine Übertragbarkeit der Daten von Erwachsenen auf Jugendliche ist, wie auch das IQWiG in seiner Nutzenbewertung ausführt, im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis möglich, da Pathogenese und Krankheitsbild bei Jugendlichen und Erwachsenen hinreichend ähnlich sind, in der Studie CHRONOS keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter beobachtet wurde und sich in der Studie AD-1526 konsistente und große Effekte über die verschiedenen in beiden Studien erhobenen Endpunkte hinweg zeigten.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die über alle Endpunkte hinweg großen und konsistenten Effekte zu Woche 16 in der Jugendlichen-Studie verwiesen.</p> <p>Das IQWiG zieht in der Folge das Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre aus der CHRONOS-Studie zur Ableitung eines Zusatznutzens heran. Im Ergebnis kommt das IQWiG auf Basis dieser Daten zur gleichen Einschätzung wie im Nutzenbewertungsverfahren bei erwachsenen Patienten mit AD und leitet einen Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Von einer Herabstufung der Ergebnissicherheit sieht das IQWiG bei den Jugendlichen mit Blick auf die großen und konsistenten Effekte in der Studie AD-1526 ab.</p> <p>Der BPI begrüßt die Einschätzung und auch den nachvollziehbaren Ansatz des IQWiG, den Zusatznutzen basierend auf Daten aus der CHRONOS-Studie auf die Gruppe der Jugendlichen zu übertragen.</p> <p>Der G-BA hat in dem Verfahren zu Dupilumab in der Indikation mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis bei Erwachsenen anerkannt, dass es sich bei dem Wirkstoff um die erste systemische Therapieoption zur Langzeitbehandlung im Indikationsgebiet handelt. Basierend auf der Studie CHRONOS hat der G-BA einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer AD abgeleitet⁹.</p> <p>Von einer Übertragbarkeit der Daten ausgehend und die Daten der Erwachsenen heranziehend ist es folgerichtig auch die Feststellung zum Ausmaß des Zusatznutzens von der Gruppe der erwachsenen Patienten auf die der jugendlichen Patienten zu übertragen.</p>	

⁹ 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: 18.12.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_TrG.pdf

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Auch für jugendliche Patienten in der Indikation mittelschwere bis schwere AD sollte demnach ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ausgesprochen werden.	
<p>Endpunkte EASI 75/90 und SCORAD 75/90 berücksichtigen</p> <p>Die Endpunkte EASI 75 und EASI 90 werden vom IQWiG nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Beim EASI würden die Symptome aus verschiedenen Körperregionen zusammengeführt, weswegen keine Aussage darüber getroffen werden könne, ob trotz einer allgemeinen Reduktion des EASI bei bestimmten, besonders betroffenen Körperregionen Beeinträchtigungen weiterhin vorhanden sind. Das Institut verweist auf die Nutzenbewertung bei Erwachsenen, in der stattdessen der EASI 100 zur Abbildung einer vollständigen Remission der Erkrankung verlangt wurde.</p> <p>Das IQWiG stellt hier fest, dass Patienten die Symptome an bestimmten sichtbaren Körperregionen als belastender empfinden als an anderen Lokalisationen. Dieses Empfinden ist jedoch patientenindividuell sehr unterschiedlich. Sichtbare Symptome stellen für den Patienten sicherlich eine hohe psychische Belastung dar. Es kann aber nicht per se davon ausgegangen werden, dass diese stärker empfunden wird als die Belastung, läsionale, zum Teil offene, juckende Hautstellen ständig bedeckt tragen zu müssen.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat zudem in der Indikation Psoriasis in der Vergangenheit sowohl PASI 100 (als Maß für die Remission) als auch PASI 75 und PASI 90 (als Maß für die Response) herangezogen.</p> <p>EASI 75 und EASI 90 sollten daher bei der Quantifizierung des Zusatznutzens als Maß für die Response berücksichtigt werden.</p>	<p>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: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auch die Endpunkte SCORAD 75 und SCORAD 90 werden vom IQWiG nicht zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen, da alle Symptome in einem Gesamtscore zusammengeführt würden. Mit analoger Begründung wie beim EASI möchte das Institut nur den SCORAD 100 betrachten.</p> <p>Für die Hautveränderungen gilt nach Ansicht des BPI die bereits oben erwähnte Annahme, dass bestimmte Lokalisationen generell von Patienten als belastender empfunden werden als andere, für den SCORAD ebenso wenig wie für den EASI. Die Lokalisation des Juckreizes scheint zudem für das Ausmaß der Beeinträchtigung nicht relevant zu sein. Die patientenberichteten Komponenten des SCORAD sind also bezogen auf den Juckreiz vom Ort des Auftretens weitgehend unabhängig bzw. kann für diese bezogen auf die Schlafstörungen keine Lokalisation vorgenommen werden.</p> <p>Auch SCORAD 75 und SCORAD 90 sollten daher zur Quantifizierung des Zusatznutzens als Maß für die Response berücksichtigt werden.</p> <p>Es wird in diesem Zusammenhang auf das Nutzenbewertungsverfahren bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD für den vorliegenden Wirkstoff verwiesen, in dem der G-BA die Endpunkte EASI 75/90 sowie SCORAD 75/90 als patientenrelevant anerkannt hat. Deren Patientenrelevanz sollte auch im Nutzenbewertungsverfahren bei jugendlichen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD anerkannt werden.</p>	

5.8 Stellungnahme Almirall Hermal GmbH

Datum	16. Dezember 2019
Stellungnahme zu	Dupilumab / Dupixent®
Stellungnahme von	Almirall Hermal GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Almirall Hermal GmbH entwickelt und vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Arzneimittel in der Indikation atopische Dermatitis und nimmt zum Verfahren Dupilumab/Dupixent® Stellung.</p> <p>Dupilumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen [1]. 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">▪ Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Jugendlichen ab 12 Jahren, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt.	<p>Die einführenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>1. Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V</p> <p>Der G-BA klassifiziert bei den topischen Vergleichstherapien die Glukokortikoide im Dokument „Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßige Vergleichstherapie“ wie folgt:</p> <p>„Glukokortikoide Klasse 3: z.B. Prednicarbat D07AC18 ... z.B. Methylprednisolonaceponat D07AC14 z.B. Amcinonid D07AC11“</p> <p>„Glukokortikoide Klasse 4: z.B. Clobetasolpropionat D07AD01 z.B. Betamethason D07XC01 ...““</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkung: Die Klassifizierung in die unterschiedlichen Wirksamkeitsklassen ist nicht für alle Wirkstoffe klar. Bei Prednicarbat 0,25% Creme / Fettsalbe / Salbe und Methylprednisolonaceponat 0,1% Creme handelt es sich, nach Niedner (1996), um Glukokortikoide der Klasse 2. Bei Betamethasondipropionat 0,64 mg / 30 mg pro g Salbe (Fertigarzneimittel „Betamethason HEXAL comp“) – um ein Glukokortikoid der Klasse 3 [2-4]. Die ATC-Codes folgen einer anderen Gruppierung: so ist Prednicarbat unter D07AC 18 als Klasse-3-Glukokortikoid gelistet, allerdings handelt es sich bei Betamethason Hexal comp um ein Kombinationsprodukt, dass auf einen Klasse-3-Glukokortikoid basiert und somit nicht der Klasse 4 zugeordnet wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Einklassifizierung der Wirkstoffe in der Evidenzrecherche ist entsprechend der zu grundlegenden Klassifizierung nach ATC-Code resp. nach Niedner (1996) eindeutig zu kennzeichnen und entsprechend vorzunehmen.</p>	
<p>2. Ciclosporin ist nicht zur Dauerbehandlung empfohlen</p> <p>Der G-BA definiert als zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 4 ▪ Tacrolimus (topisch) 	<p>Gemäß Zulassung stellt Ciclosporin ausschließlich eine Therapieoption für Jugendliche ab 16 Jahren zur Behandlung von schweren Formen einer länger bestehenden atopischen Dermatitis, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind, dar. Nebenwirkungen und Kontraindikationen sind zu beachten.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">▪ Ciclosporin <p>Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p> <p>Dabei wurde durch eine Fußnote darauf hingewiesen, dass Ciclosporin ausschließlich für Jugendliche ab 16 Jahren zur Behandlung von schweren Formen einer länger bestehenden atopischen Dermatitis angewendet wird, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.</p> <p>Anmerkung: Ciclosporin ist nicht für die unbegrenzte Daueranwendung zugelassen und auch nur für einen begrenzten Zeitraum bis zu 1 Jahr zugelassen. Außerdem kann laut aktueller Fachinformation eine Anwendung von Ciclosporin bei Kindern außerhalb der Transplantationsindikationen, mit Ausnahme des nephrotischen Syndroms, nicht empfohlen werden [5]. Laut Web-Ressource des IQWiG „www.gesundheitsinformation.de“ wird mit Ciclosporin aufgrund der möglichen Nebenwirkungen nur in Ausnahmefällen länger als sechs Monate behandelt [6]. Des Weiteren erläutert der G-BA in den Tragenden Gründen zum Dupilumab-Bewertungsverfahren, dass auch für Ciclosporin keine Empfehlung für eine längere Gabe abgeleitet werden kann [7].</p> <p>Dupixent ist für eine Dauertherapie mit und ohne gleichzeitige Gabe von topischen Kortikoiden zugelassen. Wenn im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von einer chronischen Erkrankung ausgegangen wird, deren Zusatznutzen in der Dauertherapie nur durch eine mindestens 24 Wochen andauernde Studie nachzuweisen ist, muss die zweckmäßige Vergleichstherapie diese Anforderung erfüllen und eine entsprechende Empfehlung durch die Leitlinien vorliegen. Dies ist für</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ciclosporin nicht der Fall. Daher sollte die Gabe von Ciclosporin nur für die Rescue-Medikation eine Option darstellen.	
<p>3. Die Übertragung der klinischen Evidenz von Erwachsenen auf Jugendliche im Rahmen der Nutzenbewertung ist zu begrüßen und sollte regelhaft anerkannt werden</p> <p>Die klinischen Ergebnissen aus Studien mit Kindern und Jugendlichen, die im Rahmen der Zulassung anerkannt worden sind, sind im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis unter Verwendung von etablierten Methoden der Übertragung / Extrapolation im Regelfall immer anzuerkennen.</p>	<p>Eine Übertragbarkeit der Daten von Erwachsenen auf Jugendliche ist, wie auch das IQWiG in seiner Nutzenbewertung ausführt, im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis möglich, da Pathogenese und Krankheitsbild bei Jugendlichen und Erwachsenen hinreichend ähnlich sind, in der Studie CHRONOS keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter beobachtet wurde und sich in der Studie AD-1526 konsistente und große Effekte über die verschiedenen in beiden Studien erhobenen Endpunkte hinweg zeigten.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall

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.17, S.18	<p>1. Berücksichtigung von EASI 75, EASI 90, SCORAD 50, SCORAD 75 und SCORAD 90 als patientenrelevante Endpunkte</p> <p>Das IQWiG erkennt die Endpunkte EASI 75, EASI 90, SCORAD 50, SCORAD 75 und SCORAD 90 (Response) nicht als patientenrelevant an.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Im aktuellem Nutzenbewertungsbericht äußert sich das IQWiG dazu nicht explizit, aber in seinem initialem Bericht Nr. 601 [8] begründet es den Ausschluss von EASI 75 bzw. EASI 90 damit, dass die Veränderungen der Symptome Erythem, Ödem / Papelbildung, Abschürfung sowie Lichenifikation der Haut, die über den EASI geschätzt werden, zwar patientenrelevant seien, aber der finale EASI-Wert aufgrund der Integration der Werte aus verschiedenen betroffenen Körperregionen allein keine genaue Auskunft über die Lokalisation der betroffenen Körperstellen gäbe. Ähnlich beurteilte das IQWiG, dass die Hautveränderungen sowie die Symptome Juckreiz und Schlaflosigkeit, die über den SCORAD bewertet werden, zwar patientenrelevant seien; allerdings werden bei dem SCORAD alle Symptome in einem Gesamtscore zusammengeführt. Aufgrund der Anlage des Instruments erlauben</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

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>Auswertungen des Gesamtscores somit keine Rückschlüsse darauf, wie belastend die einzelnen Symptome (Hautveränderungen, Juckreiz, Schlaflosigkeit) separat für die Patientinnen und Patienten sind. Für die Hautveränderungen gibt der SCORAD-Gesamtscore – zusätzlich zu der Tatsache, dass darin Juckreiz und Schlaflosigkeit miterfasst sind – keine genaue Auskunft über die Lokalisation der betroffenen Körperstellen. Diese ist für die Einschätzung des patientenrelevanten Nutzens einer Therapie der atopischen Dermatitis bedeutsam, da auch bei einer Reduktion des SCORAD-Gesamtscores möglicherweise eine Symptomausprägung an bestimmten Körperregionen wie zum Beispiel am Kopf bestehen bleibt, deren Betroffenheit von den Patientinnen und Patienten als besonders beeinträchtigend empfunden wird.</p> <p>Das IQWiG widerspricht hier dem Vorgehen des G-BA. In der Zusammenfassenden Dokumentation zum Beratungsverfahren zur Balneophototherapie schreibt der G-BA (Stand: 21. Mai 2008) [9]: „Auf Grund der noch nicht ausreichenden Datenlage zur Nutzenbewertung wird die Beschlussfassung zur Methode der synchronen Balneophototherapie bei der Indikation atopisches Ekzem gemäß § 21 Abs. 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für die Dauer von drei Jahren ausgesetzt. Die Aussetzung des Beschlusses wird an die Maßgabe gebunden, dass durch</p>	

Stellungnehmer: Almirall

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>Studien, insbesondere im Rahmen von Modellvorhaben i. S. d. §§ 63 bis 65 SGB V, innerhalb der vom G-BA festgelegten Frist und unter Einhaltung der nachfolgend festgelegten Anforderungen aussagekräftige wissenschaftliche Unterlagen beschafft werden. Ziel dieser Studien ist die Gewinnung wissenschaftlicher Daten zu patientenrelevanten Endpunkten (z. B. SCORAD-Verbesserung)“ [9]. Hier wird die SCORAD-Verbesserung im allgemeinen als patientenrelevanter Endpunkt aufgeführt.</p> <p>Ganz anders als das IQWiG beurteilte der G-BA die beiden Instrumente EASI und SCORAD [7]. Der G-BA weist darauf hin, dass sowohl der EASI als auch SCORAD im deutschen Versorgungskontext Standardinstrumente zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt darstellen und für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere der atopischen Dermatitis in der Versorgung von Relevanz sind. Die beiden Scores bzw. Response-Zielgröße EASI 75, EASI 90, SCORAD 50, SCORAD 75 und SCORAD 90 wurden vom G-BA als relevante Endpunkte anerkannt und zur Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: EASI 75, EASI 90, SCORAD 50, SCORAD 75 und SCORAD 90</p>	

Stellungnehmer: Almirall

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)
	sind als patientenrelevante Endpunkte zu bewerten.	
S.4, S.30	<p>2. Die Studie AD-1526 ist für die Nutzenbewertung geeignet</p> <p>Das IQWiG schließt die Studie AD-1526 aus der Nutzenbewertung aus, da die Behandlungsdauer zu kurz sei.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Studiendauer von 16 Wochen bei Patienten mit atopischer Dermatitis ist durchaus ausreichend, um einen Zusatznutzen abzuleiten, da atopische Dermatitis durch den Patienten stark belastende Symptome gekennzeichnet ist, die auch in einer kürzeren Studiendauer adäquat erfasst werden können.</p> <p>Außerdem dürfen laut der Verordnung über Kinderarzneimittel (EG) Nr. 1901/2006 [10] bzw.1901/2006 bzw. nach Empfehlung von der zentralen Ethikkommission bei der Bundesärztekammer [11] Studien an Kindern nur dann durchgeführt werden, „wenn ihre Fragestellung durch vergleichbare Studien bei Erwachsenen nicht oder nur unzureichend beantwortet werden kann“, was nicht der Fall ist, weil es sich um eine Indikationserweiterung für Kinder und Jugendliche handelt, und die vorliegenden Erfahrungen bei Erwachsenen keinen Wirkverlust innerhalb von 24 Wochen zeigen</p>	In der Studie AD-1526 wird die korrekte und somit vom Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation untersucht, jedoch können die Ergebnisse nicht gegenüber dem Vergleichsarm betrachtet werden, da in diesem nach Auffassung des G-BA eine Untertherapie stattfand.

Stellungnehmer: Almirall

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>[12]. Es ergibt sich also keine Evidenz, die Studiendaten auch ohne Fortschreibung der Daten anzuzweifeln.</p> <p>Die im Rahmen der Zulassung geschaffene Evidenz ist für die Population der Jugendlichen ab 12 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>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Studie AD-1526 ist nicht aufgrund der Studiendauer von 16 Wochen statt 24 Wochen auszuschließen und für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p>	
S.4, S.13	<p>3. Die Studie AD-1526 ist für die Nutzenbewertung geeignet</p> <p>Das IQWiG schließt die Studie AD-1526 aus der Nutzenbewertung aus, da die zVT nicht umgesetzt sei.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Anwendung von Dupixent ist mit und ohne Anwendung von</p>	<p>In der Studie AD-1526 wird die korrekte und somit vom Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation untersucht, jedoch können die Ergebnisse nicht gegenüber dem Vergleichsarm betrachtet werden, da in diesem nach Auffassung des G-BA eine Untertherapie stattfand.</p>

Stellungnehmer: Almirall

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>topischen Kortikosteroiden und topischen Calcineurininhibitoren möglich [1]. Die Studie AD-1526 wurde zur Zulassung in Abstimmung mit den Behörden erstellt und durchgeführt. Die Patienten hatten im Rahmen der Rescue-Therapie jederzeit auch außerhalb der Visiten Zugang zu entsprechender topischer Medikation und wendeten diese, wie im Dossier berichtet, auch an. Der „bei-Bedarf- Einsatz“ von topischen Kortikoiden entspricht im Allgemeinen der deutschen Leitlinie [13].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Studie AD-1526 ist nicht aufgrund der mangelnden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auszuschließen und für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p>	
S.5, S.25, S.30	<p>4. Die Übertragung der klinischen Evidenz von Erwachsenen auf Jugendliche im Rahmen der Nutzenbewertung ist zu begrüßen</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Im Rahmen der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist in Abschnitt 5a geregelt, dass ein Zusatznutzen anerkannt werden kann, sofern die Übertragung der Evidenz nach</p>	<p>In der Studie AD-1526 wird die korrekte und somit vom Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation untersucht, jedoch können die Ergebnisse nicht gegenüber dem Vergleichsarm betrachtet werden, da in diesem nach Auffassung des G-BA eine Untertherapie stattfand.</p>

Stellungnehmer: Almirall

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>dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis neben der Zulassung auch im Hinblick auf die Nutzenbewertung zulässig und begründet ist [14].</p> <p>Das IQWiG erkennt die Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen (≥ 18 bis < 40 Jahre) aus der CHRONOS-Studie auf die jugendliche Zielpopulation (< 18 Jahre) anhand der Ähnlichkeit der Pathogenese und des Krankheitsbildes von beiden Patientengruppen sowie den vergleichenden klinischen Daten in verschiedenen Endpunkten an. Diese Datenübertragung ist begrüßenswert und sachlich gerechtfertigt, da die Population der Kinder und Jugendlichen ab 12 Jahren unter dem vom pU dargelegten besonderen Schutz für Kinder und Jugendliche in klinischen Studien steht. Die vom IQWiG vorgebrachte Argumentation, dass nur Studien mit einer 24-wöchigen Behandlungsdauer für eine chronische Erkrankung maßgeblich sei und nur solche Studien vom G-BA im Regelfall gefordert sei, wird jedoch nicht gefolgt.</p> <p>Weder in der AM-NutzenV des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) [14] noch in der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) (Stand: 6. November 2019) [15] oder in der aktuellen Version 5.0 [16] und zur Diskussion stehenden neuen Methodenpapiers des IQWiG Version 6.0 [17] wird solch eine Studiendauer von 24 Wochen explizit genannt. Das IQWiG erläutert in seinem</p>	

Stellungnehmer: Almirall

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>Methodenpapier (Version 5.0, S.56): „Bezüglich des Auswahlkriteriums Mindeststudiendauer orientiert sich das Institut primär an Standards bezüglich des Nachweises der Wirksamkeit.“</p> <p>Wenn es bei früheren G-BA-Verfahren zu solchen Vorgaben zur Mindestbehandlungsdauer bei Erwachsenen unter anderen Konstellationen als Standard gekommen ist, dann liegt hier der Ausnahmefall bei der schutzbedürftigen Studienpopulation von Kindern und Jugendlichen in der atopischen Dermatitis (AD) vor. Die Ergebnisse zu Woche 16 erkennt das IQWiG auf S. 5 auch im Rahmen der Nutzenbewertung via Datenübertragung von Erwachsenen auf Kindern selbst an: „Innerhalb der Studie AD-1526 zeigen sich zu Woche 16 über die verschiedenen Endpunkte hinweg konsistente und große Effekte“.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Übertragung von klinischen Ergebnissen aus Studien mit Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche sind im Rahmen der Nutzenbewertung <u>im Regelfall</u> nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis sehr zu begrüßen.</p>	

Stellungnehmer: Almirall

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>5. Hinweis auf beträchtliche Verbesserung des Juckreizes</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Ähnlich wie bei der Dossierbewertung A17-63 [7] (Dupilumab bei Erwachsenen bei mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis) sind die statistischen Effektunterschiede für den Endpunkt Juckreiz so beträchtlich, dass die Ergebnissicherheit insgesamt nicht in Frage gestellt werden kann. Das IQWiG stuft das Verzerrungspotential methodisch als hoch ein und führt deshalb für den Endpunkt eigene Sensitivitätsanalysen durch, in denen die fehlenden Werte in beiden Behandlungsarmen gemäß dem Ereignisanteil in der Kontrollgruppe ersetzt wurden. Jedoch ist die Anzahl fehlender Werte nicht ausreichend, um den höchst patientenrelevanten Zusatznutzen in Bezug auf den Endpunkt Juckreiz in der Gesamtbetrachtung zu relativieren. Dies stützt sich auch auf die Tatsache, dass im aktuellen Methodenpapier des IQWiG keine expliziten Cut-Off-Werte für fehlende Werte in den Behandlungsarmen existieren, die eine Herabstufung der Aussagesicherheit rechtfertigen würden [16].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Endpunkt Juckreiz ist im Hinblick auf die Ergebnissicherheit als</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: Almirall

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)
	Hinweis auf eine beträchtliche Verbesserung zu bewerten. Wie auch die Endpunkte patientenberichtete Symptomatik (POEM), Gesundheitszustand sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität sollte ebenso der außerordentlich patientenrelevante Endpunkt Juckreiz im Hinblick auf die Ergebnissicherheit insgesamt als wenig verzerrt angesehen werden und somit als Hinweis auf eine beträchtliche Verbesserung in die Gesamtbewertung einfließen.	

Literaturverzeichnis

1. Sanofi Genzyme (2019): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Oktober 2019. [Zugriff: 12.12.2019]. URL: www.rote-liste.de.
2. Niedner R (1996): Glukokortikosteroide in der Dermatologie: Kontrollierter Einsatz erforderlich. Dtsch Arztebl International; 93(44):A-2868.
3. Hexal AG (2017): Fachinformation Betamethason HEXAL® comp; Fachinformation. Stand: Oktober 2017. [Zugriff: 12.12.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) (2019): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC-Index mit DDD-Angaben. [Zugriff: 12.12.2019]. URL: https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen/Produkte/Arzneimittel-Klassifikation/wido_arz_atc_gkv-ai_2019.pdf.
5. Teva (2018): Ciclosporin Pro; Fachinformation. Stand: April 2018. [Zugriff: 12.12.2019]. URL: www.fachinfo.de.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): Gesundheitsinformation.de - Neurodermitis, Lichttherapie und Medikamente zum Einnehmen. [Zugriff: 12.12.2019]. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/lichttherapie-und-medikamente-zum-einnehmen.2257.de.html?part=behandlung-ge>.
7. 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. Vom 17. Mai 2018. [Zugriff: 12.12.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_TrG.pdf.
8. IqwiG (2018): IQWiG-Berichte – Nr. 601. Dupilumab (atopische Dermatitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand 27.02.2018. [Zugriff: 12.12.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2206/2017-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab-D-328.pdf.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2008): Zusammenfassende Dokumentation zum Beratungsverfahren zur Balneophototherapie des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses“. Stand: 21. Mai 2008. [Zugriff: 12.12.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-694/2008-03-13-RMvV-Balneophototherapie_Abschluss.pdf.
10. 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>.
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: 12.12.2019]. 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. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, 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* (London, England); 389(10086):2287-303.
13. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, et al. (2016): S2k-Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis] – Kurzversion. *J Dtsch Dermatol Ges*; 14(1):92-106.
14. Bundesministerium der Gesundheit (BMG) (2019): Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) § 5 Zusatznutzen (5a), Stand vom 28. Dezember 2010, zuletzt geändert am 9.8.2019. [Zugriff: 12.12.2019]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Verfahrensordnung des G-BA (VerfO), Stand: 6. November 2019. [Zugriff: 12.12.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1970/VerfO_2019-07-18_iK-2019-11-19.pdf
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): Allgemeine Methoden (Version 5.0 vom 10.07.2017). [Zugriff: 12.12.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): Allgemeine Methoden (Entwurf für Version 6.0 vom 05.12.2019). [Zugriff: 12.12.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Entwurf-fuer-Version-6-0.pdf.

5.9 Stellungnahme GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	20. Dezember 2019
Stellungnahme zu	Dupilumab / Dupixent® Indikation: Atopische Dermatitis, Jugendliche ab 12 Jahren
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 02.12.2019 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführte Nutzenbewertung gem. §35a SGB V für den Wirkstoff Dupilumab (Dupixent®) im Anwendungsgebiet von jugendlichen Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt.</p> <p>Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit zugelassenen Arzneimitteln im Markt (u.a. Dermoxin, Betnesol-V, Emovate, Flutivate) und mit Produkten in der Entwicklung im entsprechenden Anwendungsgebiet nimmt GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG gemäß Kap. 5 §19 VerfO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Evidenztransfer der Ergebnisse der CHRONOS-Studie auf Jugendliche</p> <p>Basierend auf einem vom Hersteller vorgelegten Evidenztransfer von Ergebnissen der CHRONOS-Studie (Altersstratum ≥ 18 Jahren bis < 40 Jahre) bescheinigt das IQWiG einen Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Frage kommt (¹IQWiG 2019).</p>	<p>Eine Übertragbarkeit der Daten von Erwachsenen auf Jugendliche ist, wie auch das IQWiG in seiner Nutzenbewertung ausführt, im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis möglich, da Pathogenese und Krankheitsbild bei Jugendlichen und Erwachsenen hinreichend ähnlich sind, in der Studie CHRONOS keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter beobachtet wurde und sich in der Studie AD-1526 konsistente und große Effekte über die verschiedenen in beiden Studien erhobenen Endpunkte hinweg zeigten.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vor dem Hintergrund der besonderen Schutzwürdigkeit von Kindern und Jugendlichen im Rahmen klinischer Studien begrüßt GSK das Vorgehen des IQWiG in diesem Verfahren nachdem in der Vergangenheit ein Großteil weiterer Evidenztransfers in Kinderverfahren nicht akzeptiert worden sind, oftmals in Widerspruch zum Vorgehen der Zulassungsbehörde.</p>	
<p>Berücksichtigung der Studie AD-1526</p> <p>Zusätzlich zum Evidenztransfer der CHRONOS-Studie legt der pU für die Nutzenbewertung die Studie AD-1526 vor. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie zum Vergleich von Dupilumab zu Placebo bei Jugendlichen zwischen 12 und <18 Jahren mit seit mindestens einem Jahr bestehender chronischer atopischer Dermatitis.</p> <p>Das IQWiG lehnt die vom pU im Dossier dargestellte Studie AD-1526 mitunter mit der Begründung ab, dass die Studienlaufzeit von 16 Wochen nicht der regelhaft geforderten Studiendauer von mindestens 24 Wochen entspricht und die vorgenommene Fortschreibung der Studienergebnisse von 16 auf 24 Wochen nicht sachgerecht sei (¹IQWiG 2019).</p> <p>Grundsätzlich sind Studien bei Kindern und Jugendlichen nur dann zu befürworten, wenn die wissenschaftliche Fragestellung durch vergleichbare Studien bei Erwachsenen nicht ausreichend beantwortet</p>	<p>In der Studie AD-1526 wird die korrekte und somit vom Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation untersucht, jedoch können die Ergebnisse nicht gegenüber dem Vergleichsarm betrachtet werden, da in diesem nach Auffassung des G-BA eine Untertherapie stattfand.</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35 a ist es aus Sicht des G-BA jedoch notwendig einen Evidenztransfer der Ergebnisse der Erwachsenen (18 - ≤ 40 Jahre) auf die Jugendlichen durchzuführen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie in der an jugendlichen Patienten durchgeführten Studie AD-1526 mangelhaft umgesetzt war. Die Ergebnisse des Evidenztransfers werden dennoch durch die konsistenten und großen Effekte im Dupilumab-Arm der Studie AD-1526 gestützt.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>werden kann (²BMG, 2017).</p> <p>Aufgrund der besonderen Schutzbedürftigkeit von Kindern und Jugendlichen im Rahmen klinischer Studien ist aus Sicht von GSK die Studie AD-1526 auch mit einer Laufzeit von 16 Wochen für die Nutzenbewertung heranzuziehen, zumal in diesem Fall der maximale Behandlungseffekt nach 12-16 Wochen erreicht wird und ausreichend Evidenz aus einer Erwachsenenpopulation über > 24 Wochen vorliegt.</p> <p>Es ist von besonderer Wichtigkeit, dass neue innovative Arzneimittel auch Kindern und Jugendlichen zur Verfügung stehen, insbesondere da für diese vulnerable Patientenklientel oft nur begrenzte Therapieoptionen existieren. Neben dem Anspruch an eine qualitativ hochwertige Forschung ist hier die ethische Vertretbarkeit zur Durchführung von klinischen Studien bei Kindern der zentrale Punkt und damit verbunden die Forderung, dass Kinder nicht unnötig klinischen Prüfungen unterzogen werden sollen.</p> <p>Der vom IQWiG vorgenommene kategorische Ausschluss dieser vorgelegten Evidenz ist aus Sicht von GSK nicht nachvollziehbar und auch nicht mit den Prinzipien der „Evidence Based Medicine“ vereinbar.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

- 1 IQWiG Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu Dupilumab im Anwendungsgebiet Atopische Dermatitis vom 28.11.2019. IQWiG-Berichte – Nr. 847. Online verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3303/2019-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab_D-483.pdf (Zugriff 20.01.2019).
- 2 Bundesministerium für Gesundheit. Klinische Prüfungen: sichere Arzneimittel für Kinder und Jugendliche. 2017.

5.10 Stellungnahme Gesellschaft Pädiatrische Pneumologie GPP e.V.

Datum	22.12.2019
Stellungnahme zu	Dupilmaab/Dupixent
Stellungnahme von	Gesellschaft Pädiatrische Pneumologie GPP e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GPP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Stellungnahme des IQWiG wird bemängelt, dass die Studie R668-AD-1526 (im Folgenden als AD-1526 bezeichnet) nicht geeignet sei, um einen Zusatznutzen von Dupilumab abzuleiten. Als Begründung wird dafür angeführt, dass die Dauer dieser Studie nicht die geforderten 24 Wochen sondern lediglich 16 Wochen betrage.</p> <p>Eine Wirksamkeit nach 16 Wochen ist in der klinischen Studie jedoch eindeutig belegt. Aus Sicht der Fachgesellschaft können diese Befunde nicht pauschal ignoriert werden. Dieser Punkt gewinnt u.a. auch deswegen an Bedeutung, da sich aus andere klinischen Studien mit dem Präparat Dupilumab keinerlei Hinweise ergeben, dass sich die Wirksamkeit zwischen Woche 16 und 24 abschwächen.</p> <p>Die rein formalistische Betrachtung des IQWiG ignoriert an dieser Stelle den Umstand, dass doppel-blinde, placebo-kontrollierte Studien im Kindes- und Jugendalter aus ethischen Gründen im „besten Interesse des Kindes“ ein Gleichgewicht zwischen klinischer Forschung (möglichst umfangreiche Datengewinnung) und dem Interesse des individuellen Kindes (möglichst kurze Dauer einer placebo-kontrollierten Studie) zu wahren. Daten zur Sicherheit müssen im Gegensatz dazu einen längeren Beobachtungszeitraum umfassen, hierfür ist nach dem Dafürhalten der Fachgesellschaft jedoch kein placebo-kontrolliertes Design notwendig.</p> <p>Aus Sicht der Fachgesellschaft muss die Studie AD-1526 zwingend mit in die Beurteilung des IQWiG mit einbezogen werden.</p>	<p>In der Studie AD-1526 wird die korrekte und somit vom Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation untersucht, jedoch können die Ergebnisse nicht gegenüber dem Vergleichsarm betrachtet werden, da in diesem nach Auffassung des G-BA eine Untertherapie stattfand.</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35 a ist es aus Sicht des G-BA jedoch notwendig einen Evidenztransfer der Ergebnisse der Erwachsenen (18 - ≤ 40 Jahre) auf die Jugendlichen durchzuführen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie in der an jugendlichen Patienten durchgeführten Studie AD-1526 mangelhaft umgesetzt war. Die Ergebnisse des Evidenztransfers werden dennoch durch die konsistenten und großen Effekte im Dupilumab-Arm der Studie AD-1526 gestützt.</p>
<p>Das IQWiG gibt an, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht adäquat umgesetzt sei und argumentiert: In der Placebogruppe der</p>	<p>Aufgrund der Limitationen der verfügbaren Evidenz sowie des Evidenztransfers lässt sich hinsichtlich der Aussagesicherheit ein</p>

Stellungnehmer: GPP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studie AD-1526 haben 59% eine Rescue-Therapie in Woche 16 erhalten, allerdings seien nur 5% der Patienten in dieser Gruppe läsionsfrei oder fast läsionsfrei gewesen. Somit hätten ein relevanter Teil dieser Gruppe trotz behandlungsbedürftiger Symptomatik über den Studienverlauf keine medikamentöse Therapie erhalten.</p> <p>Diese Ergebnisse spiegelt den Behandlungsalltag in Klinik und Praxis mit AD-Patienten wieder: Trotz adäquater Anleitung und Besprechung von Therapieplänen werden diese nur bei einem Teil der Patienten (etwa 30%) im Praxisalltag umgesetzt. Diese mangelnde Adhärenz kann somit nicht als Argument verwendet werden, dass in der Studie die zweckmässige Vergleichstherapie nicht umgesetzt worden sei.</p> <p>Damit ist auch die Schlussfolgerung des IQWiG unzulässig, dass lediglich ein „nicht quantifizierbarer“ Zusatznutzen von Dupilumab in der Indikation AD bestehe.</p>	<p>Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GPP

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)
45	Die geschätzte Anzahl an Patientinnen und Patienten die für eine systemische Therapie in Betracht kommen und in der Altersklasse 12-18 Jahren sind, ist mit 5282 – 10.632 geschätzt worden. Nach Einschätzung der Fachgesellschaft ist die Zahl dieser Patienten eher an der unteren angegebenen Grenze anzusiedeln. Für den individuellen Patienten ist der „medical need“ allerdings beträchtlich, mit Dupilumab eine zusätzliche Behandlungsoption beim Atopischen Ekzem zur Verfügung zu haben.	Die Anzahl der Patienten in der gesamten GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung.

Literaturverzeichnis

5.11 Stellungnahme Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	20.12.2019
Stellungnahme zu	Dupilumab (Dupixent®) (2019-09-01-D-483)
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 als pharmazeutischer Hersteller der Wirkstoffe bzw. Arzneimittel</p> <ul style="list-style-type: none">• Azathioprin (Azamedac®) [1],• Methotrexat (metex®, MTX medac, Methotrexat medac, Trexject®) in den Darreichungsformen Tabletten, Injektionslösung, Fertigspritze und Fertipen [2] [3] [4] [5] [6]. <p>Die vorgenannten Wirkstoffe werden in dem zur Bewertung eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Sanofi-Aventis Deutschland GmbH bzw. sanofi-aventis groupe direkt [9] [10] und als „systemische Therapie“ indirekt [7] [8], in den entsprechenden G-BA Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [11] und im entsprechenden IQWiG-Bericht [12] angeführt.</p>	<p>Die einleitenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>2) Die Wirkstoffe Azathioprin und Methotrexat werden weltweit zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis eingesetzt [13] [14] [15], sind in den europäischen und deutschen Behandlungsleitlinien angeführt [16] [17] sowie Bestandteil der systemischen Vortherapie der durch den pharmazeutischen Hersteller vorgelegten Studien [10] [12].</p>	<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>
<p>3) Daher ist nach Einschätzung von Medac und nach den aktuellen nationalen und europäischen Behandlungsleitlinien der Fachgesellschaften [14] [15] [16] [17] unabdingbar, dass die durch den Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie („Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit von der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie“) eine angemessene Darstellung und</p>	<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>Bewertung der Wirkstoffe Azathioprin und Methotrexat beinhaltet.</p> <p>Das in der nationalen Leitlinie dargestellte Stufenschema der Behandlung der Neurodermitis [16] empfiehlt in Stufe 4 eine systemische immunmodulierende Therapie und führt beispielhaft Ciclosporin an („z.B. Ciclosporin A“).</p> <div data-bbox="271 576 981 1155" style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px auto; width: fit-content;"> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 5px;">Stufe 4: Persistierende, schwer ausgeprägte Ekzeme</td> <td style="padding: 5px;">Erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufen+ Systemische immunmodulierende Therapie (z.B. Ciclosporin A) *</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">⇕</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Stufe 3: Moderate Ekzeme</td> <td style="padding: 5px;">Erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufen + höher potente topische Glukokortikosteroide und/oder topische Calcineurininhibitoren** * ***</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">⇕</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Stufe 2: Leichte Ekzeme</td> <td style="padding: 5px;">Erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufe + Niedriger potente topische Glukokortikosteroide und/oder topische Calcineurininhibitoren** * ***</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">⇕</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Stufe 1: Trockene Haut</td> <td style="padding: 5px;">Topische Basistherapie Vermeidung oder Reduktion von Triggerfaktoren</td> </tr> </table> </div> <p>Beispielhaft heißt jedoch mitnichten ausschließlich – und von daher ist die therapeutische Darstellung des pharmazeutischen Unternehmers Sanofi-Aventis eine unhaltbare und zu korrigierende Engführung:</p> <p>„Für erwachsene Patienten mit schweren Ekzemen, für welche sich durch Behandlungen, die im Therapieschema unter den Stufen 1 bis 3 genannt sind, keine zufriedenstellende Symptomminderung einstellt,</p>	Stufe 4: Persistierende, schwer ausgeprägte Ekzeme	Erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufen+ Systemische immunmodulierende Therapie (z.B. Ciclosporin A) *	⇕		Stufe 3: Moderate Ekzeme	Erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufen + höher potente topische Glukokortikosteroide und/oder topische Calcineurininhibitoren** * ***	⇕		Stufe 2: Leichte Ekzeme	Erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufe + Niedriger potente topische Glukokortikosteroide und/oder topische Calcineurininhibitoren** * ***	⇕		Stufe 1: Trockene Haut	Topische Basistherapie Vermeidung oder Reduktion von Triggerfaktoren	
Stufe 4: Persistierende, schwer ausgeprägte Ekzeme	Erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufen+ Systemische immunmodulierende Therapie (z.B. Ciclosporin A) *														
⇕															
Stufe 3: Moderate Ekzeme	Erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufen + höher potente topische Glukokortikosteroide und/oder topische Calcineurininhibitoren** * ***														
⇕															
Stufe 2: Leichte Ekzeme	Erforderliche Maßnahmen der vorherigen Stufe + Niedriger potente topische Glukokortikosteroide und/oder topische Calcineurininhibitoren** * ***														
⇕															
Stufe 1: Trockene Haut	Topische Basistherapie Vermeidung oder Reduktion von Triggerfaktoren														

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>können systemische Therapien wie Ciclosporin oder kurzzeitig angewendete systemische Glukokortikosteroide (OCS) in Frage kommen. Eine Anwendung bei unter 18-Jährigen wird allerdings nicht empfohlen und kann lediglich in Ausnahmefällen erwogen werden.“ [9]</p> <p>Diese Darstellung von Sanofi-Aventis gibt weder die Therapieempfehlungen der deutschen und europäischen Behandlungsleitlinien angemessen wieder [16] [17] noch die therapeutische Versorgungsrealität: „Cyclosporine and methotrexate are the two preferred first-line immunosuppressive treatments in atopic dermatitis.“ [18]</p>	
<p>4) Da der pharmazeutische Hersteller zum einen darauf hinweist, dass Ciclosporin zur Behandlung Jugendlicher unter 16 Jahren nicht zugelassen sei und zum anderen, dass gemäß der angeführten GKV-Routinedatenanalysen Ciclosporin in dieser Altersgruppe kaum Anwendung in der realen Versorgung zu finden scheint [9], gleichzeitig jedoch seine ermittelten Ergebnisse zur realen Arzneimittelversorgung für das Jahr 2015 in Abschnitt 3.2.3 nicht darlegt, sind für uns folglich auch in keiner Art und Weise die Herleitung und Berechnung der „Patienten mit rezeptpflichtiger Arzneimittel-Versorgung“ nachzuvollziehen.</p> <p>Wieviele Patienten mit atopischer Dermatitis nunmehr mit Azathioprin oder Methotrexat versorgt worden sind oder werden, können wir nach mehrfacher Lektüre der Angaben im Dossier nicht erkennen [9].</p>	<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>
<p>5) Das IQWiG bewertet den Wirkstoff Dupilumab in der Behandlung der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen mit einem „Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen“. Dieses freundliche Urteil kann Medac anhand des Bewertungsprozesses und der Durchsicht der Materialien nicht nachvollziehen.</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine sachgerechte Darstellung eines patientenindividuell optimierten Therapieregime in Abhängigkeit von der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie können wir weder als IST-Beschreibung hinsichtlich der aktuellen Versorgungsrealität inklusive des off label Einsatzes noch angesichts einer SOLL-Beschreibung hinsichtlich des Stellenwertes des neu zugelassenen Wirkstoffes entdecken.</p> <p>Der pharmazeutische Hersteller bietet im bisherigen Nutzenbewertungsverfahren in seinen Darstellungen, Berechnungen und Bewertungen keine Beschreibung des Umgangs mit der Versorgungsrealität der off label Therapien an.</p> <p>Der pharmazeutische Hersteller hat keine klinischen Daten seines Wirkstoffes im Verhältnis zu systemischer immunmodulierender Therapie vorgelegt.</p>	
<p>6) Das Urteil des IQWiG fußt nicht zuletzt auf „positiven Effekten in den Endpunktkategorien [...] gesundheitsbezogene Lebensqualität“ [12], der gemäß IQWiG „über den Dermatology Life Quality Index (DLQI)“ gemessen wurde.</p> <p>In der Studie AD-1526 scheint es nach der Darstellung des pharmazeutischen Unternehmens, dass der pädiatrische Fragebogen CDLQI verwendet wurde, in der CHRONOS-Studie der DLQI.</p> <p>Auf Basis welchen Lebensqualität-Fragebogens mit welchen Werten nunmehr das IQWiG die positiven Effekte für Dupilumab in der Behandlung der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen berechnet, erschließt sich Medac nicht. Einige Fragen des DLQI erscheinen uns jedoch für Kinder und Jugendliche gänzlich ungeeignet und damit auch nicht aussagekräftig (zum Beispiel: „9. Wie sehr hat Ihre</p>	<p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35 a ist es aus Sicht des G-BA jedoch notwendig einen Evidenztransfer der Ergebnisse der Erwachsenen (18 - ≤ 40 Jahre) auf die Jugendlichen durchzuführen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie in der an jugendlichen Patienten durchgeführten Studie AD-1526 mangelhaft umgesetzt war. Die Ergebnisse des Evidenztransfers werden dennoch durch die konsistenten und großen Effekte im Dupilumab-Arm der Studie AD-1526 gestützt.</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Ihr Liebesleben beeinträchtigt?“).	
<p>Medac hätte sich sowohl von Sanofi-Aventis als auch vom G-BA und IQWiG darüber hinaus eine Auseinandersetzung mit folgender therapeutischen Einschätzung erhofft: “When topical treatment and phototherapy fail, systemic immunosuppressive therapies are required. The most widely used agents are ciclosporin, azathioprine, methotrexate, and mycophenolate mofetil. With the exception of ciclosporin, which is licensed for short-term treatment of severe refractory atopic dermatitis in many European countries, these agents are used off-label.” [19] Leider können wir hierzu wenig bis nichts finden, so dass die bisher in diesem Verfahren vorgelegten Unterlagen keine sachgerechte Hilfe für Patienten wie die sie behandelnden Ärzte bietet.</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 Azamedac® 50 mg Filmtabletten, Wedel Juni 2016
- [2] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® PEN, Wedel November 2016
- [3] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Februar 2017
- [4] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® Injektionslösung 7,5 mg/ml, Wedel September 2017
- [5] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® Tabletten, Wedel November 2014
- [6] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Trexject® 10 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Mai 2017
- [7] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Dupilumab (Dupixent®). Modul 1, o.O. 2019
- [8] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Dupilumab (Dupixent®). Modul 2, o.O. 2019
- [9] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Dupilumab (Dupixent®). Modul 3C, o.O. 2019
- [10] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Dupilumab (Dupixent®). Modul 4C, o.O. 2019
- [11] Gemeinsamer Bundesausschuss, Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. D-328 Vorgang: 2018-B-256 Dupilumab, o.O. 2019
- [12] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Dupilumab – (atopische Dermatitis bei Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung, Köln 2019 (= IQWiG-Berichte Nr. 847)
- [13] Deleuran M & Vestergaard C, Therapie der schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen, JDDG 2012;10:399-406
- [14] Reich K et al., Therapie mit Methotrexat in der Dermatologie. J Dtsch Dermatol Ges. 2012;10:363-370
- [15] Warren RB et al., British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of methotrexate for skin disease 2016. Br J Dermatol. 2016;175:23-44
- [16] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T et al.), Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis] Entwicklungsstufe: S2k, Version 2014, o.O. 2016
- [17] 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
- [18] Law Ping Man S et al., Drug survival and postdrug survival of first-line immunosuppressive treatments for atopic dermatitis: comparison between methotrexate and cyclosporine. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Feb 14. [Epub ahead of print]

[19] Weidinger S & Novak N., Atopic dermatitis. Lancet 2016;387:1109-1122

5.12 Stellungnahme Prof. Augustin, Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Prof. Werfel, Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)

Datum	21.12.2019
Stellungnahme zu	DUPILUMAB IQWiG Bericht A19-75
Stellungnahme von	<p>Prof. Dr. Matthias Augustin für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) <i>Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf</i></p> <p>In Abstimmung mit Prof. Dr. Thomas Werfel für die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) <i>Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover</i></p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf die Dossierbewertung des IQWiG (Bericht Nr. 847) zur Behandlung der Neurodermitis bei Jugendlichen im Alter von 12-17 Jahren mit Dupilumab. Der Verfasser nimmt ferner Bezug auf seine vorausgehende Stellungnahme im Auftrage der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft zum Nutzen der Behandlung mit Dupilumab bei Erwachsenen vom 19.03.2018. In dieser Stellungnahme wurde bereits darauf hingewiesen, dass für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Neurodermitis 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 12 Jahren, die gleichermaßen unter schweren Verlaufsformen der Neurodermitis leiden können.</p> <p>Wie bereits in der vorgenannten Stellungnahme 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 von Primär- und Sekundärdatenanalysen eine Jahresprävalenz von etwa 10% bei Kindern und Jugendlichen sowie 1,7% bei Erwachsenen auf^{10,15, 16}. Somit sind in Deutschland jährlich etwa 1,2 Mio. Erwachsene und 1,3</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

¹⁰ 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.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mio. Kinder entsprechend 2,5 Mio. Personen pro Jahr betroffen. Die Lebenszeitprävalenz nach Eigenangabe betrug in der DEGS1-Studie 3,5%¹¹.</p> <p>Die Einbußen der Lebensqualität sind bei den Betroffenen im Durchschnitt höher als bei den meisten anderen Hautkrankheiten wie auch bei vielen anderen chronischen internistischen Krankheiten wie Diabetes, Arthritis, Herzkrankheiten oder Hypertonus. So lag der EQ-5D-VAS von Personen mit Neurodermitis in Deutschland bei 63,6± 22,0 und damit weitaus niedriger als bei den meisten anderen chronischen Krankheiten²⁰.</p> <p>Signifikante klinische Prädiktoren der eingeschränkten Lebensqualität sind Pruritus, Gesichtsbefall, Xerosis, die betroffene Fläche, Genitalbefall sowie Schlafstörungen¹². 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 Krankheitsbewältigung¹³. Auch die Willingness-to-pay (Zahlungsbereitschaft) ist bei Personen mit Neurodermitis höher als bei den anderen vorgenannten Erkrankungen¹².</p> <p>Wichtige Bereiche der eingeschränkten Lebensqualität bei Neurodermitis sind das körperliche Befinden (quälender Juckreiz,</p>	

¹¹ Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. Prevalence of allergic diseases in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2013 May;56(5-6):698-706.

¹² 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.

¹³ 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.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>flächige Ekzeme, chronische Trockenheit der Haut, gestörter Nachtschlaf), die psychische Krankheitslast (signifikante erhöhte Raten an Depression, Angst, Hilflosigkeit), die Einschränkungen der Funktionsfähigkeit in Schule, Alltag und Beruf, die Einbußen an sozialen Kontakten wie auch die Belastungen durch die Therapie selbst (täglicher Therapieaufwand, erlebte oder befürchtete Nebenwirkungen). Neben den Betroffenen sind auch die nahestehenden Personen häufig mit belastet.</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 Betroffenen¹⁴.</p> <p>Über die Ekzemerkrankung hinaus tragen auch eine erhöhte Komorbidität für atopische Erkrankungen sowie die deutlich größere Häufigkeit von Superinfektionen der Haut zur Minderung der Lebensqualität bei¹⁵. Diese Komorbidität findet sich bereits bei Kindern mit Neurodermitis¹⁶ und kann zu Komplikationen bis hin zu lebensbedrohlichen Superinfektionen wie dem Eczema herpeticatum führen¹⁷. Klinische Befunde sprechen dafür, dass das Risiko infektiöser Komplikationen durch eine Kontrolle der kutanen Entzündung vermindert wird. Diese wie auch die kumulierende Krankheitslast legen</p>	

¹⁴ 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..

¹⁵ 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.

¹⁶ 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.

¹⁷ Wetzel S, Wollenberg A. Eczema herpeticum. Hautarzt. 2004 Jul;55(7):646-52.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine frühzeitige und konsequente Therapie wie auch Prävention nahe^{18,19}.</p> <p>Aus den vorgenannten hohen Belastungen der Patienten und ihrer Angehörigen sowie den Gefahren einer Krankheitsprogression resultiert ein erheblicher klinischer und psychosozialer Versorgungsbedarf. Die „patient needs“ gehen dabei weit über die Abheilung der Hautveränderungen hinaus und betreffen alle Lebensbereiche²⁰.</p> <p>Zur Erfassung des klinischen Schweregrades der Neurodermitis werden verschiedene Scores eingesetzt, von denen am häufigsten der EASI²¹ und der SCORAD²² verwendet werden. Ein gleichlautender internationaler Standard wurde hier bisher nicht entwickelt²³. Auch für die Erfassung der Lebensqualität bei Neurodermitis stehen zahlreiche Methoden zur Verfügung²⁴. Am häufigsten wird hier der Dermatology Life Quality Index (DLQI) eingesetzt²⁵.</p>	

¹⁸ Sampogna F. Life course impairment and quality of life over time. *Curr Probl Dermatol.* 2013;44:47-51.

¹⁹ 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.

²⁰ 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.

²¹ Leshem YA et al, *British Journal of Dermatology* (2015) 172, pp1353–1357 1353.

²² 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..

²³ Laird M, Lo Sicco K. Defining and Measuring the Scope of Atopic Dermatitis. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1027:93-104.

²⁴ 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.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Matthias Augustin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei den meisten Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis kommt es zu Langzeitverläufen mit unterschiedlichen Verlaufsmustern, die chronisch persistierend, periodisch schubweise oder saisonal sein können. Eine Arzneimitteltherapie ist in den meisten Fällen, eine Basistherapie mit wirkstofffreien Externa praktisch immer notwendig. Standard der Therapie für Erwachsene ist die S2K-Leitlinie der AWMF, die letztmals 2016 aktualisiert wurde²⁶. Für Kinder wurde bisher keine vergleichbare Leitlinie publiziert. Es ist jedoch weitgehend Expertenmeinung, dass wesentliche Elemente der Leitlinie für Erwachsene auch für zumindest ältere Kinder und für Jugendliche gelten.</p> <p>In schweren Fällen sind bei diesen wie bei Erwachsenen die Krankheitsverläufe nicht mit topischen Therapien oder UV-Licht beherrschbar, so dass Systemtherapeutika indiziert sind. Bisher stehen für die Langzeittherapie der Neurodermitis bei Kinderjährigen jedoch keine zugelassenen Systemtherapeutika zur Verfügung, so dass lediglich intervallweise Ciclosporin und systemische Glukokortikosteroide²⁷ sowie - im Off-label use - Immunsuppressiva wie Azathioprin, Mycophenolatmofetil oder Methotrexat eingesetzt werden können. Wichtige flankierende Maßnahmen zur Arzneimitteltherapie</p>	

²⁵ Augustin M, Zschocke I, Lange S, Seidenglanz K, Amon U: Lebensqualität bei Hauterkrankungen: Vergleich verschiedener Lebensqualitäts-Fragebögen bei Psoriasis und atopischer Dermatitis [Quality of Life in Skin Diseases: Methodological and Practical Comparison of Different Quality of Life Questionnaires in Psoriasis and Atopic Dermatitis]. *Hautarzt* 1999; 50: 715-722.

²⁶ Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, Fölster-Holst R, Gieler U, Kahle J, Kapp A, Nast A, Nemat K, Ott H, Przybilla B, Roecken M, Schlaeger M, Schmid-Grendelmeier P, Schmitt J, Schwennesen T, Staab D, Worm M: S2k Guideline on Diagnosis and Treatment of Atopic Dermatitis - Short Version. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016; 14 (1): 92-106..

²⁷ 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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sind eine individuelle psychosoziale Begleitung der Patienten sowie die Sekundär- und Tertiärprävention, welche in einer wissenschaftlichen Leitlinie zur Allergieprävention für atopische Erkrankungen verankert ist²⁸. Insbesondere strukturierte Schulungsprogramme haben sich als äußerst hilfreich für die Versorgung bei Kindern und ihren Eltern wie auch bei Erwachsenen erwiesen^{29,30}.</p> <p>Die dermatologische Versorgung der Neurodermitis in Deutschland ist inzwischen gut charakterisiert³¹. Für die Beobachtung der Arzneimitteltherapie unter Alltagsbedingungen wurde ferner das Neurodermitis-Register TREAT gegründet³². Bei Neurodermitis der Erwachsenen sind Dermatologen und Hausärzte, im jungen Erwachsenenalter zum Teil auch noch Kinderärzte die häufigsten</p>	

²⁸ AWMF S3-Leitlinie Allergieprävention. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/061-016l_S3_Allergiepraevention_2014-07.pdf; letzter Zugriff 04.3.2018

²⁹ 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.

³⁰ 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.

³¹ 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.

³² 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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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 besteht¹²¹². Angesichts der hohen chronischen Belastung vieler Patienten mit Neurodermitis sowie einer Vielzahl von bisher nur unzureichend gedeckten „patient needs“ 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, das einen relevanten Mehrnutzen in der Versorgung gezeigt hat.</p> <p>Die Deutsche Dermatologische Gesellschaft begrüßt daher die Einführung des Wirkstoffes Dupilumab auch bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren, da diese einen zusätzlichen, erheblichen ungedeckten Versorgungsbedarf aufweisen.</p> <p>Vor diesem Hintergrund nimmt Prof. Dr. Augustin für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft zur Dupilumab-Dossierbewertung des IQWiG vom 29.11.2019 Stellung.</p>	

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 „... ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien: ... „</p> <p>Stellungnahme: Die Definition von Schüben der Neurodermitis ist komplex und wird in der Literatur uneinheitlich gehandhabt. Auch ist der Verlauf der Neurodermitis hochvariabel und zudem nicht zwingend schubweise. Für die Behandlung von Schüben wie auch das Langzeitmanagement nach Schüben („Langzeitmanagement“) gilt daher grundsätzlich das Gebot einer patientenindividuell adaptierten Therapie. Für letztere gibt es jedoch im Langzeitverlauf keine mit hinreichender Evidenz belegten Empfehlungen, so dass für das Design von Interventionsstudien derzeit keine standardisierten Empfehlungen abzuleiten sind.</p>	<p>In der Studie AD-1526 wird die korrekte und somit vom Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation untersucht, jedoch können die Ergebnisse nicht gegenüber dem Vergleichsarm betrachtet werden, da in diesem nach Auffassung des G-BA eine Untertherapie stattfand.</p>

4	<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 nicht akzeptabel. Angesichts der hohen Krankheitslast von Neurodermitis bedeutet für die betroffenen jeder krankheitsgeminderte Tag („disease controlled day“) einen erheblichen Wert. Auch eine Behandlungsdauer von 12-16 Wochen stellt somit bei rasch ansprechen-den Therapien einen relevanten Therapiezeitraum dar, in dem der patientenrelevante Zusatznutzen dargelegt werden kann. Es wider-spricht den Grundsätzen der medizinischen Ethik, kürzere Behandlungszeiten nicht in die Betrachtung aufzunehmen und mittelbar Patienten randomisierte Behandlungen von mehr als 16 Wochen zuzumuten, in denen ihnen eine patientenindividualisierte Behandlungsfreiheit nicht ermöglicht wird. Dem Gemeinsamen Bundes-ausschuss wird nochmals nahegelegt, seine restriktive Haltung zur Mindestbeobachtungsdauer bei Studien an Patienten mit schweren chronisch-entzündlichen Hautkrankheiten zu revidieren. Eine entsprechende Kommentierung ist bereits in der Stellungnahme zu Dupilumab bei Erwachsenen (A17-63) sowie in den Stellungnahmen zur Psoriasis erfolgt (Brodalumab - 2017-12-20,A17-42, DMF – 2018-01-23A17).</p>	<p>In der Studie AD-1526 wird die korrekte und somit vom Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation untersucht, jedoch können die Ergebnisse nicht gegenüber dem Vergleichsarm betrachtet werden, da in diesem nach Auffassung des G-BA eine Untertherapie stattfand.</p>
---	---	--

4	<p>Zitat: „Die Studie AD-1526 ist jedoch nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.“</p> <p>Stellungnahme: Formal liefert die Studie keine Daten zu der vom GBA formulierten ZVT. Allerdings vermittelt AD-1526 wertvolle Hinweise auf die Wirksamkeit von Dupilumab in der Altersgruppe von 12-17 Jahren und sollte daher in die Nutzendiskussion einbezogen werden.</p>	<p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35 a ist es aus Sicht des G-BA jedoch notwendig einen Evidenztransfer der Ergebnisse der Erwachsenen (18 - ≤ 40 Jahre) auf die Jugendlichen durchzuführen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie in der an jugendlichen Patienten durchgeführten Studie AD-1526 mangelhaft umgesetzt war. Die Ergebnisse des Evidenztransfers werden dennoch durch die konsistenten und großen Effekte im Dupilumab-Arm der Studie AD-1526 gestützt.</p>
4	<p>Zitat: „Im Mittel waren etwa 56 % der Körperoberfläche von atopischer Dermatitis betroffen. Damit wiesen die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis auf. Für diese Patientenpopulation ist gemäß dem Stufenschema zur Behandlung der atopischen Dermatitis grundsätzlich eine spezifische medikamentöse Therapie angezeigt.“</p> <p>Stellungnahme: Aus der Angabe zum Mittelwert der Körperoberfläche von 56% kann nicht geschlossen werden, dass die eingeschlossenen Patienten alle eine mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis aufwiesen.</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

5	<p>Zitat: „In der vorliegenden Datenkonstellation ist die Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen aus der Studie CHRONOS auf die jugendliche Zielpopulation möglich, da folgende Charakteristika des Anwendungsgebiets und der vorliegenden Studien die Übertragbarkeit stützen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Pathogenese und Krankheitsbild sind im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen und Erwachsenen hinreichend ähnlich. <input type="checkbox"/> In der Studie CHRONOS wird keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter beobachtet. <input type="checkbox"/> Innerhalb der Studie AD-1526 zeigen sich zu Woche 16 über die verschiedenen Endpunkte hinweg konsistente und große Effekte. „ <p>Stellungnahme: Der Argumentation des IQWiG ist an dieser Stelle zuzustimmen.</p>	<p>Eine Übertragbarkeit der Daten von Erwachsenen auf Jugendliche ist, wie auch das IQWiG in seiner Nutzenbewertung ausführt, im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis möglich, da Pathogenese und Krankheitsbild bei Jugendlichen und Erwachsenen hinreichend ähnlich sind, in der Studie CHRONOS keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter beobachtet wurde und sich in der Studie AD-1526 konsistente und große Effekte über die verschiedenen in beiden Studien erhobenen Endpunkte hinweg zeigten.</p>
---	---	--

<p>21</p>	<p>Zitat: „Analog zur Einschätzung in A17-63 [3] wird der Endpunkt Juckreiz (Peak Pruritus NRS) der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.“</p> <p>Stellungnahme: Der Einschätzung des IQWiGs, dass Pruritus nicht der Kategorie „schwere Symptome/Folge Komplikationen“ zuzuordnen sei, ist aus folgenden fachlichen Gründen zu widersprechen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pruritus hat sich in der bisher größten deutschen Studie zur Versorgung der Neurodermitis (AtopicHealth 2011) als der von Patient am häufigsten genannte „patient need“ erwiesen, der von 97,4% der Patienten in der Routineversorgung als relevant angegeben wurde²⁰. Das Therapieziel hieraus lautete „Keinen Juckreiz mehr haben“. 2. In zwei unabhängigen deutschen Studien zur Versorgung der Neurodermitis war Pruritus signifikanter Prädiktor eingeschränkter Lebensqualität^{13,12}. 3. Pruritus weist bei Neurodermitis nach deutschen Studien eine hohe Korrelation ($r=0,61$; $p<0,001$) mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (DLQI) auf¹³. 4. Pruritus geht signifikant mit den weiteren schwerwiegenden Symptomen „Blutigkratzen der Haut“ und mit „quälender Schlaflosigkeit“ einher³¹. <p>Zusammengefasst stellt Pruritus bei Neurodermitis aufgrund seiner großen Häufigkeit, der fast immer quälenden und die Betroffenen schwer beeinträchtigenden Erscheinungsweise, seiner Interaktion mit allen Bereich der Lebensqualität ein schweres Symptom dar, das als solches in der Nutzenbewertung von Arzneimitteln berücksichtigt werden muss.</p>	<p>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.</p> <p>Es wird die Verbesserung um ≥ 4 Punkte bis Woche 52 betrachtet. Für den Endpunkt Juckreiz zeigte sich im Altersstratum der ≥ 18- bis < 40-jährigen für die relevante Teilpopulation der CHRONOS Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Zusammenfassend zeigen sich anhand der vorgelegten Daten unter der Endpunktkategorie Morbidität für die Symptome Juckreiz [...] ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab + TCS gegenüber Placebo + TCS.</p>
-----------	---	--

Literaturverzeichnis

1. Augustin M, Herberger K, Hintzen S, Heigel H, Franzke N, Schaefer I: Prevalence of Skin Lesions and Need for Treatment in a Cohort of 90 880 Workers. *Br J Dermatol* 2011; 165 (4): 865-873.
2. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. Prevalence of allergic diseases in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013 May;56(5-6):698-706.
3. Beikert FC, Langenbruch AK, Radtke MA, Kornek T, Purwins S, Augustin M: Willingness to Pay and Quality of Life in Patients with Atopic Dermatitis. *Arch Dermatol Res* 2014; 306 (3): 279-286.
4. Lange S, Zschocke I, Seidenglanz K, Schiffler A, Zoellinger A, Amon U, Augustin M: Predictors of the Quality of Life in Patients with Atopic Dermatitis. *Dermatol Psychosom* 2000; 1: 66-70.
5. Nørreslet LB, Ebbenhøj NE, Ellekilde Bonde JP, Thomsen SF, Agner T. The impact of atopic dermatitis on work life - a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Jan;32(1):23-38..
6. Radtke MA, Schaefer I, Glaeske G, Jacobi A, Augustin M: Prevalence and Comorbidities in Adults with Psoriasis Compared to Atopic Eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31 (1): 151-157.
7. Augustin M, Radtke MA, Glaeske G, Reich K, Christophers E, Schaefer I, Jacobi A: Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema. *Dermatology* 2015; 231: 35-40.
8. Wetzel S, Wollenberg A. Eczema herpeticum. *Hautarzt*. 2004 Jul;55(7):646-52.
9. Sampogna F. Life course impairment and quality of life over time. *Curr Probl Dermatol*. 2013;44:47-51.
10. Augustin M: Cumulative Life Course Impairment: Identifying Patients at Risk, in: Kimball AB, Linder MD, Itin P, Jemec G (Hrsg.): *Dermatological Diseases and Cumulative Life Course Impairment*. (Current Problems in Dermatology, Vol. 44). Basel: Karger Verlag 2013: 74-81.
11. Steinke S, Langenbruch A, Ständer S, Franzke N, Augustin M: Therapeutic Benefits in Atopic Dermatitis Care from the Patients' Perspective. Results of the German National Health Care Study 'Atopic Health'. *Dermatology* 2014; 1 (4): 358- 364.
12. Leshem YA et al, *British Journal of Dermatology* (2015) 172, pp1353–1357 1353.
13. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Patel N, Immaneni S, White T, Kantor R, Hsu DY, Silverberg JI. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2017 Nov;177(5):1316-1321..
13. Laird M, Lo Sicco K. Defining and Measuring the Scope of Atopic Dermatitis. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1027:93-104.
14. 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.
15. Augustin M, Zschocke I, Lange S, Seidenglanz K, Amon U: Lebensqualität bei Hauterkrankungen: Vergleich verschiedener Lebensqualitäts-Fragebögen bei Psoriasis und atopischer Dermatitis [Quality of Life in Skin Diseases: Methodological and Practical

Comparison of Different Quality of Life Questionnaires in Psoriasis and Atopic Dermatitis]. *Hautarzt* 1999; 50: 715-722.

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

17. 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.

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

19. 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.

20. 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.

21. 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.

22. 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.

5.13 Stellungnahme Berufsverband der Deutschen Dermatologen

Datum	10.12.2019
Stellungnahme zu	Dupixent. Zulassung für Jugendlichen von 12-18 Jahre
Stellungnahme von	<i>BVDD</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die mittelschwere bis schwere Neurodermitis bei Jugendlichen zwischen 12 und 18 Jahren stellt eine therapeutische Herausforderung dar. Die in der Vergangenheit zur Verfügung stehenden Therapeutika waren nicht selten entweder nicht ausreichend wirksam oder waren wegen ihres Nebenwirkungsprinzips nur zeitlich eingeschränkt nutzbar. Dupilumab stellt eine wertvolle Ergänzung der Behandlungsmöglichkeiten dieses Krankheitsbilds dar.</p>	<p>Die einführenden Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 4 ff.	<p>Anmerkung: Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie AD-1526</p> <p>Das IQWiG erhebt implizit den Vorwurf, die Rescue-Therapie sei in der Studie AD-1526 im Vergleichsarm zu selten vom Prüfarzt angeboten worden.</p> <p>Es merkt an, dass im Vergleichsarm mit Einsatz einer Rescue-Therapie eine medikamentöse Behandlung erst bei einer nicht tolerierbaren Symptomatik erlaubt gewesen sei. So erhielten im Vergleichsarm in Woche 1 nur 5 von 85 (6 %) Patientinnen und Patienten trotz bestehender Behandlungsbedürftigkeit eine Rescue-Therapie. Zu Woche 16 lag der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Rescue-Therapie im Vergleichsarm bei 59 %. Zu diesem Zeitpunkt seien allerdings nur 4 von 85 (5 %) Patientinnen und Patienten läsionsfrei (IGA = 0) oder fast läsionsfrei (IGA = 1) gewesen und eine Nichtbehandlung vertretbar. Damit habe ein relevanter Teil der Patientinnen und Patienten trotz behandlungsbedürftiger Symptomatik über den gesamten Studienverlauf keine medikamentöse Therapie erhalten.</p> <p>Position des BVDD:</p> <p>Natürlich kann den vorliegenden Daten nicht entnommen werden, warum nur wenige Patienten eine Rescue-Therapie</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für das Nutzenbewertungsdossier die Studie AD-1526 (n=251) vor. Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte doppelblinde Studie zum Vergleich von Dupilumab mit Placebo, die an Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden Patienten, die seit mindestens einem Jahr an einer chronischen Dermatitis litten und innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss unzureichend auf topische Therapien angesprochen haben oder für die eine topische Therapie nicht ratsam war. Die Behandlungsdauer betrug 16 Wochen.</p> <p>Neben einer Hintergrundtherapie, bestehend aus Emollientien, erhielten Patienten im Vergleichsarm der Studie erst nach einer nicht-tolerierbaren Symptomatik eine medikamentöse Rescue-Therapie, während Patienten im Interventionsarm mit der Verabreichung von Dupilumab dauerhaft eine spezifische medikamentöse Therapie erhielten. Entsprechend des Stufenschemas zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis ist grundsätzlich eine spezifische medikamentöse Therapie angezeigt, sodass davon ausgegangen wird, dass die Patienten im Vergleichsarm untertherapiert waren.</p>

	<p>bekommen haben. Die Interpretation des IQiG verwundert jedoch. Sie impliziert, dass die behandelnden Ärzte den Patienten eine adäquate Therapie verweigert hätten. Ein solcher Vorwurf bedarf der Erläuterung und hätte erhebliche Konsequenzen für die Studienärzte. Eine andere Erklärung für den seltenen Einsatz einer Rescue-Therapie könnte auch die in diesem Alter immer wieder in der Versorgung der Patienten auffallende mangelnde Bereitschaft für eine konsequente und gewissenhafte Behandlung mit Externa sein. Zunächst einmal muss man doch davon ausgehen, dass die Patienten keine Behandlung gewünscht haben und nicht davon, dass die Ärzte eine Behandlung gegen den Wunsch der Patienten verweigert haben obwohl das Studienprotokoll sie explizit zugelassen hätte. Auch unsere Sichtweise lässt sich den Daten natürlich nicht entnehmen, wäre aber die zunächst einmal naheliegende.</p>	
<p>Tabelle S. 24</p>	<p>Anmerkung: Einordnung von Juckreiz in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen</p> <p>Bei der Bewertung der Endpunkte führt das IQWiG an, dass Juckreiz kein schwerwiegendes Symptom sei.</p> <p><u>Position des BVDD:</u></p> <p>Juckreiz ist bei vielen unserer Patienten nicht nur kein schwerwiegendes Symptom. In der Regel ist es vielmehr das führende Symptom, weshalb die Patienten uns in der Praxis aufsuchen. Auch in Studien zum PBI (patient benefit index) landet der Juckreiz regelmäßig an prominenter Stelle. In der Versorgung ist regelhaft insbesondere in der Altersgruppe der 12-18 jährigen zu beobachten, dass die Adhärenz deutlich nachlässt, wenn der Juckreiz ausreichend beherrscht ist. Eine Abheilung der Hauteffloreszenzen wird</p>	<p>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.</p> <p>Es wird die Verbesserung um ≥ 4 Punkte bis Woche 52 betrachtet. Für den Endpunkt Juckreiz zeigte sich im Altersstratum der ≥ 18- bis < 40-jährigen für die relevante Teilpopulation der CHRONOS Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Zusammenfassend zeigen sich anhand der vorgelegten Daten unter der Endpunktkategorie Morbidität für die Symptome Juckreiz [...] ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab + TCS gegenüber Placebo + TCS.</p>

	<p>nicht selten dadurch erschwert, dass die Patienten sich nicht weiter eincremen, wenn das führende Symptom erst einmal beherrscht ist.</p>	
<p>S. 40</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>Patientenzahlen</p> <p>Das IQWiG bemängelt bei der vom pU durchgeführten Kassendatenanalyse eine Unsicherheit/potenzielle Unterschätzung der Patientenzahlen.</p> <p>Es führt aus, dass die Auswertung von Verordnungen aus lediglich 2 Quartalen zu einer Unterschätzung der entsprechenden Anteilswerte führen könne, da einige indikationsspezifische Arzneimittel einen patientenindividuellen Verbrauch hätten. Dies könne dazu führen, dass die Patientinnen und Patienten länger als 2 Quartale mit einer Verordnung auskommen, zumal Jugendliche eine geringere Körperoberfläche aufweisen würden als Erwachsene.</p> <p><u>Position des BVDD:</u></p> <p>Am häufigsten werden 50 Gramm-Tuben verordnet. Die Verordnung eines Fertigpräparats kann maximal 100 Gramm betragen. Größere Tuben mit Corticosteroiden der Klasse II-IV sind nicht auf dem Markt. Geht man von mittelschwer bis schwer betroffenen Patienten aus, benötigt man pro Tag bei 10% betroffener Körperoberfläche 2,5 Gramm pro Anwendung. Bei in der Regel zweimal täglicher Anwendung</p>	<p>Die Anzahl der Patienten in der gesamten GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung.</p>

	<p>also 5 Gramm pro Tag. Auch die größte Tube von 100 Gramm wäre also nach 3 Wochen leer. Kommt der Patient länger als 6 Monate (180 Tage) mit der Tube aus, entspräche das einem Tagesbedarf von ca. 0,5 Gramm pro Tag oder einer behandelbaren Körperoberfläche von 1% bei zweimaliger Anwendung täglich. Das entspräche wiederum nicht einer mittelschweren bis schweren Neurodermitis.</p>	
S. 43	<p>Anmerkung:</p> <p>Versorgungsanteile / Versorgungsrealität bildet nicht den theoretischen Bedarf ab</p> <p>„Der pU weist auf Zulassung von Dupilumab für Jugendliche und Erwachsene mit schwerem Asthma mit Typ -2-Inflammation hin. Da nach seiner Aussage für die Erkrankungen atopische Dermatitis und Asthma ein hoher Anteil an Komorbiditäten besteht, geht der pU davon aus, dass ein Teil der GKV-Zielpopulation bereits aufgrund ihrer Asthmaerkrankung mit Dupilumab behandelt werden. Der pU erläutert, dass die hergeleitete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus diesem Grund eine Obergrenze darstellt. Er macht jedoch keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Dupilumab.“</p> <p><u>Position des BVDD:</u></p> <p>Grundsätzlich kann der BVDD die kalkulierten Kosten nicht nachvollziehen. Von der Psoriasis wissen wir, dass auch 15 Jahre nach Einführung des ersten Biologicums bei weitem nicht alle Patienten, die für eine Therapie in Frage kämen, auch tatsächlich therapiert werden. Gleiches gilt natürlich auch für die Neurodermitis oder andere Erkrankungen. Die Zahl der geschätzten Patienten, die für eine Therapie in</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

	<p>Frage kommen, liegt also immer weiter unter der Zahl der Patienten, die die Therapie in Anspruch nehmen. Die Kosten werden also regelmäßig massiv überschätzt.</p> <p>Die Gründe für dieses Phänomen sind vielfältig. Patienten erfahren nichts von der Therapie, Ärzte verweigern aus Angst vor Arzneimittelregressen eine adäquate Therapie, Patienten wollen keine Systemtherapie erhalten, Patienten gehen gar nicht erst zum Arzt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Aus den Erfahrungen der letzten Jahre errechnet man einen Quotienten aus den seinerzeit für ein Präparat errechneten Kosten für die Krankenkassen und den Jahre später tatsächlich entstandenen Kosten und legt diesen der Berechnung zugrunde. Ein derartiges Vorgehen würde die für das Versicherungssystem entstehenden Belastungen realistischer abbilden.</p>	
--	---	--

Literaturverzeichnis

5.14 Stellungnahme Prof. Kleine-Tebbe / Allergie- u. Asthma-Zentrum Westend

Datum	23.12.2019
Stellungnahme zu	Dupilumab/Dupixent® Dossier 2019-09-01-D-483
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Jörg Kleine-Tebbe Allergie- u. Asthma-Zentrum Westend Spandauer Damm 130, Haus 9 14050 Berlin kleine-tebbe@allergie-experten.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jörg Kleine-Tebbe, Allergie- u. Asthma-Zentrum Westend, Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei der Nutzenbewertung von Dupilumab (Dupixent®) ist eine ausschließlich organbezogene Betrachtung nicht ausreichend. Ein zusätzlicher Nutzen ergibt sich aus allergologisch-immunologischer Sicht durch die nachgewiesene klinische Wirksamkeit nicht nur bei</p> <p>A) Pat. mit schwerer, atopischer Dermatitis (bei Jugendlichen [1] u. Erwachsenen [2, 3, 4])</p> <p>sondern auch bei</p> <p>B) Patienten mit schwerem, unkontrollierten Asthma mit Typ-2-Inflammation [5, 6]</p> <p>sowie bei</p> <p>C) Pat. mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) [7, 8] bzw. ganzjähriger (nicht-allergischer) Rhinitis (pNAR) [9] ergibt</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Komorbiditäten sind ein zunehmendes gesundheitspolitisches Problem der IgE-assoziierten Erkrankungen des atopischen Formenkreises (Atopisches Ekzem, allergische Rhinitis, allergisches Asthma, Nahrungsmittelallergien).</p> <p>Auch nicht-atopische ("Intrinsic") Ekzemformen zeigen Komorbiditäten an den Atemwegen, die bei ausschließlich Facharzt-bezogener Behandlung häufig unentdeckt und unzureichend behandelt bleiben. Diese Erkrankungen sind somit interdisziplinär zu betrachten und zu</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jörg Kleine-Tebbe, Allergie- u. Asthma-Zentrum Westend, Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
therapieren.	
<p>Beiden Clustern liegt nach heutigem Verständnis eine Typ-2-Inflammation zugrunde [10, 11]. Der sich daraus abzeichnende therapeutische Vorteil einer gezielten Intervention mit einer Anti-Typ-2-Strategie wird in der vorliegenden Nutzenbewertung von Dupilumab beim schweren atopischen Ekzem gar nicht sichtbar und offenbar auch nicht ermittelt.</p> <p>Aus allergologisch-immunologischer Sicht wird dadurch ein "Zusatznutzen" (im besten Wortsinn!) schlicht ignoriert. Dies wird einer modernen medizinisch-wissenschaftlichen Betrachtung der aufgeführten Erkrankungen und ihrer erfolgreichen Behandlung, insbesondere der schweren Formen, nicht gerecht.</p> <p>Bei der Nutzenbewertung (in diesem Fall von Dupilumab beim Einsatz zur Therapie des schweren atopischen Ekzems bei Jugendlichen) verdienen diese Aspekte somit mehr Berücksichtigung.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

- 1 Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Clinical Trial [published online ahead of print, 2019 Nov 6]. *JAMA Dermatol.* 2019;e193336. doi:10.1001/jamadermatol.2019.3336
- 2 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(10086):2287–2303
- 3 Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2335–2348. doi:10.1056/NEJMoa1610020
- 4 Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2014;371(2):130–139. doi:10.1056/NEJMoa1314768
- 5 Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2475–2485. doi:10.1056/NEJMoa1804093
- 6 Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet.* 2016;388(10039):31–44. doi:10.1016/S0140-6736(16)30307-5
- 7 Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials [published correction appears in *Lancet.* 2019 Nov 2;394(10209):1618]. *Lancet.* 2019;394(10209):1638–1650. doi:10.1016/S0140-6736(19)31881-1
- 8 Maspero JF, Katelaris CH, Busse WW, et al. Dupilumab Efficacy in Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma with Self-Reported Chronic Rhinosinusitis [published online ahead of print, 2019 Jul 24]. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;S2213-2198(19)30633-6. doi:10.1016/j.jaip.2019.07.016
- 9 Weinstein SF, Katial R, Jayawardena S, et al. Efficacy and safety of dupilumab in perennial allergic rhinitis and comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(1):171–177.e1. doi:10.1016/j.jaci.2017.11.051
- 10 Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(1):35–50. doi:10.1038/nrd4624

11 Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(5):425–437. doi:10.1080/1744666X.2017.1298443

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Dupilumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. Januar 2020
von 15.27 Uhr bis 15.59 Uhr

–

Stenografisches

Wortprotokoll

–

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

Frau Dr. Garbe
Frau Bubanj
Frau Dr. Rietzschel
Frau Zietze

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

Frau Sellenthin
Frau Claes

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

Frau Löllgen-Waldheim

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

Herr Dr. Fotiou
Frau Maurer

Angemeldeter Teilnehmer der **Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP):**

Herr Prof. Dr. Kopp

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

Frau Dr. Regus-Leidig
Herr Dr. Streich

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

Herr Dr. Wilken
Frau Wolff

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

Herr Sandner
Frau Dr. Sickold

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Frau Bednorz
Frau Dr. Wacker

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI):**

Herr Prof. Dr. Augustin
Herr Prof. Dr. Werfel

Angemeldeter Teilnehmer des **Allergie- und Asthma Zentrums Westend:**

Herr Prof. Dr. Kleine-Tebbe

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

Herr Dr. Rasch

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **medac Gesellschaft für Klinische Spezialpräparate GmbH:**
Herr Dr. Bahr

Beginn der Anhörung: 15:27 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen beim G-BA, Dupilumab, die Zweite – jetzt Anwendungsgebiet „Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Jugendlichen ab zwölf Jahren“. Wir haben als Basis des heutigen Stellungnahmeverfahrens die Dosierbewertung des IQWiG vom 28. November 2019. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellungnahmen abgegeben: der pharmazeutische Unternehmer Sanofi-Aventis, als Fachgesellschaften die Deutsche Dermatologische Gesellschaft, der Bundesverband der Deutschen Dermatologen und die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, Herr Prof. Kleine-Tebbe vom Allergie- und Asthma-Zentrum Westend, als weitere pharmazeutische Unternehmer AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Galderma GmbH, Lilly Deutschland, Novartis Pharma, Almirall Hermal, GlaxoSmith Kline und medac, Gesellschaft für Klinische Spezialpräparate, und von den Verbänden der vfa und der BPI.

Ich weise darauf hin, dass wir ein Wortprotokoll führen und bitte Sie, wenn Sie das Mikrofon benutzen, jeweils den Namen zu nennen. Ich muss für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Frau Dr. Garbe ist immer noch da, dann Frau Bubanj. Bubanj, wie wird das ausgesprochen?

Frau Bubanj (Sanofi-Aventis): Buban.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Buban, wunderbar, auch von Sanofi. Dann Frau Dr. Rietzschel von Sanofi – auch da, Frau Zietze von Sanofi. Herr Prof. Kopp von der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie ist immer noch nicht da. Herr Prof. Augustin fehlt, wird aber vertreten von Herrn Prof. Dr. Werfel, der die DGAKI und die DDG hier vertritt. Jawohl, Herr Werfel, seien Sie herzlich begrüßt. Herr Prof. Dr. Kleine-Tebbe ist immer noch da, sitzt einen Platz weiter, aber immer noch in der ersten Reihe. Frau Sellenthin von AbbVie ist da. – Ja. Frau Claes von AbbVie, Frau Löllgen-Waldheim von Galderma. – Ja. Herr Dr. Fotiou von Lilly. – Ja. Frau Maurer von Lilly. – Ja. Frau Dr. Regus-Leidig von Novartis. – Ja. Herr Dr. Streich von Novartis. – Ja. Herr Dr. Wilken vom BPI sitzt immer noch an der gleichen Stelle. An seiner Seite sitzt jetzt Frau Wolff. – Ja. Herr Sandner von Almirall, Frau Dr. Sickold von Almirall. – Ja. Frau Bednorz von GlaxoSmith Kline, ja, und Frau Dr. Wacker von GlaxoSmith Kline. – Jawohl. Herr Bahr von medac. – Ich habe Sie gesehen, Herr Bahr. Herr Dr. Rasch sitzt immer noch am gleichen Platz. Ist jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich würde dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zu der in Rede stehenden Dossierbewertung und die allgemeinen Punkte auszuführen. Frau Garbe, Sie haben das Mikrofon schon angestellt. Bitte schön.

Frau Dr. Garbe (Sanofi-Aventis): Vielen Dank für die Gelegenheit, die einleitenden Worte sprechen zu können, dieses Mal für die Nutzenbewertung von Dupilumab im Anwendungsgebiet mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Jugendlichen, die für eine Systemtherapie infrage kommen. Zu Beginn möchte ich Ihnen gern wieder unsere Delegation vorstellen: Frau Bubanj ist dieses Mal verantwortlich für die Medizin. Frau Zietze und Frau Dr. Rietzschel verantworten beide maßgeblich das Nutzendossier und die Stellungnahme. Ich leite immer noch den Bereich evidenzbasierte Medizin.

In meinem Eingangsstatement möchte ich nochmals darlegen, warum wir auch in der Population der Jugendlichen fest von der klinischen Relevanz und dem patientenrelevanten Zusatznutzen von Dupilumab im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis überzeugt sind. Die atopische Dermatitis ist eine chronische, nicht ansteckende entzündliche Hauterkrankung. 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 Juckreiz geprägt, aber auch durch die Stigmatisierung, zum Beispiel aufgrund der sichtbaren Hautläsionen und des häufigen Kratzens. Gerade bei Jugendlichen kann die emotionale Belastung besonders hoch sein, bis hin zu schweren psychischen Beeinträchtigungen und Depressionen. Oft werden Jugendliche aufgrund ihrer vermeintlich ansteckenden Erkrankung und des Erscheinungsbildes von ihren Altersgenossen ausgegrenzt. Sie vermeiden viele Freizeitaktivitäten, wie zum Beispiel den Besuch in einem Schwimmbad. Sie sind auch in der Wahl ihres Berufes eingeschränkt. Für die Betroffenen bedeutet die Erkrankung daher eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität.

Der therapeutische Bedarf nach indikationsspezifischen, langfristig anwendbaren effektiven und sicheren Therapeutika für die jugendlichen Betroffenen ist ausgesprochen hoch. Mit der Zulassung des ersten Antikörpers Dupilumab besteht nun erstmalig eine systemische Therapieoption als Langzeitbehandlung für jugendliche Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis zur Verfügung. Der G-BA hat den patientenrelevanten Zusatznutzen von Dupilumab bei erwachsenen Patienten bereits anerkannt und für diese Altersgruppe einen Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen ausgesprochen. Basis für den Zusatznutzen war seinerzeit 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 dann durchgeführt werden, wenn sie unbedingt erforderlich sind, mit geringen Belastungen und Risiken einhergehen und nicht durch Studien an Erwachsenen ersetzt werden können.

Aus diesen Gründen erachtet Sanofi die durchgeführte und im Dossier dargestellte 16-wöchige randomisierte kontrollierte Studie bei Jugendlichen in Verbindung mit einer einarmigen Verlängerungsstudie von mehr als 24 Wochen als relevante Evidenz bei jugendlichen Patienten mit atopischer Dermatitis. Im Dossier für die Jugendlichen wurden zusätzlich die Langzeitdaten der Erwachsenen aus der CHRONOS-Studie berücksichtigt. Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung ebenfalls die CHRONOS-Daten herangezogen. Hierfür wählte das IQWiG zwar einen anderen methodischen Ansatz als Sanofi, dieser stellt aus unserer Sicht aber eine angemessene und nachvollziehbare Alternative dar.

Wie vom IQWiG in der Nutzenbewertung angeführt, sieht auch Sanofi die Voraussetzung für eine Datenübertragung gegeben. Das Krankheitsbild der atopischen Dermatitis ist bei Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar. Bezüglich der Wirksamkeit von Dupilumab ist keine bedeutsame altersbedingte Effektmodifikation nachweisbar. Das IQWiG sieht auf der Basis der ihm vorliegenden Daten der Altersgruppe der 18- bis 40-Jährigen aus der CHRONOS-Studie der Erwachsenen zu Woche 24 für die Jugendlichen einen Hinweis auf einen nichtquantifizierbaren Zusatznutzen. Dies entspricht dem Zusatznutzen, der vom

IQWiG bereits in der Nutzenbewertung von Dupilumab für die Erwachsenen vorgeschlagen wurde.

Zugleich hat das Institut angemerkt, dass ihm die Daten der CHRONOS-Studie zu Woche 52 für das herangezogene Altersstratum der 18- bis 40-Jährigen nicht vorlagen. Diese Daten wurden im Rahmen der Stellungnahme vorgelegt und zeigen ebenfalls statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede zugunsten von Dupilumab. Die Ergebnisse für das herangezogene Altersstratum sind somit konsistent und können auch aus Sicht von Sanofi zur Ableitung des Zusatznutzens für Jugendliche herangezogen werden. Wir möchten hervorheben, dass die vorliegenden Auswertungen unserer Auffassung nach durchaus eine Quantifizierung des Zusatznutzens ermöglichen. Wie bereits im Verfahren für die Erwachsenen durch den G-BA festgestellt, sind die Endpunkte EASI 75 und 90 sowie das SCORAD 75 und 90 als patientenrelevant einzustufen. Auch die weiteren Ergebnisse von Dupilumab bei den Endpunkten Juckreiz und gesundheitsbezogener Lebensqualität zeigen eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Zusammenfassend ergibt sich daher aus Sicht von Sanofi für Dupilumab im Anwendungsgebiet atopische Dermatitis bei den Jugendlichen wie auch bei den Erwachsenen ein beträchtlicher Zusatznutzen. – Wir danken Ihnen für die Aufmerksamkeit und freuen uns nun auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Garbe. Ich eröffne die Fragerunde. Wer möchte? – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Könnten Sie erläutern, warum Sie die Studie nur 16 Wochen durchgeführt haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Zietze.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Das kann ich gern tun. Wie Frau Garbe bereits im Eingangsstatement erwähnt hat, gibt es eine Gesetzgebung für klinische Prüfung bei Kindern, nach der man versucht, abzuwägen, was die kürzeste mögliche Behandlungsdauer ist, die man wählen kann, um den Behandlungseffekt, den man bei Erwachsenen schon gesehen hat, zu bestätigen. Das war jetzt falsch herum. Also: Welche Studiendauer brauche ich mindestens, um den Effekt zu bestätigen, und wie kurz kann ich die Studie machen, um die Kinder und Jugendlichen nicht übermäßig zu belasten? Man hat im Studienprogramm gesehen, dass bei den Erwachsenen und den Jugendlichen in allen Studien der gleiche Verlauf eingetreten ist. Das heißt, man hat immer nach Woche zwei einen relevanten Therapieeffekt. Man sieht ein Therapiemaximum zwischen Woche zwölf und Woche 16. Dementsprechend ist das die rationale Studiendauer.

Der Hauptgrund ist, dass der pädiatrische Prüfplan in Zusammenarbeit mit dem Pädiatrischen Komitee der EMA erstellt wird. Da werden solche Details diskutiert, welche Studiendauer man mindestens braucht. Man hat sich mit dem PDCO geeinigt, dass 16 Wochen die angemessene Studiendauer ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe eine Nachfrage. Wie lange wird das Medikament bei Kindern gegeben?

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Das ist genauso eine Langzeittherapie wie für die Erwachsenen. Hier sieht die EMA im EPAR die Vergleichbarkeit zwischen den Populationen, eine Vergleichbarkeit des Krankheitsbildes, Vergleichbarkeit der Sicherheit. Das ist besonders hervorgehoben. In der Fachinformation gibt es dazu einen Absatz, dass die Langzeitsicherheit und das Nebenwirkungsprofil bei Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar sind, weshalb auf der Basis dieser Studie die Zulassung erfolgen konnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: So, wie ich das Studienprotokoll und auch den EPAR lese, ist der Hauptgrund dafür, dass wir hier eine verkürzte Studiendauer haben, also eine von 16 Wochen, der, dass es sich um eine Placebo-kontrollierte Studie handelt. Das heißt, Sie geben den Kindern in der Vergleichsgruppe keine Therapie, auch nicht die Therapie, die den Standard in dieser Situation darstellt, in einer Situation, in der wir doch ein relativ schweres Krankheitsbild haben. So interpretiere ich die Ausführungen zu der Studiendauer. Das war abgesehen von der Studiendauer der Grund, warum wir die Studie nicht für geeignet halten, eine Aussage zum Zusatznutzen zu machen.

Sie setzen sogar die Therapie, die die Kinder vor der Studie bekommen, ab und erlauben dann ausschließlich in der Studie eine sogenannte Rescue-Therapie. Das ist ein Standarddesignelement, wenn Sie eine Placebo-kontrollierte Studie machen. Dann, wenn die Symptomatik – ich weiß nicht mehr, wie die genaue Formulierung war – nicht mehr tolerierbar ist, müssen Sie eine Rescue-Medication geben. Das ist natürlich weit entfernt von der Standardtherapie, die für eine Dermatitis bei Kindern in diesem Schweregrad eigentlich besteht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Möchten Sie das kommentieren, Frau Zietze? – Bitte.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Zunächst möchte ich ergänzen, dass ein Grund dafür, dass die Studie 16 Wochen lang war, die Tatsache war, dass es eine offene Verlängerungsstudie gibt, die wiederum ergänzende Evidenz liefert. Aber zunächst zu Ihrem Einwand bezüglich der Einwendung hinsichtlich des Placebo-kontrollierten Designs: Es war eine leitliniengerechte Hintergrund- und Rescue-Therapie möglich. Das heißt, die Jugendlichen haben alle eine Basistherapie nach Stufe 1 der Leitlinie erhalten. Das ist ein sehr wichtiger Bestandteil der Therapie. Dann konnten sie alle Bestandteile der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen der Rescue-Therapie erhalten. Davon ist auch Gebrauch gemacht worden. Es kann hier nicht davon ausgegangen werden, dass es eine Schwelle gibt, sondern wenn der Patient entweder neue Ekzeme hatte oder die Symptomatik sich nicht verbesserte, dann konnte patientenindividuell nach Maßgabe des Arztes die notwendige Therapie eingeleitet werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Können Sie für mich noch einmal die Hintergrundtherapie beschreiben?

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Die Hintergrundtherapie sind Emollienzen. Das ist die Stufe 1 des Stufenschemas in der Leitlinie.

Frau Dr. Wieseler: Emollienzen ist eine Salbe ohne Wirkstoff. Das sind Patienten mit einem hohen Schweregrad an Erkrankung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Zietze.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Das ist richtig. Das sind wirkstofffreie Salbengrundlagen. In der Leitlinie ist aber auch beschrieben, dass das für die Behandlung die Basis und bereits dadurch ein wichtiger Bestandteil abgedeckt ist. Die Jugendlichen konnten zusätzlich Antihistaminika bekommen und haben auch die Möglichkeit gehabt, TCS und Systemika in der Studie zu bekommen. Man darf nicht außer Acht lassen, wie die Patienten vorbehandelt sind. Das ist das eine. Die sind topisch vorbehandelt, die sind systemisch vorbehandelt. Viele Optionen bestehen bei Jugendlichen nicht. Da sind die Möglichkeiten, eine Therapie durchzuführen noch beschränkter als bei den Erwachsenen. Deshalb ist es durchaus ein rationales Studiendesign.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Noch einmal in Abgrenzung zu der CHRONOS-Studie, wo als Therapien zumindest topische Kortikosteroide erlaubt waren: Warum war das hier nicht erlaubt, obwohl sie das absetzen mussten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Zietze.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Das war als Rescue-Therapie erlaubt. Man muss sehen, dass die Patienten vor Eintritt in die Studie geprüft wurden, ob sie topisch austherapiert sind. Das ist ein Einschlusskriterium in die Studie gewesen. Die werden nicht gerne dauerhaft mit topischen Kortikosteroiden behandelt, auch in der Potenz. Von daher ist das aus unserer Sicht nachvollziehbar.

Frau Bickel: Sie differenzieren zwischen Jugendlichen und Erwachsenen, wenn ich das richtig verstanden habe. In der Erwachsenenstudie ist das gemacht worden. Das war die Hintergrundtherapie. Sie konnten systemisch eine Rescue-Therapie einsetzen. Hier, wenn ich das richtig verstanden habe, besteht die Rescue-Therapie in topischen Kortikosteroiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Zietze.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): In topischen Kortikosteroiden und auch Systemika dem Stufenschema folgend. Man hat zuerst versucht, das mit topischen Kortikosteroiden höherer Potenz zu behandeln. Wenn es aber notwendig war, konnten auch Systemika gegeben werden.

Frau Bickel: Ich habe es immer noch nicht verstanden. Warum haben Sie da die topischen Kortikosteroide, obwohl die unzureichend behandelt sind, absetzen lassen und nur im Rahmen der Rescue-Therapie erlaubt? Liegt das nur an den Jugendlichen, oder woran liegt das? Das war in der CHRONOS-Studie anders.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? Frau Garbe?

Frau Dr. Garbe (Sanofi-Aventis): Ja, ich möchte. Frau Bickel, wir können ehrlicherweise Ihren Einwand offenbar nicht zufriedenstellend beantworten. Frau Zietze hat die Gründe dargelegt. Mehr können wir an der Stelle leider nicht sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ich habe die gleichen Fragen, wie Frau Bickel. Wenn wir die Kinderstudie und die CHRONOS-Studie nebeneinanderlegen, haben wir in beiden Studien behandlungsbedürftige Patienten. In der CHRONOS-Studie bekommen die Patienten in der Vergleichsgruppe von Tag 1 topische Kortikosteroide einer mittleren Stärke. Das wird weiter

im Rahmen von Rescue-Therapie adjustiert, abhängig von der Symptomatik. In der Studie mit Kindern bekommen die Kinder keine Therapie, sondern diese Emollienzen ohne Wirkstoff und ausschließlich, wenn die Symptomatik nicht mehr erträglich ist, können die Präparate eingesetzt werden, topische Kortikosteroide, die in der Erwachsenenstudie von Tag 1 als Therapiestandard gegeben werden, die auch Teil der zVT sind. Ich habe, wie gesagt, die gleichen Fragen, wie Frau Bickel, und die sind für mich noch nicht beantwortet, warum es diesen Unterschied zwischen diesen beiden Studien gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Prof. Werfel, vielleicht können Sie?

Herr Prof. Dr. Werfel (DGAKI): Wenn man sich das im Verlauf anschaut, muss man sagen, die Designs sind doch nicht so ganz unterschiedlich; denn sobald die drin sind – gut, anfangs haben sie nur die Basistherapie, die Emollienzen, bekommen –, aber sobald sie drin sind, konnten sie die Rescue-Therapie immer wieder nehmen. Das entspricht eigentlich schon ein wenig der klinischen Realität. Wir haben nicht so viele Patienten, die ständig immer wieder über Wochen ununterbrochen Steroide auf ihre Haut auftragen, sondern die machen on-off-Therapien, machen die Basistherapie, wenn es gutgeht, manchmal gar nichts, und wenn die Ekzeme aufflammen, therapieren sie nach Bedarf in der Realität hinterher. So ganz künstlich ist dieses Placebodesign nicht, wenn man vom Anfang absieht. Da ist es ein wenig künstlich, wenn man noch nichts erlaubt hat, aber ab der ersten Rescue-Phase spiegelt es eigentlich fast die Realität wider.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es Fragen? – Keine. Möchte keiner zanken? Eben war es so schön. Bitte schön, Herr Professor.

Herr Prof Dr. Kleine-Tebbe (Allergie- u. Asthma Zentrum Westend): Ich wiederhole mich ungern. Sie kennen das Argument schon, das jetzt kommt – nur umgedreht. Denken Sie an die Komorbiditäten. Aus allergologischer Sicht haben wir es mit Patienten zu tun, die nicht nur eine organspezifische Diagnose haben. Das bitte ich, mit zu berücksichtigen. Das trifft auch für die Jugendlichen mit schwerem atopischen Ekzem zu, die leider auch unter allergischer Rhinitis, allergischem Asthma und Nahrungsmittelallergien leiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gerade wegen dieser Komorbiditäten und wegen der schweren Behandlungsbedürftigkeit wundert mich hier der Einstieg. Die Erwachsenenstudie ist sehr gut bewertet worden. Es ist alles gesagt worden. Da sagt man, bei den Erwachsenen führt man die klassische Therapie fort. Selbst wenn bei Jugendlichen da eine etwas höhere Volatilität ist, ist der Einstiegspunkt für mich unerklärlich. Wenn ich das richtig im Kopf habe, ist hier im Vergleichsarm wesentlich weniger oft die Rescue-Therapie in Anspruch genommen worden, als wir es in der Erwachsenenstudie hatten, was erklärlich ist, wenn ich höher einsteige. Das ist für mich der Punkt, bei dem ich ein wenig Zweifel habe. Aber gut, das bleibt unaufklärlich.

Mit den 16 Wochen könnte ich leben, wenn man sagt – wir haben hier eine gewisse Spruchpraxis –, die EMA hat gesagt, Dosisfindung ist okay und sagt, das kann hier, weil es übertragbar sein könnte, möglicherweise der Wirkmechanismus von Erwachsenen auf Jugendliche – – Das wäre bei mir noch relativ unproblematisch. Was mich wundert, ist dieser ziemlich dünne Placeboarm, eine Salbe ohne Wirkstoff. Ich habe mittlerweile von diesen Anwendungsgebieten hier und von den Substitutionsausschlusslisten gelernt, dass offenbar häufig die Trägersubstanz wichtiger ist, als das, was an Wirkstoff drin ist. Das höre ich immer, wenn Produkte auf die Substitutionsausschlussliste wollen. Das ist der Punkt, der mir

ein wenig Bauschmerzen macht. Darüber werden wir sicher tiefer diskutieren müssen. – Frau Rietzschel noch einmal, und dann würde ich Frau Garbe das Schlusswort geben.

Frau Dr. Rietzschel (Sanofi-Aventis): Ich möchte kurz auf die zVT eingehen. Der Placeboarm hat trotzdem eine Grund- und Rescue-Therapie. Die konnten nach Maßgabe des Arztes angewendet werden. Das ist so. Sie hatten eine Basistherapie der Stufe 1. Man gibt Jugendlichen und Kindern nicht dauerhaft TCS. Das braucht man nicht. Also muss es eine Form von Rescue-Therapie sein. Die konnte nach Maßgabe des Arztes angewendet werden. Nichtsdestotrotz möchte ich sagen, dass wir auch bei der RCT bei den Jugendlichen und bei den Erwachsenen gleichgerichtete Effekte sehen. Es sind große Effekte. Der Behandlungsunterschied zwischen Jugendlichen und Erwachsenen ist vergleichbar. Das haben wir im Dossier mit dem Heterogenitätstest dargestellt, der für alle Endpunkte darlegt, dass die Vergleichbarkeit gegeben ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Garbe.

Frau Dr. Garbe (Sanofi-Aventis): Bevor ich zum Abschlussstatement komme, würde ich noch einen Punkt ergänzen wollen. Ich habe verstanden, Sie hätten mit dem Evidenztransfer mitgehen können, aber die Frage der zVT treibt Sie ein wenig um.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, mich treibt um, wieso man hier einen anderen Aufsetzpunkt genommen hat, als in der CHRONOS-Studie. Wenn ich sage, okay, die Dinge sind unerträglich und die leiden, dann würde ich zunächst einmal sagen – bei allen Unterschieden zwischen Kindern und Jugendlichen und Erwachsenen, die Erwachsenen vertragen vielleicht ein wenig mehr Wirkstoff –, ich steige nicht mit Null ein, mit einer wirkstofflosen Salbe, und sage, ich schmiere mir einmal ein wenig weiße Salbe drauf. Erst dann, wenn – Frau Wieseler hat es formuliert – die Symptomatik unerträglich wird, war das die Voraussetzung für die Zulassung einer Rescue-Therapie, während du den alten sagst: „ja, Kamelle, de Prinz kütt“. Das, was das Portfolio in der bundesrepublikanischen Offizin-Apotheke hergibt, das bekommst du zunächst einmal draufgeschmiert und dann schauen wir, in welchen Fällen noch Rescue möglich ist. Das ist der Punkt, für den ich bislang noch keine plausible Erklärung gefunden habe. Klar, kann man sagen, nach Maßgabe des Arztes im Notfall eine Rescue. Aber Voraussetzung für diese Rescue-Therapie war ein unerträglicher Leidensdruck. Das ist bei den Erwachsenen völlig anders gewesen. Das ist der Punkt, der mich ein wenig stört.

Für mich wäre es ethischer gewesen, wenn man bei Kindern und Jugendlichen – deshalb wundert es mich, dass die EMA das zugelassen hat – gesagt hätte, wenn wir zunächst davon ausgehen, dass der Wirkstoff in etwa eine gleichgerichtete Langzeitwirkung entfaltet, deshalb können wir nach 16 Wochen aufhören. Da hätte ich als EMA gesagt, da versuchst du, vielleicht mit angepassten Dosierungen oder Gott weiß was bei den Kindern und Jugendlichen eine Studie aufzusetzen, die ähnlich der CHRONOS-Studie ist, die gut war. Das ist der Punkt. Wir haben einmal einen beträchtlichen Zusatznutzen ausgeworfen – gegen das IQWiG, aber egal –, weil wir gesagt haben, das ist ein überzeugendes Studiendesign. Für mich ist die Frage, warum man hier noch einmal 15 Schritte zurückgeht. – Jetzt haben wir alle provoziert, aber wir haben noch fünf Minuten Zeit. – Frau Zietze und dann Frau Garbe.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Ich wollte noch einmal darauf hinweisen, dass der Grund für den beträchtlichen Zusatznutzen am Ende auch die Anerkennung der patientenrelevanten

Endpunkte und die Anerkennung der Umsetzung der zVT in der CHRONOS-Studie waren. Wenn man davon ausgeht, wie es das IQWiG beschrieben hat, dass man diese Ergebnisse auf die jugendliche Population übertragen kann, dann ist der Zusatznutzen für die Jugendlichen auch folgerichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, wenn man davon ausgehen kann, dass man das übertragen kann, wobei ich das niemals formuliert habe. Ich habe gesagt, ich hätte kein Problem damit, das zu übertragen, wenn man sagen würde, man hat eine Dosisfindung etc. pp. und ein einigermaßen vergleichbares Studiendesign. Das sind die Fälle, die wir hier zu bewerten haben, wo wir Evidenztransfer gemacht haben, wo man aber mit Rücksicht auf die jugendliche Population gesagt hat, man muss kürzer laufen oder kann bestimmte Wirkstoffe nicht einsetzen. Es hat bislang niemand hier in diesem Raum gesagt, egal welche Studie ihr vorlegt, wenn die EMA sagt, nach 16 Wochen wird alles gleich sein, egal wie das Studiendesign ist, wie die zweckmäßige Vergleichstherapie war, es ist eins zu eins übertragbar von den Erwachsenen auf die Jugendlichen, dann hätten wir die Fragerunde hier nicht zu machen brauchen. Das sehe ich im Augenblick noch nicht, damit Sie daraus keine falschen Rückschlüsse ziehen. Sonst könnten wir es an der Stelle beenden, dann können Sie sich dafür bedanken, dass wir die Evidenz transferieren und sagen, wir können Ihnen im schriftlichen Verfahren das Ergebnis der Bewertung mitteilen. So weit sind wir noch nicht. – Jetzt noch einmal Frau Rietzschel und dann Frau Garbe.

Frau Dr. Rietzschel (Sanofi-Aventis): Ich wollte noch einmal auf die Evidenzübertragung eingehen. Wir haben gezeigt, dass das Krankheitsbild vergleichbar ist, der Wirkmechanismus vergleichbar ist, die Wirksamkeit, die Sicherheit. Wir haben auch die Langzeitdaten der Jugendlichen, die unterstreichen, dass es keinen Wirksamkeitsverlust gibt. Wir haben bei den Erwachsenen einen beträchtlichen Zusatznutzen gesehen und wir haben die gleichen großen Effekte bei den Jugendlichen. Wir haben keine bedeutsamen Effektmodifikationen durch das Alter. Deshalb sind wir der Meinung, dass es auch bei den Jugendlichen einen beträchtlichen Zusatznutzen gibt, weil wir es übertragen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie haben uns geschrieben, dass Sie dieser Meinung sind. Das haben wir eingangs gehört. Frau Garbe wird uns das jetzt noch einmal sagen, ohne Ihnen vorgreifen zu wollen.

Frau Dr. Garbe (Sanofi-Aventis): Es ist, als könnten Sie Gedanken lesen. – Vielen Dank für den dieses Mal kurzen Austausch. Ich denke, unsere Position ist trotzdem klargeworden. Studien an Kindern und Jugendlichen dürfen nur dann durchgeführt werden, wenn sie unbedingt erforderlich sind und nicht durch Studien an Erwachsenen ersetzt werden können. Unserer Auffassung nach sollte in der frühen Nutzenbewertung für die jugendliche Population die gesamte Evidenz, auch die der Erwachsenen, berücksichtigt werden. Die Gründe dafür hat Frau Rietzschel gerade noch einmal zusammengefasst. Ich werde sie nicht wiederholen. Aber wir konnten auch zeigen, dass im Dossier über alle Endpunkte hinweg konsistente und große Effekte bei den Jugendlichen da waren. Es besteht zudem keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter. Das Krankheitsbild zwischen den Jugendlichen und Erwachsenen ist vergleichbar. Das hat Frau Rietzschel gerade erwähnt.

Auf der Grundlage der CHRONOS-Studie – das haben wir schon mehrfach gesagt –, haben wir einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Erwachsenenpopulation bekommen. Wir denken, dass die Daten von den Erwachsenen auf die Jugendlichen

Übertragbar sind und folglich auch der Zusatznutzen, wenn wir die gesamte Evidenz der Jugendlichen, die vorliegt, und die der Erwachsenen in der Nutzenbewertung berücksichtigen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, dass Sie hier waren, dass Sie unsere Fragen beantwortet haben. Wir werden das selbstverständlich zu werten haben und in unsere Bewertung einfließen lassen. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 15:59 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

wird eingefügt

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2018-B-256 Dupilumab

Stand: Januar 2019

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien der Verfo

Dupilumab (2018-B-256) Zur Behandlung der atopischen Dermatitis

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.	Topisch: Glukokortikosteroide der Klassen 2 bis 4 Pimecrolimus (moderates atopisches Ekzem) Tacrolimus (moderate und schwere atopisches Ekzeme) Systemisch: Ciclosporin A (schwere atopische Dermatitis) systemische Glukokortikoide (für schwere Ekzeme) Dupilumab 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> – Dupilumab; Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vom 17. Mai 2018
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 D11AH05 Dupixent®	Dupixent® wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Patienten ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.
Hinweis	<i>Aufgrund der großen Menge an Wirkstoffen im Anwendungsgebiet werden hier einzelne Arzneimittel exemplarisch aufgeführt</i>
TOPISCHE THERAPIEN	
Glukokortikoide Klasse 2:	
z.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.
z.B. Clobetasonbutyrat 0,5 mg D07AB01 Emovate® Crème	-Leichte Formen von Ekzemen, seborrhoischer Dermatitis und andere leichte Hauterkrankungen, die auf eine lokale Corticoidbehandlung 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
z.B. 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.

Glukokortikoide Klasse 3:	
z.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. Aus FI 4.4: Bei Säuglingen darf Prednicarbat acis nur bei zwingender Indikation angewendet werden, da die Gefahr systemischer Effekte durch Glucocorticoidresorption (z. B. Wachstumsverzögerung) erhöht ist. Ist eine Behandlung mit Prednicarbat acis unvermeidlich, so muss die Anwendung auf die für den Behandlungserfolg unbedingt notwendige Menge begrenzt werden.
z.B. Methylprednisolon aceponat D07AC 14 Advantan® 0,1 % Creme	Zur Behandlung des endogenen Ekzems (atopische Dermatitis, Neurodermitis), Kontaktekzems, degenerativen Ekzems und des nummulären Ekzems. Aus FI 4.2.: Advantan® 0,1 % Creme wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 3 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit. Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern unter 3 Jahren.
z.B. Amcinonid D07AC11 z.B. 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. Aus FI 4.2: <i>Kinder unter 2 Jahren:</i> Amciderm enthält ein stark wirksames Glukokortikoid. Wegen der ausgeprägten Empfindlichkeit der kindlichen Haut mit dem Risiko systemischer Glukokortikoidwirkungen nach Resorption wird die Anwendung von Amciderm bei Säuglingen und Kleinkindern unter 2 Jahren nicht empfohlen.
z.B. Mometasonfuroat	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>D07AC z.B. ECURAL® Fettcreme, 1 mg/g Creme ECURAL® Salbe, 1 mg/g Salbe</p>	<p>Aus 4.2. der Fachinformation: Die Anwendung von Fettcreme und Salbe bei Kindern sollte über einen möglichst kurzen Behandlungszeitraum bei geringstmöglicher Dosierung, die noch therapeutische Wirksamkeit gewährleistet, erfolgen. Die Anwendungsdauer beträgt für Kinder über 2 Jahre (bei Fettcreme) bzw. für Kinder über 6 Jahre (bei Salbe) maximal 3 Wochen. Bei Kindern sollte Fettcreme und Salbe nur klein flächig (< 10 % der Körperoberfläche) angewendet werden. Aus FI 4.3: ECURAL Fettcreme sollte nicht bei Kindern unter 2 Jahren, ECURAL Salbe und ECURAL Lösung nicht bei Kindern unter 6 Jahren angewendet werden, da keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vorliegen.</p>
<p>z.B. Betamethasonvale rat D07AC01 z.B. Betagalen® Salbe, Creme, Lotio, Lösung (0,1%)</p>	<p>Salbe, Creme, Lotio: Zur Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen, die sich durch Rötung, Bläschen, Schuppung, Juckreiz manifestieren können und auf eine äußerliche Behandlung mit Corticosteroiden ansprechen sowie einer Therapie mit stark wirksamen Corticosteroiden bedürfen. Lösung: Zur Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen, die sich durch Rötung, Bläschen, Juckreiz, Schuppung (z.B. Psoriasis capitis) manifestieren können und auf eine äußerliche Behandlung mit Corticosteroiden ansprechen sowie einer Therapie mit stark wirksamen Corticosteroiden bedürfen. Aus 4.3 der FI: BetaGalen ist bei Kindern nicht angezeigt.</p>
<p>Glukokortikoide Klasse 4:</p>	
<p>z.B. Clobetasolpropion at 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 4.4 der Fachinformation: Clobetasol sollte bei älteren Patienten nicht grossflächig angewendet werden.</p>
<p>z.B. Betamethason</p>	<p>Chronische oder nicht akut verlaufende trockene Dermatosen, die auf eine äußerliche Therapie mit stark wirksamen Kortikosteroiden ansprechen, z. B. Schuppenflechte (Psoriasis vulgaris), chronische Ekzeme bzw. allergische Hautentzündungen (u. a. Berufsekzeme),</p>

D07XC01 Betamethason Hexal comp 0,64 mg/30 mg pro g Salbe	Knötchenflechte (Lichen ruber planus), Fischeschuppenkrankheit (Ichthyosis). Aus 4.4 der Fachinformation: Allgemein ist bei der Behandlung von Kindern mit Betamethason HEXAL® comp erhöhte Vorsicht geboten.
Calcineurinhemmer	
z.B. Tacrolimus 0.03% D11AH01 Protopic® 0.03% Salbe	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.
z.B. Tacrolimus 0.1% D11AH01 Protopic® 0.1% Salbe	Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems bei Erwachsenen ab 16 Jahre, die auf herkömmliche Therapien wie z. B. topische Kortikosteroide nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen. Aus FI 4.2.: Bei Kindern von 2 bis 16 Jahren sollte nur Protopic 0,03 % Salbe angewendet werden. Protopic Salbe sollte bei Kindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden, bis weitere Daten vorliegen.
z.B. Pimecrolimus D11AH02 Elidel® 10 mg/g Creme	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.
SYSTEMISCHE THERAPIEN	
Ciclosporin	
Ciclosporin Weichkapseln L04AD01 25, 50 und 100 mg Weichkapseln Ciclosporin 100	Ciclosporin Pro ist indiziert bei Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis, falls eine systemische Therapie erforderlich ist. Aus 4.4 der Fachinformation: Abgesehen von der Behandlung von nephrotischem Syndrom liegen keine entsprechenden Erfahrungen mit Ciclosporin bei Kindern vor. Eine Anwendung bei Kindern unter 16 Jahren ausserhalb der Transplantationsindikationen mit Ausnahme des nephrotischen Syndroms kann daher nicht empfohlen werden. Ältere Patienten (65 und älter) sollten nur bei Vorliegen einer mit Behinderungen verbundenen atopischen Dermatitis behandelt werden. Die Dosis für einen älteren Patienten sollte mit Vorsicht gewählt werden.

mg/ml Lösung zum Einnehmen Einnehmen z.B. Ciclosporin Pro	
Systemische Glucokortikoide	
z.B. 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.
z.B. 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 Aus FI 4.4: Die Anwendung der Filmtabletten ist bei Kindern unter 6 Jahren nicht empfohlen, da diese Formulierung keine geeignete Dosisanpassung ermöglicht.

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2018-B-256 (Dupilumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 19. November 2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse.....	6
3.2 Cochrane Reviews	10
3.3 Systematische Reviews	18
3.4 Leitlinien.....	56
3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	67
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	72
Referenzen.....	73

Abkürzungsverzeichnis

AD	Atopic dermatitis
AE	Adverse events
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BSA	Body Surface Area
CAM	Complementary and alternative medicine
CI	Konfidenzintervall
DAHTA	DAHTA Datenbank
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EASI	Eczema Area and Severity Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HR	Hazard Ratio
IGA	Investigator's Global Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
POEM	Patient-Oriented Eczema Measure
RR	Relatives Risiko
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMD	standardized mean difference
SoR	Strength of Recommendation
TCI	Topical calcineurin inhibitors

TCS	topical corticosteroids
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization
WMD	weighted mean difference

1 Indikation

Behandlung der mittelschweren bis schweren Atopischen Dermatitis bei Kindern ab 2 Jahren und Erwachsenen, die auf eine topische Therapie unzureichend angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *atopische Dermatitis* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 07.05.2018 durchgeführt, die Folgerecherche am 13.11.2018. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

Die Recherchen ergaben insgesamt 609 Quellen, die in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Es wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. 22 Quellen wurden in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen

3 Ergebnisse

3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

G-BA, 2018 [10].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. Mai 2018 – Dupilumab.

Siehe auch IQWiG, 2018 [12].

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

¹ UVA1 ist hiervon nicht umfasst, da ausgeschlossen

² Schmalband-UVB (311 nm)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

G-BA, 2016 [7].

Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung; Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von Arzneimitteln; letzte Änderung in Kraft getreten am 21.12.2016

Pimecrolimus

(z. B. Elidel®)

Beschluss vom: 04.09.2003

In Kraft getreten am: 07.01.2004

BAnz. Nr. 2 vom 06.01.2004, S. 68

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.

Angesicht 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 direktem 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.

Tacrolimus

(zum Beispiel Protopic®)

Beschluss vom: 04.09.2003

In Kraft getreten am: 07.01.2004

BAnz. 2004 Nr. 2 vom 06.01.2004, S. 68

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.

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, sodass eine abschließende Beurteilung insbesondere zu Langzeitnebenwirkungen der unterschiedlichen Behandlungsoptionen zurzeit nicht möglich ist.

Der Stellenwert der Behandlung mit Tacrolimus, insbesondere im direktem 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

G-BA, 2018 [8].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Wiederaufnahme des Bewertungsverfahrens gemäß §135 Abs. 1 SGB V: Synchroner Balneophototherapie bei atopischem Ekzem

Siehe auch G-BA, 2018 [9]

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2018 folgenden Beschluss gefasst:

I. Das Bewertungsverfahren gemäß § 135 Absatz 1 SGB V über die synchrone Balneophototherapie bei atopischem Ekzem, zu dem die Beschlussfassung mit Beschluss vom 13. März 2008 ausgesetzt wurde (siehe Anlage III Nummer 2 der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung), wird wiederaufgenommen.

II. Der Unterausschuss Methodenbewertung wird mit der Fortsetzung der Bewertung der synchronen Balneophototherapie bei atopischem Ekzem nach I. unter Zugrundelegung des Zeitplans (siehe Anlage) beauftragt.

III. Der Unterausschuss Methodenbewertung kann das Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen gemäß § 139a Absatz 3 Nummer 1 SGB V mit der Durchführung der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes der synchronen Balneophototherapie bei atopischem Ekzem beauftragen.

3.2 Cochrane Reviews

Cury Martins J et al., 2015 [3].

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. We only considered including a placebo (vehicle) group 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:

- bis 3. Juni 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien: 20

Charakteristika der Population:

- Seventeen of the studies included participants with moderate or severe atopic dermatitis
- Eight studies included only adult participants (> = 16 or 18 years)
- 10 studies included only paediatric participants (6 months to 18 years)
- Two studies included both adults and paediatric participants with ages ranging from 9 months to 45 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
Antiga 2010	+	?	+	+	?	+	+
Eieher 2007	+	?	+	+	+	+	+
Boguniewicz 1998	+	?	+	+	+	+	+
Caproni 2007	?	?	?	?	-	+	+
Dess 2010	+	+	+	+	+	+	+
Dou 2006	?	?	?	?	?	+	+
Draeios 2005	+	?	+	+	+	+	+
Fleischer 2007	+	+	+	+	?	+	+
Harifin 2001	?	?	?	?	+	+	+
Hung 2007	?	?	+	?	+	+	+
Kampars 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
 - Wirksamkeit: Mit Ausnahme von einer Studie (siehe Grafik) zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil für Tacrolimus im Vergleich zu Hydrokortisonen hinsichtlich des

Physician's assessment of global response of improvement, clear or excellent tacrolimus 0.1% versus hydrocortisone butyrate.

- o Adverse effects: Es zeigte sich ein stat. signifikanter Nachteil für Tacrolimus im Vergleich zu Hydrokortisonen bei Betrachtung aller Vergleiche.

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 ¹	-
	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 ^{1, 2}	-
	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 ¹	-
	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 ¹	-
	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 ¹	-
	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 ¹	-

	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 ^{1, 3}
	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.

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

²Downgraded 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.

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

- Tacrolimus 0.1% versus pimecrolimus 1%
 - Wirksamkeit: Mit Ausnahme von einer Studie (siehe Grafik) zeigte sich ein 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, clear or excellent: 13 days.
 - Adverse effects: Es zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied.

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Physician's assessment of global response of improvement, clear or excellent	3	543	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.80 [1.35, 2.42]
1.1 13 days	1	37	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.89 [0.19, 19.13]
1.2 6 weeks	2	506	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.80 [1.34, 2.42]
2 Adverse effects - 6 weeks	2	506	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.89 [0.47, 1.71]

- Tacrolimus 0.03% versus steroids
 - Wirksamkeit: Bei 2 der 4 Vergleichen zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil für Tacrolimus im Vergleich zu Steroiden hinsichtlich des Endpunkts *Physician's assessment of global response of improvement*. Bei 2 Vergleichen zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied.
 - Hinsichtlich des *Participant's self-assessment of global response of improvement* zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied.
 - Adverse effects: Bei 6 Vergleichen zeigte sich ein stat. signifikanter Nachteil für Tacrolimus im Vergleich zu Steroiden. Bei 3 Vergleichen zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied.

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Physician's assessment of global response of improvement, clear or excellent	5		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Subtotals only
1.1 Tacrolimus 0.03% 1x/day versus hydrocortisone acetate 1% 2x/day	1	411	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	2.05 [1.36, 3.08]
1.2 Tacrolimus 0.03% 2x/day versus hydrocortisone acetate 1% 2x/day	2	790	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	2.58 [1.96, 3.38]
1.3 Tacrolimus 0.03% 2x/day versus steroids moderate potency 2x/day	2	409	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.45 [0.13, 1.57]
1.4 Tacrolimus 0.03% 2x/day versus methylprednisolone 0.03% 1x/day	1	265	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.00 [0.85, 1.19]
2 Participants's assessment of global response of improvement better or much better	2		Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	Totals not selected
2.1 Tacrolimus 0.03 1x/day versus hydrocortisone acetate 1% 2x/day	1		Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
2.2 Tacrolimus 0.03% 2x/day versus hydrocortisone acetate 1% 2x/day	1		Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
2.3 Tacrolimus 0.03% 2x/day versus fluticasone 0.005% 2x/day	1		Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
3 Adverse effects: burning	5	1883	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	2.48 [1.96, 3.14]
3.1 Tacrolimus 0.03% versus hydrocortisone acetate 1%	2	998	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.87 [1.36, 2.57]
3.2 Tacrolimus 0.03% versus steroids moderate potency	3	885	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	3.52 [2.45, 5.06]
4 Adverse effects: pruritus	5	1883	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.51 [1.17, 1.95]
4.1 Tacrolimus 0.03% versus hydrocortisone acetate 1%	2	998	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.37 [1.00, 1.88]
4.2 Tacrolimus 0.03% versus steroids of moderate potency	3	885	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.81 [1.18, 2.80]
5 Adverse effects: skin infection	4	1643	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.07 [0.69, 1.66]
5.1 Tacrolimus 0.03% versus hydrocortisone acetate 1%	2	788	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.94 [0.49, 1.79]
5.2 Tacrolimus 0.03% versus steroids of moderate potency	2	855	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.19 [0.65, 2.18]

- 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% bei Betrachtung aller Vergleiche hinsichtlich des *Physician's assessment of global response of improvement*.
 - Adverse effects: Es zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied.

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Physician's assessment of global response of improvement, clear or excellent	6	1640	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.82 [0.72, 0.92]
1.1 3 weeks	4	985	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.83 [0.71, 0.96]
1.2 12 weeks	2	655	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.80 [0.64, 0.99]
2 Adverse effects	4	986	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.95 [0.86, 1.06]

- Tacrolimus 0.03% versus pimecrolimus 1%
 - Wirksamkeit: Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil für Tacrolimus 0.03% 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.

Patient or population: people with atopic dermatitis
 Settings: outpatients, USA
 Intervention: tacrolimus 0.03% versus pimecrolimus 1%

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Control	Tacrolimus 0.03% versus pimecrolimus 1%				
Physician's assessment of global response of improvement Follow-up: mean 6 weeks	Study population		RR 1.42 (1.02 to 1.98)	139 (1 study)	⊕⊕○○ low ^{1, 2}	-
	429 per 1000	609 per 1000 (437 to 849)				
	Moderate					
	429 per 1000	609 per 1000 (438 to 849)				
Adverse effects - application site reaction Follow-up: mean 6 weeks	Study population		RR 1.07 (0.6 to 1.91)	141 (1 study)	⊕⊕○○ low ^{2, 3}	-
	239 per 1000	256 per 1000 (144 to 457)				
	Moderate					
	239 per 1000	256 per 1000 (143 to 456)				
Adverse effects - burning Follow-up: mean 6 weeks	Study population		RR 0.87 (0.43 to 1.75)	141 (1 study)	⊕⊕○○ low ^{2, 3}	-
	197 per 1000	172 per 1000 (85 to 345)				
	Moderate					
	197 per 1000	171 per 1000 (85 to 345)				
Adverse effects - itching Follow-up: mean 6 weeks	Study population		RR 2.37 (0.96 to 5.81)	141 (1 study)	⊕⊕○○ low ^{2, 3}	-
	85 per 1000	200 per 1000 (81 to 491)				
	Moderate					
	85 per 1000	201 per 1000 (82 to 494)				
Adverse effects - erythema Follow-up: mean 6 weeks	Study population		RR 2.2 (0.89 to 5.46)	141 (1 study)	⊕⊕○○ low ^{2, 3}	-
	85 per 1000	186 per 1000 (75 to 461)				
	Moderate					
	85 per 1000	187 per 1000 (76 to 464)				

*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.

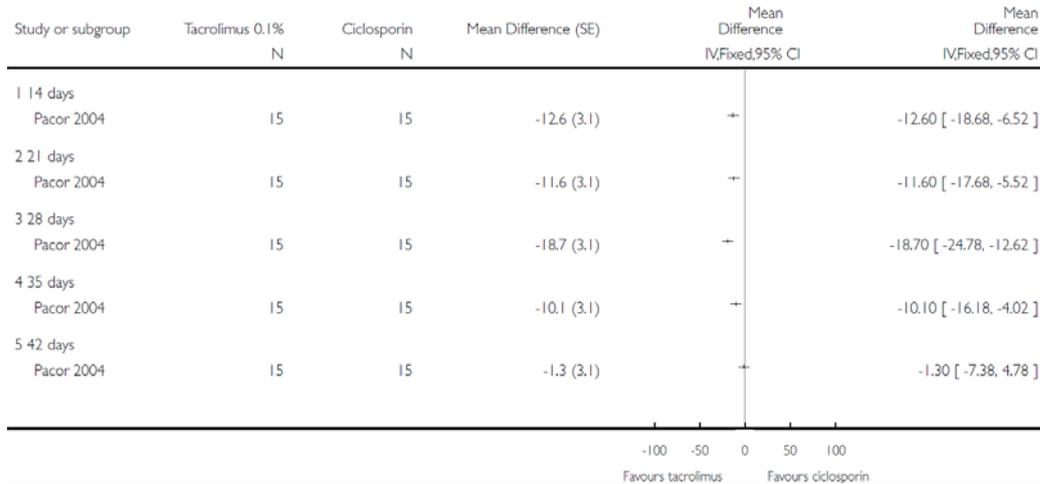
¹Downgraded one level due to imprecision: sample size is smaller than the optimal information size.
²Downgraded one level due to publication bias because only one study was identified and publication bias was strongly suspected.
³Downgraded one level due to imprecision: 95% CI of the estimate of summary effect includes both no effect and appreciable harm.

- Tacrolimus 0.1% versus ciclosporin
 - Wirksamkeit: Mit Ausnahme des Follow-up-Zeitpunkts 42 Tage (siehe Grafik) zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil für Tacrolimus 0.03 im Vergleich zu Ciclosporin hinsichtlich des Endpunkts *SCORAD score*.
 - Adverse effects: Es zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied.

Review: Topical tacrolimus for atopic dermatitis

Comparison: 6 Tacrolimus 0.1% versus ciclosporin

Outcome: 2 SCORAD



Tacrolimus 0.1% versus ciclosporin for atopic dermatitis

Patient or population: people with atopic dermatitis
Settings: outpatients, Italy
Intervention: tacrolimus 0.1% versus ciclosporin

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Control	Tacrolimus 0.1% versus ciclosporin				
Adverse effects Follow-up: mean 6 weeks	Study population		RR 1 (0.31 to 3.28)	30 (1 study)	⊕○○○ very low ^{1, 2, 3}	-
	267 per 1000	267 per 1000 (83 to 875)				
	Moderate					
	267 per 1000	267 per 1000 (83 to 875)				

*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.

¹Downgraded one level due to risk of bias: randomisation and allocation concealment procedures were unclear.

²Downgraded one level due to imprecision: sample size is smaller than optimal information size; 95% CI of the estimate of summary effect includes both no effect and appreciable benefit and harm.

³Downgraded one level due to publication bias because only one study was identified and publication bias was strongly suspected.

Anmerkung/Fazit der 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 Patienten vorhanden.
- Daten von Kindern und Erwachsenen wurden kombiniert.

3.3 Systematische Reviews

Wang FP et al., 2018 [21].

Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

to assess the overall efficacy and safety of dupilumab treatment in AD.

Methodik

Population:

- adults (age ≥ 18 years) with moderate-to severe AD at least 3 years before the screening visit; Investigator's Global Assessment (IGA, scores range from 0 to 4, with higher scores indicating more severe disease) score of 3 (moderate) or 4 (severe); Eczema Area and Severity Index (EASI) score 12 or higher at screening and baseline visits; body surface area (BSA) affected of more than 10%; documented history within 6 months before screening of inadequate response to topical treatments.

Intervention:

- dupilumab 300 mg once weekly (qw) and 300 mg every 2 weeks (q2w)

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- EASI,
- IGA,
- pruritus numeric rating scale (NRS)
- percent BSA affected with AD,
- Dermatology Life Quality Index (DLQI)
- adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- systematic literature review search using the PubMed, Embase, the Cochrane Library, and the Chinese Biological Medicine (CBM), published up to September 5, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 trials

Charakteristika der Population:

- treatment groups received dupilumab monotherapy in four trials [18,20], while in the rest trials received combination therapy with topical corticosteroids

Qualität der Studien:

- All studies had a low risk of bias. All used random sequence generation by means of central interactive voice response system and allocation concealment. All the trials were described as being double-blinded and reported complete outcome data.
- all the included trials were funded by pharmaceutical company (Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals).

	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
Beck 2014 4C	+	+	+	+	+	+	+
Beck 2014 M12	+	+	+	+	+	+	+
Blauvelt 2017	+	+	+	+	+	+	+
Simpson 2016 SOLO 1	+	+	+	+	+	+	+
Simpson 2016 SOLO 2	+	+	+	+	+	+	+
Thaci 2016	+	+	+	+	+	+	+

Studienergebnisse:

- Meta-analysis demonstrated significant improvement in efficacy of dupilumab for the treatment of AD in all measures of clinical indexes.
 - significant reduction in EASI score (SMD = -0.89, 95% CI: -1.0 to -0.78, P < 0.001, moderate heterogeneity ($I^2 = 45\%$, P = 0.06), N (Dupilumab)=1481, N (Placebo)=1634
 - higher proportion of patients achieved IGA response (IGA 0/1) in dupilumab treatment groups (RR = 3.82; 95% CI: 3.23 to 4.51; P < 0.001), minimal heterogeneity ($I^2 = 16\%$, P = 0.3), N (Dupilumab)=1481, N(Placebo)=1634
 - greater improvement versus placebo in percentage of BSA (SMD = -0.83, 95% CI: -0.90 to -0.75, P < 0.001), heterogeneity not statistically significant ($I^2 = 9\%$, P = 0.36), N(Dupilumab)=1481, N(Placebo)=1634
 - dupilumab significantly improved pruritus NRS scores (SMD = -0.81, 95% CI: -0.96 to -0.66, P < 0.001), high level of heterogeneity ($I^2 = 71\%$, P < 0.001), N (Dupilumab)=1481, N (Placebo)=1634

- o dupilumab were associated with significant increase in DLQI scores (SMD = -0.78, 95% CI: -0.89 to -0.66, P < 0.001), significant heterogeneity ($I^2 = 53\%$, P = 0.04), N (Dupilumab)=1405, N (Placebo)=1570
- safety
 - o overall incidence of adverse events was similar in dupilumab-treated(42%) and placebo-treated (43%) patients (RR = 1.0; 95% CI: 0.96 to 1.04; P = 0.83), heterogeneity ($I^2 = 11\%$, P = 0.34), N (Dupilumab)=1548, N (Placebo)=1728
 - o most common adverse events were nasopharyngitis, exacerbation of atopic dermatitis, headache, and upper respiratory tract infection

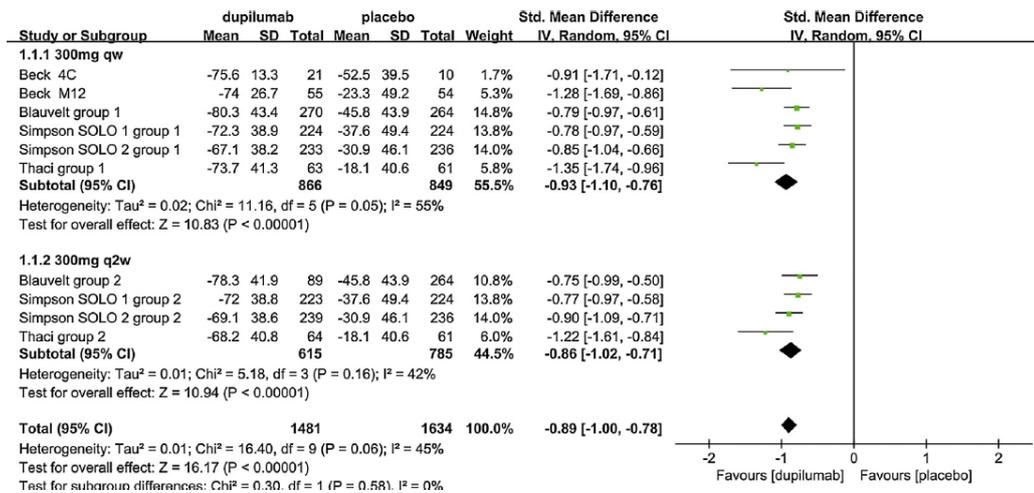


Fig. 2. Forest plot of the effect of dupilumab treatment on EASI scores versus placebo. SD = standard deviation, IV = Inverse Variance, CI = confidence interval, Std. Mean Difference = standardized mean difference.

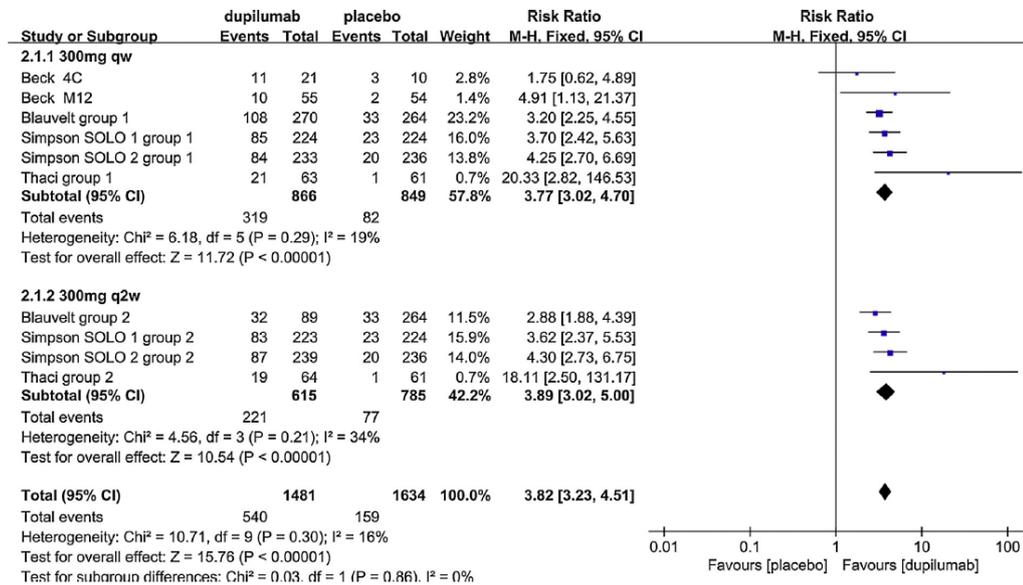


Fig. 3. Forest plot of the effect of dupilumab treatment on proportion of patients achieving IGA response (IGA 0/1) versus placebo. Fixed-effects model. M-H = Mantel-Haenszel, CI = confidence interval.

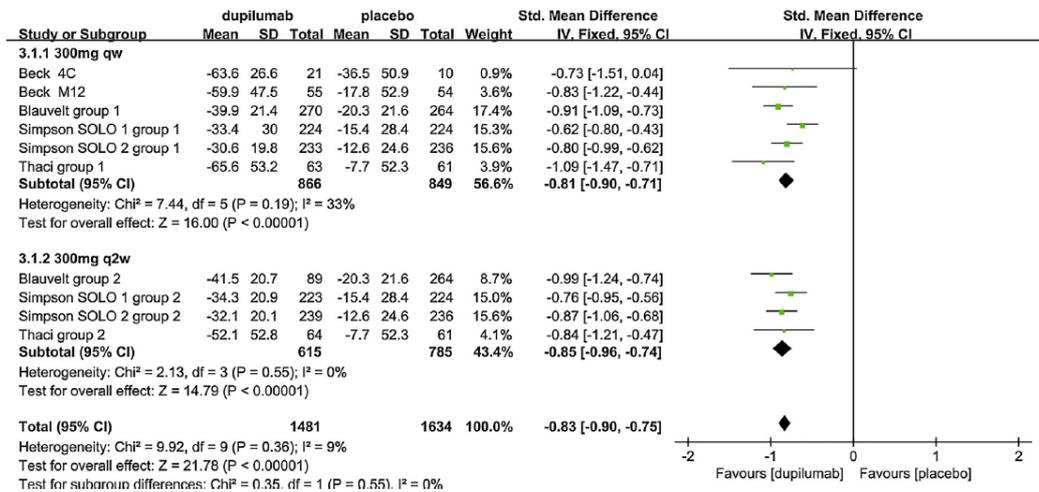


Fig. 4. Forest plot of the effect of dupilumab treatment on percentage of BSA affected versus placebo. SD = standard deviation, IV = Inverse Variance, CI = confidence interval, Std. Mean Difference = standardized mean difference.

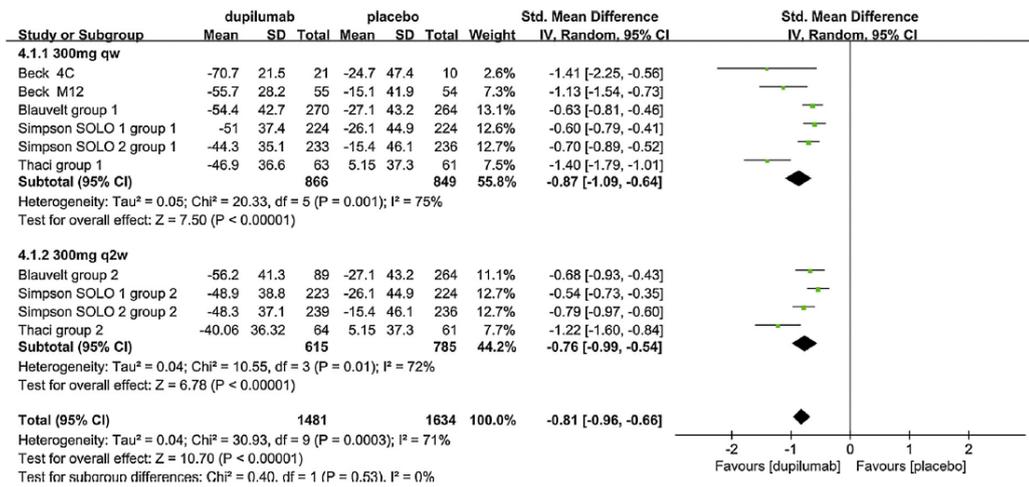


Fig. 5. The effect of dupilumab versus placebo on pruritus NRS score. SD = standard deviation, IV = Inverse Variance, CI = confidence interval, Std. Mean Difference = standardized mean difference.

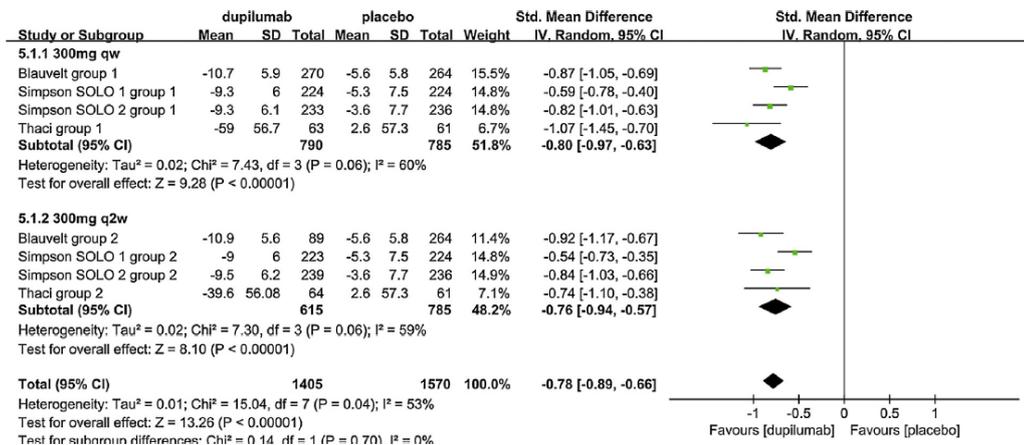


Fig. 6. The effect of dupilumab versus placebo on DLQI. SD = standard deviation, IV = Inverse Variance, CI = confidence interval. Std. Mean Difference = standardized mean difference.

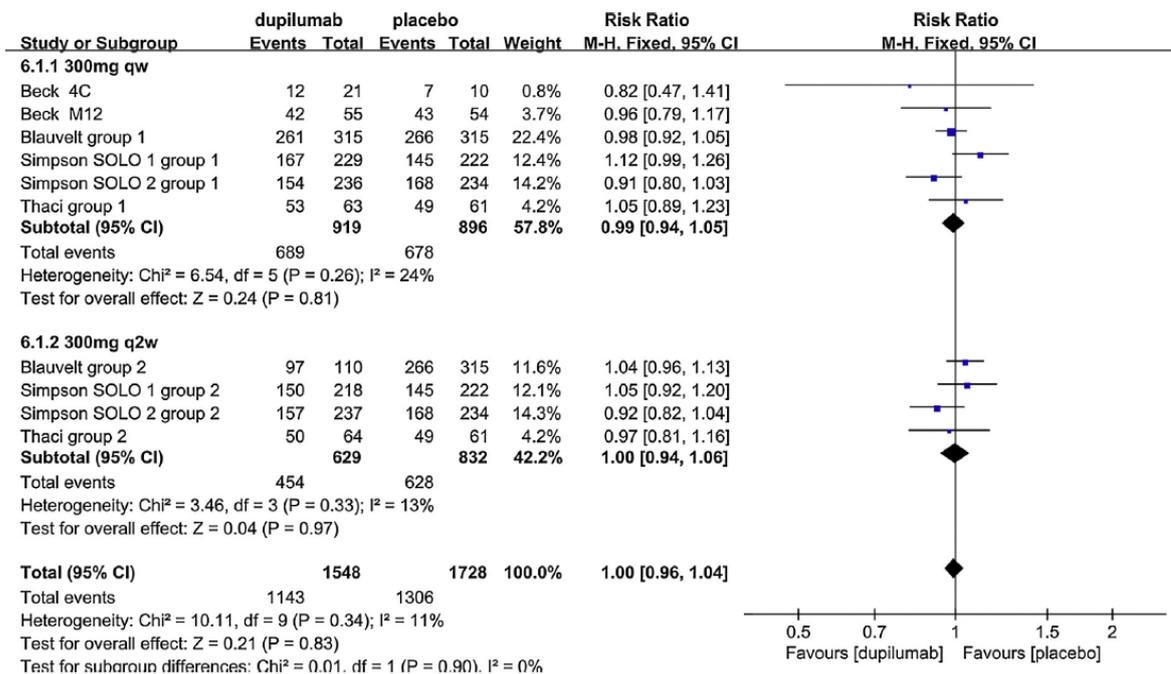


Fig. 7. Forest plot of the effect of dupilumab treatment on adverse events verse placebo. M-H = Mantel-Haenszel, CI = confidence interval.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Both dose regimens of dupilumab were found to improve all the evaluated measures of moderate-to-severe AD in adults, including EASI, IGA, BSA, pruritus NRS scores and DLQI scores, with acceptable safety. In addition, our findings suggested that the 300 mg qw and 300 mg q2 w dosage nearly provided the similar benefits for patients.

Snast I et al., 2018 [20].

Are Biologics Efficacious in Atopic Dermatitis? A Systematic Review and Meta-Analysis.

Fragestellung

to evaluate the efficacy and safety of biologic agents in AD.

Methodik

Population:

- patients of all ages with a physician diagnosis of AD and of at least 8 weeks' duration

Intervention:

- all available biologic therapies for the treatment of AD (extraction of results on dupilumab only)

Komparator:

- no restriction

Endpunkt:

- Primary outcome: proportion of patients with an improvement from baseline of at least 75% on the Eczema Area and Severity Index (EASI)-75
- Secondary outcomes: SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD)-75 response, a clear or almost clear Investigator Global Assessment (IGA) response (IGA 0/1), EASI-50 and SCORAD-50 responses, score change from baseline, and adverse events.

Recherche/Suchzeitraum:

- Without date limits, in May 2017 using PubMed, the ongoing trials registry of the US National Institutes of Health (<http://www.clinicaltrials.gov>), the Cochrane Central Register of Controlled Trials, and the Global Resource for Eczema Trials (GREAT) database (Centre of Evidence-Based Dermatology; <http://www.greatdatabase.org.uk>). reference lists from key trials, grey literature (e.g. conference abstracts, web pages), post hoc search of reviews submitted to the FDA for drug registration

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool for RCTs and Newcastle Ottawa Quality Assessment Scale for observational studies

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 23 studies (13 randomized controlled trials (RCTs) and 10 observational studies)
- On dupilumab: 5 RCTs (one phase I, two phase II, two phase III)

Charakteristika der Population:

- Only two studies allowed concomitant topical corticosteroids (TCSs).

Qualität der Studien:

- Low risk of bias for all studies on dupilumab.

Studienergebnisse:

- pooled RRs of dupilumab 300 mg every week to every 2 weeks versus placebo were 3.3 for EASI-75 (95% CI 2.9–3.6, $p < 0.001$, $I^2 = 0\%$) and 3.7 for IGA 0/1 (95% CI 3.2–4.3, $p < 0.001$, $I^2 = 0\%$)
- risk for at least one adverse event was similar between dupilumab and placebo (RR 1.0 (95% CI 1.0-1.0, $p = 0.91$, $I^2 = 13\%$))
- The risks for at least one severe adverse event (RR 0.5 (95% CI 0.3-0.7), $p < 0.001$, $I^2 = 0\%$) and withdrawal due to adverse events (RR 0.43 (95% CI 0.28-0.68), $p < 0.001$, $I^2 = 0\%$) were favorable in the dupilumab arm

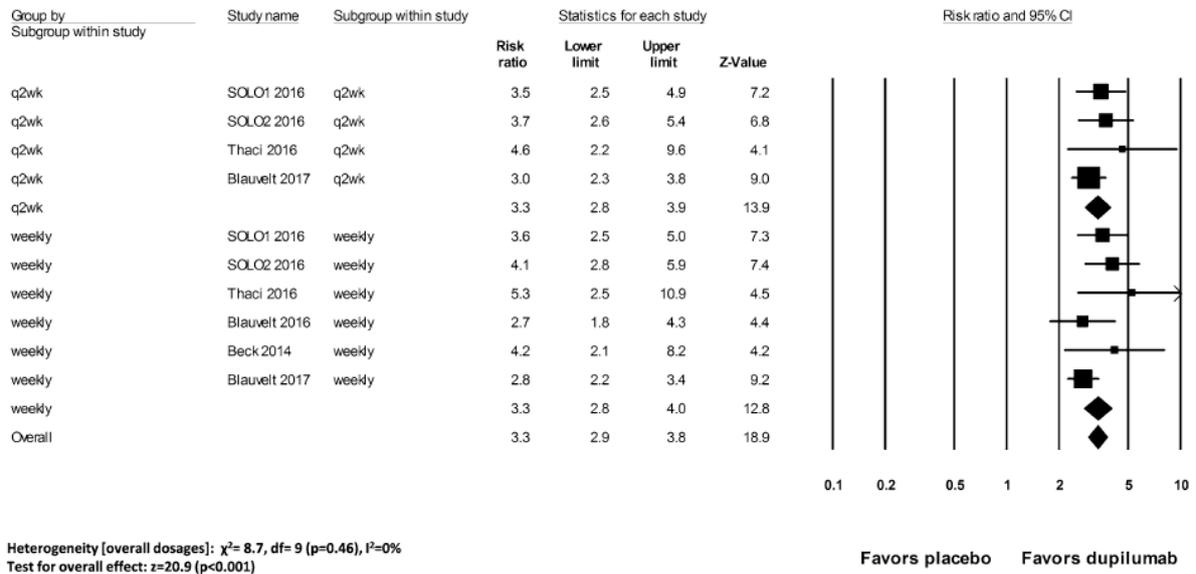


Fig. 2 Forest plot: dupilumab versus placebo—EASI-75 at weeks 12–16. *CI* confidence interval, *q2wk* every 2 weeks, *df* degrees of freedom, *EASI* Eczema Area and Severity Index

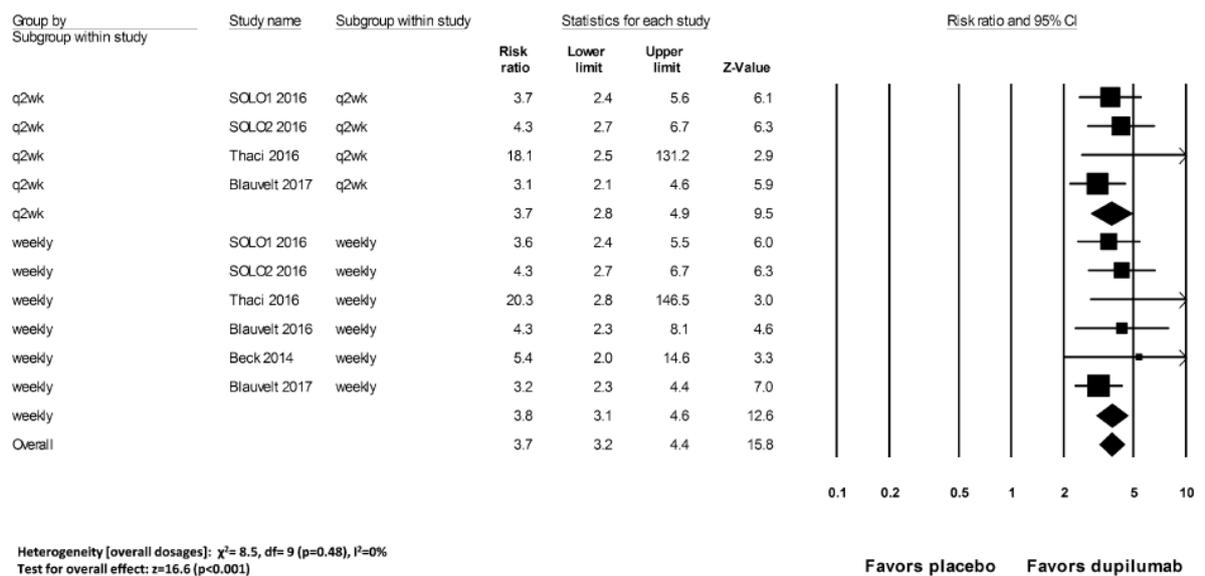


Fig. 3 Forest plot: dupilumab versus placebo—IGA 0/1 at weeks 12–16. *CI* confidence interval, *q2wk* every 2 weeks, *df* degrees of freedom, *IGA* Investigator Global Assessment

Anmerkung/Fazit der Autoren

Based on the current available data, dupilumab is the only biologic to provide a significant clinical effect in alleviating signs of moderate to severe AD, based on high-quality studies.

Kommentar zum Review:

- Daten zu Erwachsenen und Kinder kombiniert. Keine Subgruppenanalysen

Ou Z et al., 2018 [17].

Adverse events of Dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: A meta-analysis

Fragestellung

To assess the influence of dupilumab on adverse events in adults with moderate-to-severe AD.

MethodikPopulation:

- patients diagnosed with AD & Investigator's Global Assessment score of patients must have been 3 or higher at screening and baseline;

Intervention:

- dupilumab

Komparator:

- placebo

Endpunkt:

- adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- comprehensive searches of the MEDLINE, EMBASE, Web of Science and the Cochrane Library from inception to December 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- 8 trials

Charakteristika der Population:

- All patients were adults (≥ 18 years old), had an Investigator's Global Assessment (IGA) score of ≥ 3 , affected body surface area of $\geq 10\%$, and a diagnosis of AD for ≥ 3 years.

Qualität der Studien:

- All the studies included in this work were randomised trials with details on the method of randomisation. Blinding of participants, investigators, and outcome assessor was considered adequate in all studies. Four of the studies had a high risk of selective reporting because they only provided the conclusions, but no details, for some adverse events.

Studienergebnisse:

- Skin infection
 - incidence of skin infection was 6.7% (120/1790) in the dupilumab group and 13.3% (121/912) in the placebo group (RR 0.54, 95% CI 0.42–0.69, $p < 0.00001$, $p\chi^2 = 0.62$, $I^2 = 0\%$;
- Herpes virus infection
 - in 102/1663 (6.1%) of the participants treated with dupilumab and 43/832 (5.2%) of the participants treated with a placebo (RR 1.21, 95% CI 0.84–1.74, $p = 0.30$, $p\chi^2 = 0.32$, $I^2 = 15\%$)
- Upper respiratory tract infections (subgroup analysis according to the interval between the end of the study and the end of assessment)
 - interval of 16 weeks: lower incidence of upper respiratory tract infections in the dupilumab group than in the placebo group (23/318 = 7.2% and 11/ 61 = 18.0%, respectively; RR 0.40, 95% CI 0.21–0.78, $p = 0.007$, only one study)
 - no interval: incidence of upper respiration tract infections was similar in the dupilumab group and placebo group in this subgroup (87/ 1345 = 6.5% and 42/771 =5.4%, respectively; RR 1.34, 95% CI 0.94–1.91, $p = 0.11$, $p\chi^2 = 0.81$, $I^2 = 0\%$)
 - combined: similar incidence of upper respiratory infections in the dupilumab group and the placebo group (110/1663 = 6.6% and 53/832 = 6.4%, respectively; RR 1.03, 95% CI 0.53–2.01, $p = 0.94$, $p\chi^2 = 0.01$, $I^2 = 71\%$)
- Nasopharyngitis
 - reported in 261/1663 (15.7%) of the participants treated with dupilumab and in 116/832 (13.9%) of the participants treated with a placebo (RR 1.06, 95% CI 0.87–1.31, $p = 0.55$, $p\chi^2 = 0.71$, $I^2 = 0\%$)
- Conjunctivitis
 - reported in 133/1663 (8.0%) of the participants treated with dupilumab, but in only 30/832 (3.6%) of the participants treated with a placebo (RR 2.64, 95% CI 1.79–3.89, $p < 0.0001$, $p\chi^2 = 0.46$, $I^2 = 0\%$)
- Urinary tract infection
 - reported in 25/1238 (2.0%) of the participants treated with dupilumab and in 12/517 (2.3%) of the participants treated with a placebo (RR 0.58, 95% CI 0.28–1.19, $p = 0.14$, $p\chi^2 = 0.42$, $I^2 = 0\%$)
- exacerbation of AD (subgroup analysis according to the interval between the end of each study and the end of

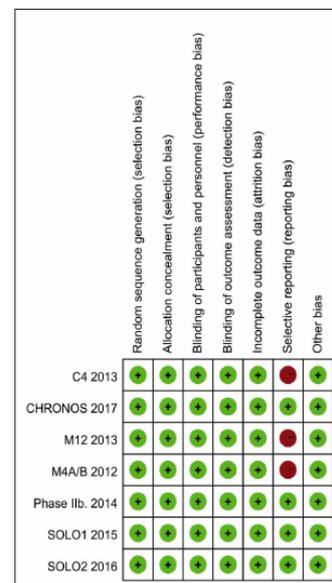


Fig. 2. Risk-of-bias summary. Our judgment of each risk-of-bias item for each included study.

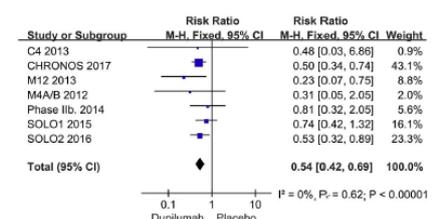


Fig. 3. Meta-analysis (pooled data) of studies of skin infections in patients treated with dupilumab or a placebo. CI, confidence interval.

assessment)

- interval of 16 weeks: no difference between dupilumab and placebo groups (54/318 = 17.0% and 11/61 = 18.0%, respectively; RR 0.94, 95% CI 0.52–1.69, $p = 0.84$)
- no interval: incidence of AD exacerbation was lower in the dupilumab group than in the placebo group (193/1345 = 14.3% and 292/771 = 37.9%, respectively; RR 0.39, 95% CI 0.33–0.46, $p < 0.00001$, $p\chi^2 = 0.73$, $I^2 = 0\%$)
- combined: incidence of AD exacerbation was lower in the dupilumab group than in the placebo group (193/1345 = 14.3% and 292/771 = 37.9%, respectively; RR 0.39, 95% CI 0.33–0.46, $p < 0.00001$, $p\chi^2 = 0.73$, $I^2 = 0\%$)
- injection site reactions
 - 221/1663 (13.2%) of the participants treated with dupilumab and 54/832 (6.5%) of the participants treated with a placebo (RR 2.24, 95% CI 1.68–2.99 $p < 0.0001$, $p\chi^2 = 0.99$, $I^2 = 0\%$)

Table 2
Infrequent adverse events and those reported in only one study.

Events	Dupilumab group n (incidence)	Placebo group n (incidence)	RR	95%CI	p value
Bacterial infection	25(7.9%)	7(11.5%)	0.69	0.31–1.51	0.35
Viral infection	17(5.3%)	6(9.8%)	0.54	0.22–1.32	0.18
Dermatitis and eczema	63(19.8%)	12(19.7%)	1.01	0.58–1.75	0.98
Nausea and vomiting symptoms	10(3.1%)	4(6.6%)	0.48	0.16–1.48	0.20
Musculoskeletal and connective tissue pain and disorder	15(4.7%)	5(8.2%)	0.58	0.22–1.52	0.27
Back pain	9(2.8%)	5(8.2%)	0.35	0.12–0.99	0.05
Sinusitis	23(1.7%)	15(1.9%)	0.68	0.10–4.68	0.70
Influenza	19(1.4%)	19(2.5%)	0.68	0.36–1.28	0.23
Asthma	7(1.6%)	19(6.0%)	0.27	0.12–0.64	0.003

RR, risk ratio; CI, confidence interval.

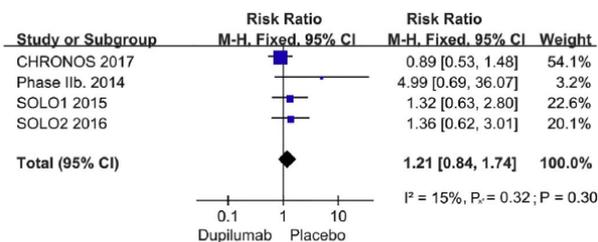


Fig. 4. Meta-analysis (pooled data) of studies of herpes virus infections in patients treated with dupilumab or a placebo. CI, confidence interval.

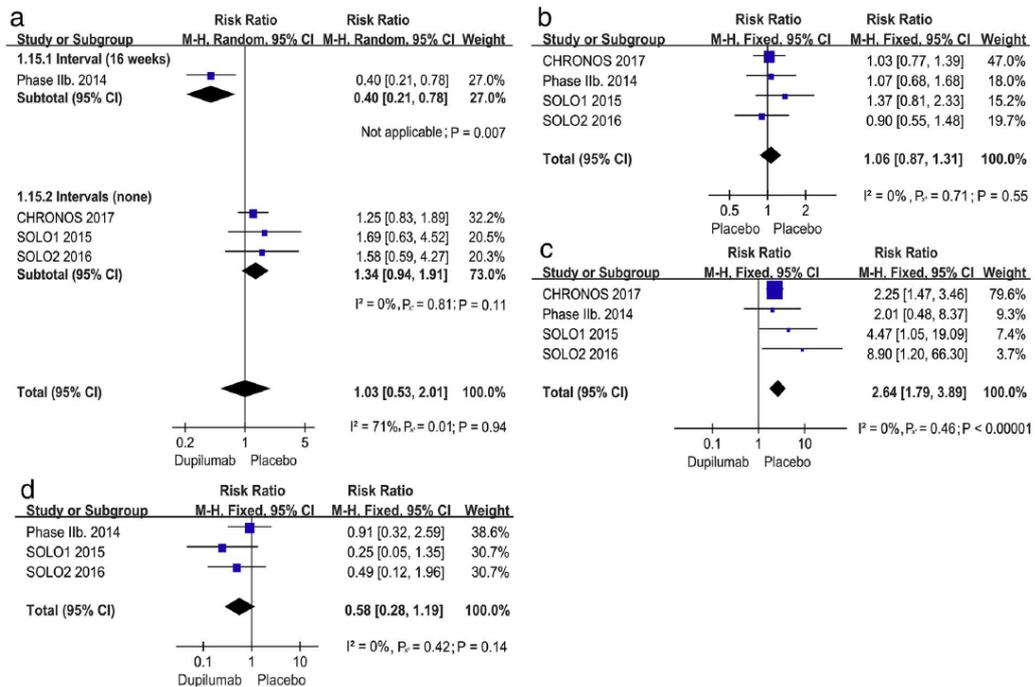


Fig. 5s. Meta-analysis (pooled data) of studies of non-skin infections in patients treated with dupilumab or a placebo. (a) Upper respiratory tract infection; (b) nasopharyngitis; (c) conjunctivitis; (d) urinary tract infection. CI, confidence interval.

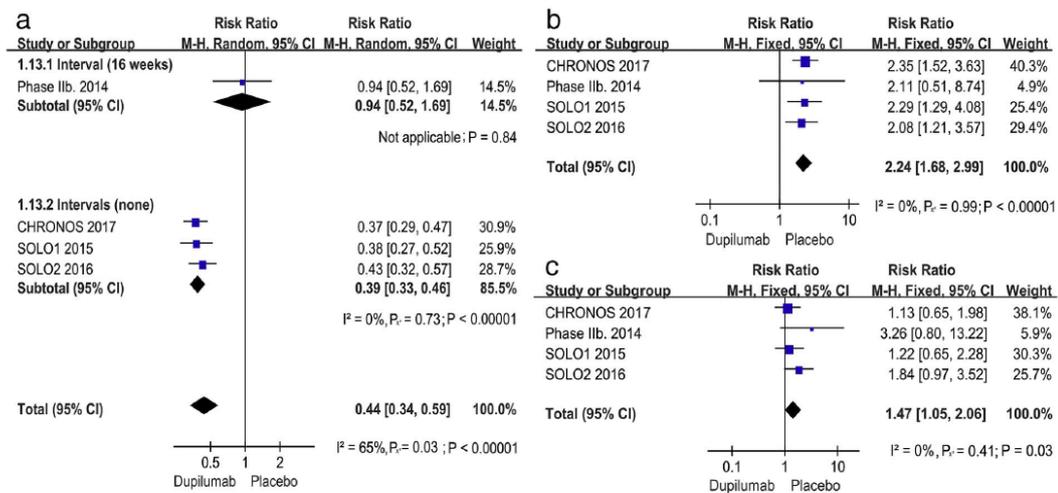


Fig. 6s. Meta-analysis (pooled data) of studies of other adverse effects in patients treated with dupilumab or a placebo. (a) Exacerbation of atopic dermatitis; (b) injection-site reaction; (c) headache. CI, confidence interval.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In this study, we have found dupilumab to have few side effects, even decreasing the risk of skin infection and the exacerbation of AD in adults with moderate-to-severe AD. In summary, dupilumab possesses many significant advantages over current therapies for patients with moderate-to-severe AD. However, the long-term safety and effect on the most commonly affected population, children, need to be explored in future clinical research.

Fleming P et al., 2018 [6].

Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: A meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

to determine the impact of dupilumab on rates of skin and other infections in patients with moderate-to-severe AD

Methodik

Population:

- patients with AD

Intervention:

- dupilumab

Komparator:

- placebo

Endpunkt:

- skin infection,
- overall herpetic infections [of any organ system],
- eczema herpeticum,
- overall infections or infestation of any organ system

Recherche/Suchzeitraum:

- searched PubMed on October 6, 2016, update on June 15, 2017.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs with 2706 adult participants

Charakteristika der Population:

- moderate-to-severe AD

Qualität der Studien:

- All studies were considered to be generally at low risk for bias.

Supplemental Table I. Risk for bias assessment

Study ID	Adequate generation of a random sequence	Adequate allocation concealment	Adequate blinding of participants	Adequate blinding of treaters	Adequate blinding of outcome assessors	Complete outcome data	Complete reporting	Other bias
Study A in Beck et al ⁸	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	None identified
Study C in Beck et al ⁸	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	None identified
Study D in Beck et al ⁸	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	None identified
Thaçi et al ¹²	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	None identified
SOLO 1 in Simpson et al ¹⁰	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	None identified
SOLO 2 in Simpson et al ¹⁰	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	None identified
Blauvelt et al ¹³	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	None identified

ID, Identifier.

- All included studies were industry sponsored.

Studienergebnisse:

- skin infections
 - Dupilumab 120/1790, Placebo 121/912; **RR, 0.54; 95% CI, 0.42-0.70**, $I^2=0\%$, $P_{het}=0.62$
- herpes infections
 - Dupilumab 102/1663, Placebo 43/832; **RR, 1.16; 95% CI, 0.78-1.74**, $I^2=12\%$, $P_{het}=0.34$
- eczema herpeticum
 - Dupilumab 7/1790, Placebo 11/912; **OR, 0.34; 95% CI, 0.14-0.84**, $I^2=0\%$, $P_{het}=0.90$
 - Dupilumab was no longer associated with lower risk for eczema herpeticum when excluding RCTs with concomitant topical corticosteroid use or RCTs with a duration other than 16 weeks, primarily because of exclusion of the 1-year RCT.
- overall infection
 - RR, 0.98; 95% CI, 0.83-1.16

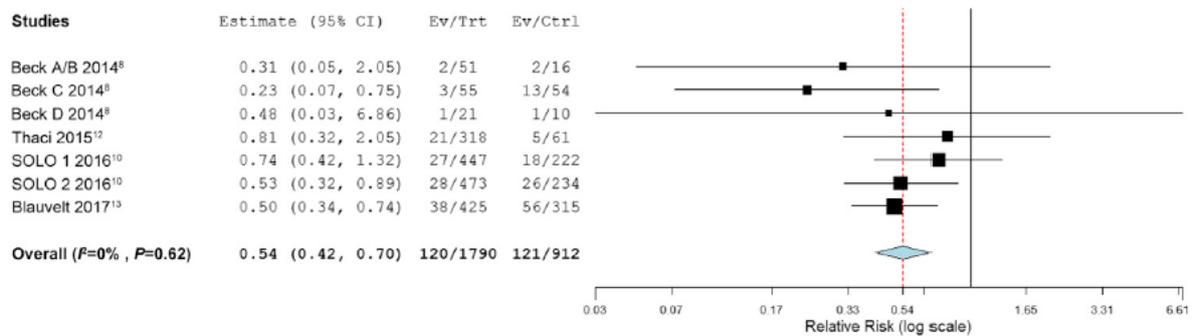


Fig 2. Forest plot for the relative risk for skin infections for all doses of dupilumab compared with placebo. *CI*, Confidence interval; *Ctrl*, control; *Ev*, event; *Trt*, treatment.

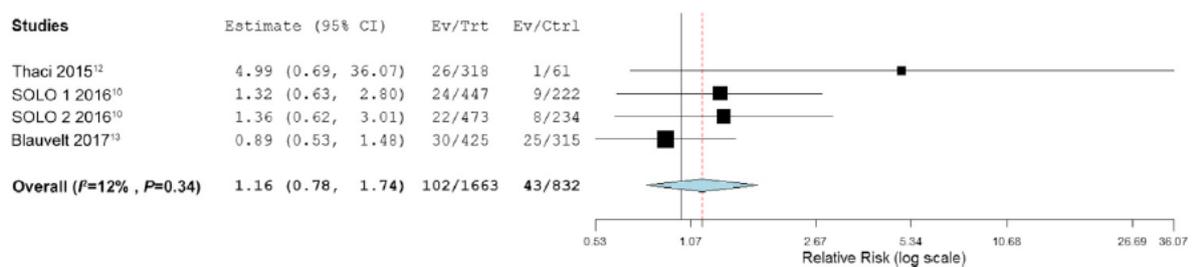


Fig 3. Forest plot for the relative risk for herpesvirus infections for all doses of dupilumab compared with placebo. *CI*, Confidence interval; *Ctrl*, control; *Ev*, event; *Trt*, treatment.

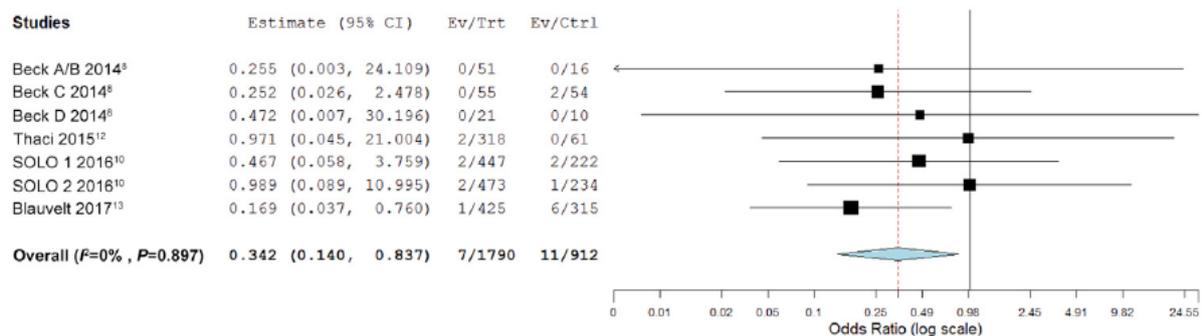


Fig 4. Forest plot for the odds ratio of eczema herpeticum for all doses of dupilumab compared with placebo. *CI*, Confidence interval; *Ctrl*, control; *Ev*, event; *Trt*, treatment.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Dupilumab was associated with decreased skin infections and eczema herpeticum in our meta-analysis of 8 placebo-controlled RCTs. We did not find an association between dupilumab and overall herpesvirus infections or infections and infestations. The mechanism underlying dupilumab's effects on skin infections is uncertain but is likely related to improvement in AD severity.

Xu X et al., 2017 [22].

Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults

Siehe auch Han Y et al., 2017 [11].

Fragestellung

summarize the efficacy, safety, and influence on quality of life of dupilumab for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults

Methodik

Population:

- adults with moderate to-severe atopic dermatitis, which meant a score of 3 (moderate) or 4 (severe) according to the Investigator's Global Assessment (IGA, scores range from 0 to 4, with higher scores indicating more severe disease); chronic atopic dermatitis for at least 3 years before recruitment; inadequate response to topical treatment

Intervention:

- dupilumab

Komparator:

- placebo

Endpunkt:

- IGA response (IGA score of 0 or 1 and an improvement of 2 points or more from baseline score),
- EASI,

- NRS score,
- BSA
- incidence of adverse events, severe adverse events, discontinuation due to adverse events
- Dermatology Life Quality Index (DLQI)
- Patient-Oriented Eczema Measure (POEM)
- Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Recherche/Suchzeitraum:

- comprehensive search in databases including Pubmed, Embase, and the Cochrane Library for eligible articles published between January 1st, 2000 and July 15th, 2017 (English publications only).

Qualitätsbewertung der Studien:

- The Cochrane Reviewer’s Handbook 5.1 was used to assess the risks of selection bias, performance bias, detection bias, attrition bias, reporting bias, and other bias in the RCTs included in meta-analysis [28]. Trial with high-risk components of less than 2 was considered to have a low risk of bias.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 RCTs

Qualität der Studien:

- All the 7 included RCTs showed a low risk of bias.

	SOLO2 2016	SOLO1 2015	Phase IIb 2014	M4 2012	M12 2013	LIBERTY AD 2017	C4 2013	
	+	+	+	+	+	+	+	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

■ Yes (Low risk of bias)
■ Unclear
■ No (High risk of bias)

Studienergebnisse:

Table 2: Meta-analysis of the RCTs comparing efficacy and safety between the dupilumab and placebo groups

Variables	No. ^a	No. treat/con	IGA response RR (95% CI)	EASI WMD (95% CI)	NRS WMD (95% CI)	BSA WMD (95% CI)	AE RR (95% CI)	Discontinuation due to AE, RR (95%CI)
All doses	14	1789/916	3.95 (3.37–4.63)	-10.56 (-11.37 to -9.74)	-2.22 (-2.52 to -1.93)	-11.55 (-14.08 to -9.02)	1.00 (0.96–1.03)	0.70 (0.48–1.03)
300mg qw	4	844/399	3.77 (3.02–4.71)	-10.29 (-11.49 to -9.09)	-2.24 (-2.80 to -1.69)	-8.83 (-12.36 to -5.30)	0.99 (0.93–1.04)	0.52 (0.29–0.96)
300mg q2w	4	627/399	3.93 (3.08–5.01)	-10.65 (-12.02 to -9.28)	-2.12 (-2.49 to -1.75)	-8.98 (-12.77 to -5.18)	1.01 (0.95–1.08)	0.69 (0.32–1.48)
Other doses	6	318/118	5.45 (2.90–10.27)	-11.04 (-12.93 to -9.15)	-2.23 (-2.90 to -1.56)	-17.90 (-22.12 to -13.68)	0.99 (0.91–1.07)	1.04 (0.55–1.98)
Time point								
4 wk	2	72/26	1.78 (0.24–14.49)	-8.76 (-12.64 to -4.87)	-2.99 (-3.57 to -2.41)	-12.59 (-19.74 to -5.43)	0.93 (0.75–1.16)	0.14 (0.01–1.24)
12 wk	6	373/115	12.27 (5.76–26.15)	-12.94 (-14.75 to -11.14)	-2.38 (-2.72 to -2.05)	-21.86 (-25.61 to -18.11)	1.00 (0.93–1.08)	1.17 (0.64–2.15)
16 wk	4	919/460	3.95 (3.17–4.91)	-10.00 (-11.21 to -8.79)	-2.00 (-2.26 to -1.73)	-6.28 (-7.45 to -5.10)	0.99 (0.93–1.06)	2.20 (0.77–6.31)
52 wk	2	359/264	3.09 (2.35–4.07)	-10.09 (-11.77 to -8.40)	-2.08 (-2.52 to -1.63)	-10.72 (-12.34 to -9.10)	1.07 (1.01–1.13)	0.33 (0.17–0.62)

Treat, treatment, con, control; IGA, Investigator's Global Assessment; RR, relative risk; EASI, Eczema Area Severity Index; WMD, weighted mean difference; NRS, numerical rating scale; BSA, body surface area; AE, adverse event; qw, every week; q2w, every other week; wk, week.
^aNumber of comparisons.

- IGA score of 0 or 1 and an improvement of 2 points or more from the baseline score
 - 34.2% (611/1789) patients treated with dupilumab and 9.7% (89/916) patients receiving placebo (P < 0.001)
- Across all RCTs, 2034 of 2705 randomized patients experienced at least one adverse events, with approximately equal incidence in dupilumab-treated (75.0%, 1342/1789) and placebo-treated (75.5%, 692/916) patients.
- Severe adverse event
 - uncommon in both dupilumab treatment group (2.0%, 36/1789) and control group (4.0%, 37/916).
- most common adverse events in most trials were exacerbations of atopic dermatitis, infection, and injection site reactions.
- Patients treated with dupilumab had a slightly lower risk of severe adverse events (RR, 0.45; 95% CI, 0.23–0.93) as compared with patients treated with placebo.
- In patients receiving dupilumab, 2.5% (43/1746) discontinued because of adverse events, while 3.9% (72/1863) patients receiving placebo discontinued due to adverse events (RR, 0.70; 95% CI, 0.48–1.03, I²=31.7%)
- dupilumab improved DLQI scores significantly compared with placebo (WMD, -5.16; 95% CI, -5.95 to -4.37, I²=65.2%)
- dupilumab was significantly more effective in ameliorating anxiety or depression measured by Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (WMD, -2.88; 95%CI, -3.37 to -2.38, I²=85.8%) and improving sleep quality measured by POEM (WMD, -7.31; 95% CI, -7.89 to -6.73, I²=13.4%) when compared with placebo or topical topical corticosteroids alone

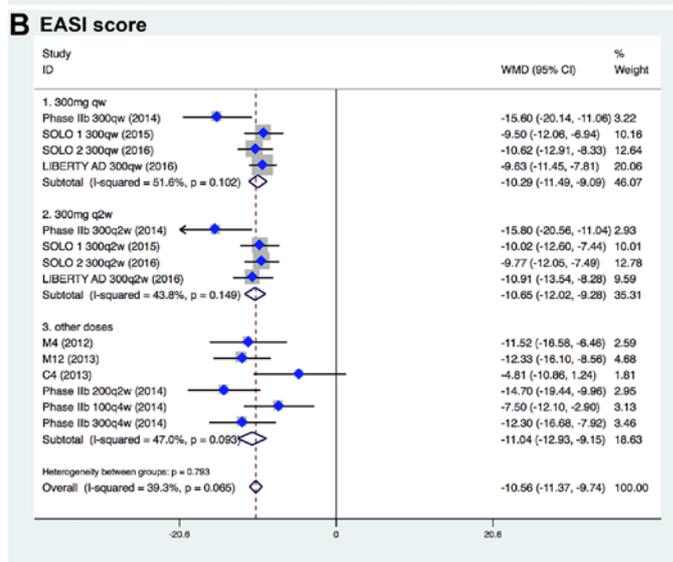
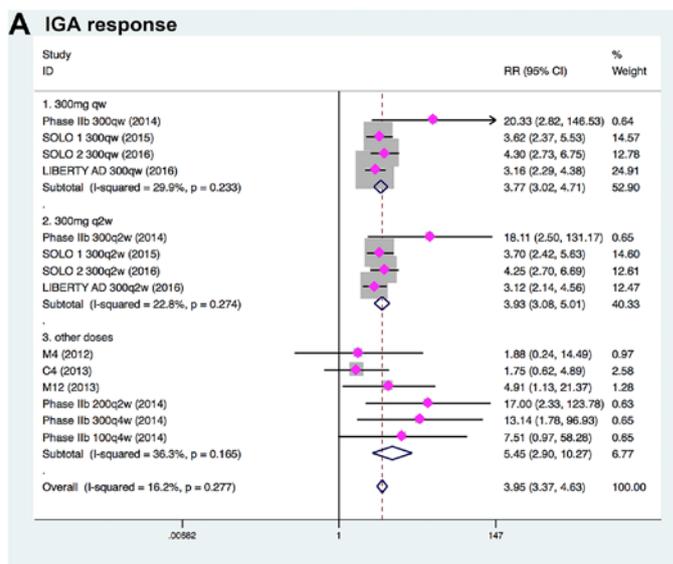
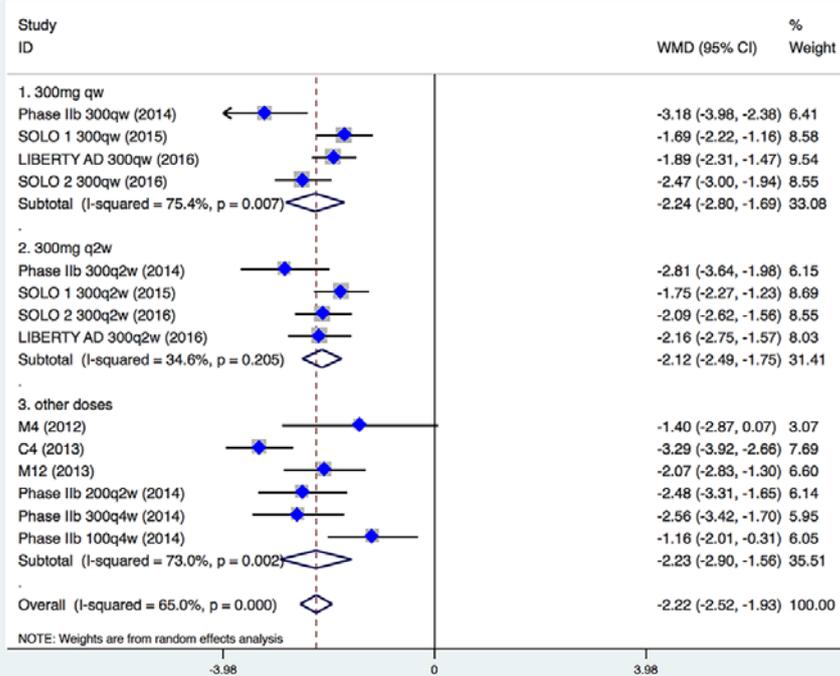


Figure 3: Meta-analysis of the RCTs comparing efficacy outcomes between the dupilumab- and placebo-treated groups. (A) Rates of IGA response. (B) EASI score. Horizontal lines represent 95% CI. Diamonds represent the meta-analysis summary effect estimate; blue dots represent the WMD, and magenta dots represent the RR.

A NRS score



B BSA score

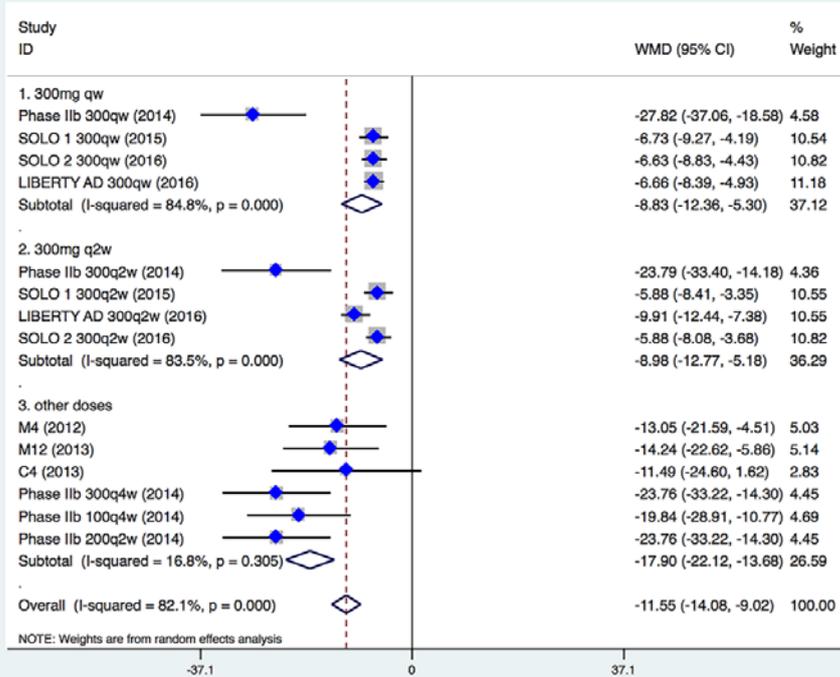
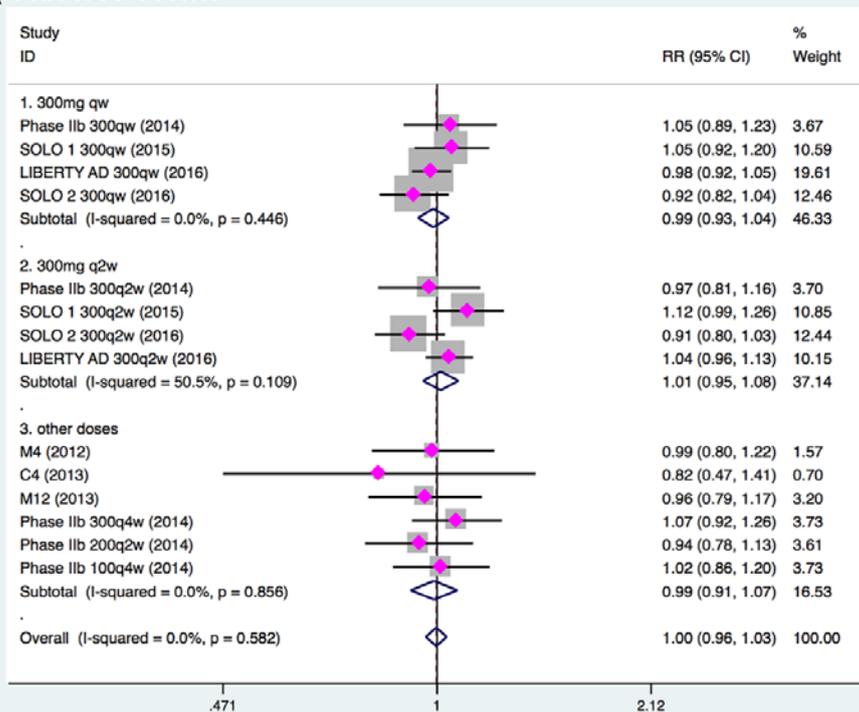


Figure 4: Forest plots for NRS score (A) and BSA score (B) between dupilumab- and placebo-treated patients with moderate-to-severe atopic dermatitis.

A Adverse events



B Discontinuation due to adverse events

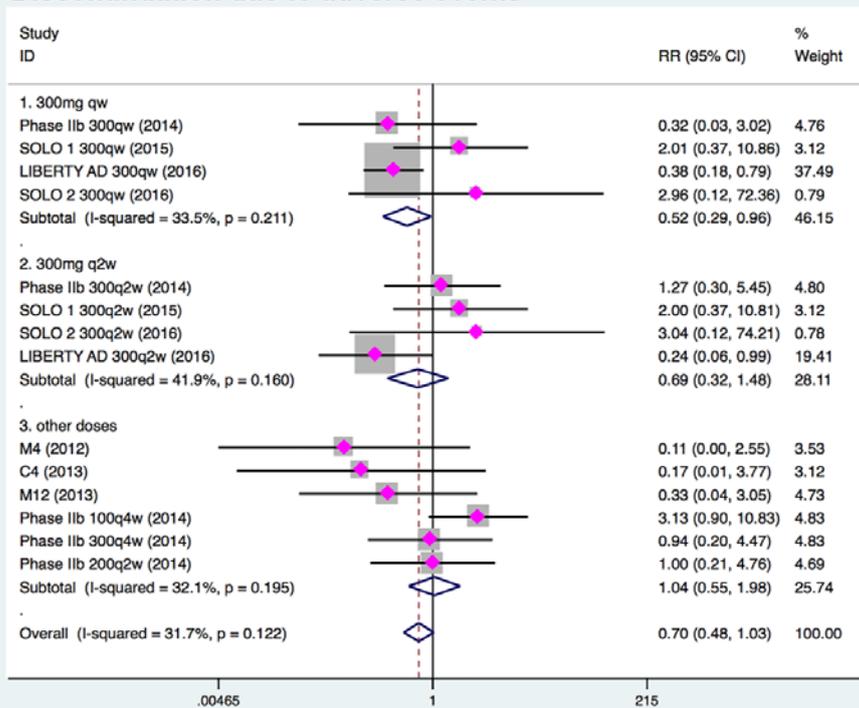


Figure 5: Comparison of incidence of at least 1 adverse event (A) and treatment discontinuation due to adverse events (B) in patients receiving dupilumab treatment and patients treated with placebo.

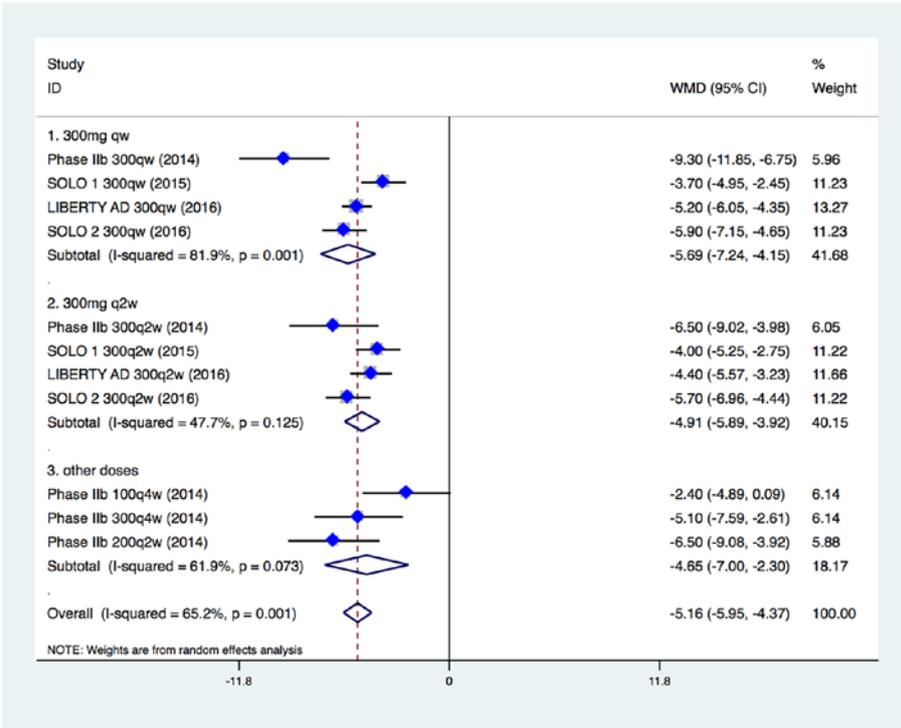


Figure 6: Influence of different dupilumab doses on patients' quality of life (DLQI).

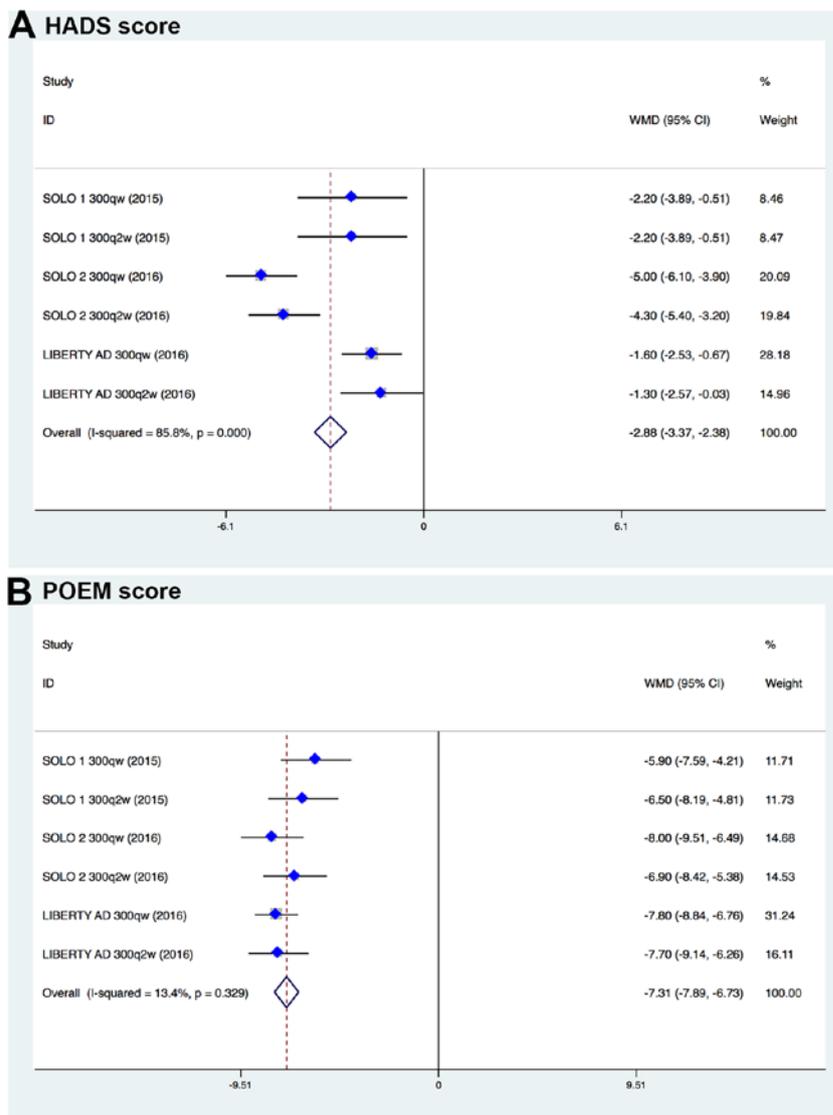


Figure 7: Meta-analysis of improved HADS score and POEM score in dupilumab- and placebo-treated patients with moderate-to-severe atopic dermatitis.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our pooled analysis demonstrated that dupilumab significantly improved the signs and symptoms of atopic dermatitis, including pruritus, quality of life, and psychological symptoms, as compared with placebo.

To conclude, dupilumab is effective and safe for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. The benefit-to-risk profile of this meta-analysis supports the role of dupilumab as a primary targeted biologic therapy in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis that are inadequately controlled with topical medications.

Nankervis H et al., 2017 [14].

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

Fragestellung

summarizing the evidence base for AE treatments for guideline writers, healthcare professionals and patients

Methodik

Population:

- participants (of any age) had AE, 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 AE 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

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 541 RCTs in total covering 92 different interventions for treating AE.

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 AE.

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 (AE): 14 interventions, including the use of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors, both for the treatment of active AE and as intermittent proactive (maintenance) therapy for the prevention of AE 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)

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)
Topical corticosteroids Corticosteroids (various strengths) are superior to vehicle for AE of all severities	Adults and children	23 ²¹⁻⁴²	3857	Mostly unclear	None
Topical calcineurin inhibitors Pimecrolimus (1%) is superior to vehicle for mild-to-moderate AE	Mainly children	16 ⁴³⁻⁵⁷	3149	Mostly unclear	Chen (2011) ⁵⁸ 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 ⁵⁹⁻⁶⁵	2089	Mostly unclear	Chen (2011) ⁵⁸ 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 ^{66,67}	1184	Unclear	Cury Martins (2015) ⁶⁸ 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 ⁶⁹	568	Mostly unclear	Not applicable
Tacrolimus (0.1, 0.03%) is superior to pimecrolimus (1%) for AE of all severities	Adults and children	5 ^{70-72a}	1243	Mostly low	Cury Martins (2015) ⁶⁸ Number of included studies: 3 Meta-analysis: RR 1.80, 95% CI 1.35-2.42

Proactive (maintenance) topical therapy for preventing flares Corticosteroids applied twice weekly are superior to vehicle for moderate-to-severe AE	Adults and children	4 ⁷³⁻⁷⁶	929	Mostly unclear	Schmitt (2011) ¹⁷ 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 ⁷⁷⁻⁸⁰	741	Mostly unclear	Schmitt (2011) ¹⁷ 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 ^{44,81}	251	Mostly low	None
Systemic therapies					
Ciclosporin superior to placebo for severe AE	Adults	4 ⁸²⁻⁸⁵	113	Mostly unclear	Schmitt (2007) ⁸⁶ Number of included studies: 12 Meta-analysis: included non-RCTs
Azathioprine superior to placebo for moderate-to-severe AE	Adults	2 ^{87,88}	100	Mostly low	Schram (2011) ⁸⁹ 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 ^{90,91}	116	Mostly unclear	Dogra (2015) ⁹² Number of included studies: 13 (included non-RCTs) Meta-analysis: not done Gambichler (2005) ⁹³ 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 ⁹⁴⁻⁹⁸	489	Mixed	None
Education superior to no education for moderate-to-severe AE	Mainly children	7 ⁹⁹⁻¹⁰⁵	1076	Mixed	Ersser (2014) ¹⁰⁶ Number of included studies: 10 Meta-analysis: not done

^aPlease 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 AE 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 ^{34,107,108}	617	Mostly unclear	Green (2005) ¹⁰⁹ Number of included studies: 10 Meta-analysis: not performed (heterogeneity)
Antibiotic-containing corticosteroids vs. corticosteroids alone for mild-to-severe noninfected AE	Mainly unspecified	5 ¹¹⁰⁻¹¹⁴	352	Mostly unclear	Bath-Hextall (2010) ¹¹⁵ 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	20 ¹¹⁶⁻¹³⁵	1513	Mostly unclear	Boyle (2009) ¹³⁶ 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	23 ¹³⁷⁻¹⁵⁹	1448	Mostly unclear	Bamford (2013) ¹⁵⁹ 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	1 ¹⁶⁰	93	Mostly low	Systematic review not applicable
Emollient with furfuryl palmitate vs. emollient alone for mild-to-moderate AE	Children	1 ¹⁶¹	117	Low	Systematic review not applicable
Ion exchange water-softening devices vs. no water softening for moderate-to-severe AE	Children	1 ¹⁶²	336	Low	Systematic review not applicable
Cipamfylline cream vs. vehicle	Adults	1 ¹⁶³	103	Mostly low	Systematic review not applicable
<i>Myobacterium vaccae</i> vaccine vs. no vaccine for moderate-to-severe AE	Mainly children	4 ¹⁶⁴⁻¹⁶⁷	372	Low	None

Anmerkung/Fazit der 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 AE. Many common treatments lack evidence of efficacy and warrant further evaluation. The evidence base for AE is still hampered by poor trial design and reporting.

Kommentare zum Review

- enthält auch Ergebnisse zu leichten bis mittelschwerer AD
- Abkürzung AE für atopic eczema und nicht wie sonst üblich für adverse event

- Keine separaten Analysen zu Kindern vs. Erwachsenen. Studien z.T. gemischt (siehe Ergebnisteil)

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2017 [2].

Pimecrolimus for the Treatment of Adults with Atopic Dermatitis, Seborrheic Dermatitis, or Psoriasis: a Review of Clinical and Cost-Effectiveness

Fragestellung

1. What is the clinical effectiveness of pimecrolimus for the treatment of adults with atopic dermatitis?

Methodik

Population:

- Adults requiring treatment of atopic dermatitis

Intervention:

- Pimecrolimus

Komparator:

- Other active comparators, placebo

Endpunkt:

- Clinical effectiveness, clinical benefit and harm,

Recherche/Suchzeitraum:

- A limited literature search was conducted on key resources including PubMed, EMBASE via Ovid, The Cochrane Library, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CRD) databases, Canadian and major international health technology agencies, as well as a focused Internet search. No filters were applied to limit the retrieval by study type. The search was also limited to English language documents published between January 1, 2012 and August 18, 2017.

Qualitätsbewertung der Studien:

- The included systematic reviews were critically appraised using AMSTAR, and randomized studies were critically appraised using Downs and Black checklist. Summary scores were not calculated for the included studies. Rather, a review of the strengths and limitations of each included study were described.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 2 Systematische Reviews, 1 RCT

Charakteristika der Population:

- Adult patients

Qualität der Studien:

SR

Strengths	Limitations
Nankervis, 2016. ⁽¹¹⁾	
<ul style="list-style-type: none"> • Pre-specified and published protocol. • The objective was stated. • The inclusion criteria were stated. • The exclusion criteria were stated. • Multiple databases were searched (Electronic databases including MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Skin Group Specialised Register, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS), Allied and Complementary Medicine Database (AMED) and Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL). • Flow chart of study selection was provided. • List of included studies was provided. • List of excluded studies was provided. • Article selection was done in duplicate. • Data extraction was done in duplicate. • Quality assessment was done using the Cochrane Collaboration risk-of-bias tool. • Characteristics of the individual studies were provided. • Authors declared no conflicts of interest. 	<ul style="list-style-type: none"> • Lack of inclusion of grey literature. • Meta-analyses were not conducted. • Publication bias was not explored.
Frankel, 2012 ⁽¹⁰⁾	
<ul style="list-style-type: none"> • The objective was stated. • The exclusion criteria were stated. • List of included studies was provided. • Characteristics of the individual studies were provided. 	<ul style="list-style-type: none"> • Lack of a pre-specified and published protocol. • Lack of inclusion of grey literature. • The inclusion criteria were not explicit. • Multiple databases were not searched • Flow chart of study selection was not provided. • List of excluded studies was not provided. • Article selection was not described. • Data extraction methods were not described.
	<ul style="list-style-type: none"> • Quality assessment of included studies was not conducted. • Meta-analyses were not conducted. • Publication bias was not explored. • Authors did not include a declaration of conflicts of interest.

RCT:

Bauer, 2012 ⁽¹²⁾	
<ul style="list-style-type: none"> • The objective was stated. • The inclusion and exclusion criteria were stated. • Patient characteristics, intervention and outcomes were reported. • Power analysis was conducted a priori. • Randomization sequence generated by permuted-block of 4. • Double-blind study. • No withdrawals or loss to follow-up. • Analysis conducted on ITT population. • Statistical significance was reported. • Of the six authors, two had no conflict of interest. 	<ul style="list-style-type: none"> • Randomization procedure not well described. • Allocation concealment and blinding procedure was not well described. • One of the authors is an employee at the manufacturer and three were paid lecturers by the manufacturer. • The study was funded by the manufacturer.

Studienergebnisse:

- Pruritus Reduction
 - one systematic review indicated that pimecrolimus was statistically superior ($p < 0.003$) to vehicle (placebo) in reducing pruritus (on a scale of 0–3), where the severity score in pimecrolimus was reduced 0.9 while it increased 0.3 in vehicle.
 - The same systematic review also reported that there were marked differences in the severity of symptoms in one trial that compared pimecrolimus to betamethasone in favour of betamethasone (no statistical comparison was conducted).

- Eczema Area Severity Index
 - triamcinolone acetate was statistically significantly better in reducing the disease severity at all time points reported during one year.
 - the proportion of patients rated as moderately clear or better was statistically significantly higher in the triamcinolone acetate group compared to pimecrolimus.
 - Tacrolimus was also reported in one systematic review to be statistically significantly better at 6 weeks than pimecrolimus as measured through the EASI.
- Investigator Global Assessment
 - Based on the assessment of the overall disease severity using IGA, one included RCT assessing maintenance therapy using pimecrolimus compared to vehicle failed to show any statistically significant differences.
- Severity and Life Quality Indices
 - Other outcomes including the hand eczema severity index, patient severity index, dermatology life quality index, and transepidermal water loss were reported in the included RCT, all of these outcomes show no statistically significant difference between pimecrolimus and vehicle treated patients.

Main Study Findings	Author's Conclusion
Systematic Reviews	
Nankervis, 2016 ⁽¹¹⁾	
<ul style="list-style-type: none"> • In one trial, pimecrolimus showed statistically significant reduction in the first signs and symptoms of a flare or recurrence compared to vehicle. also • Three trials showed significant difference over vehicle in the proportion of participants' assessment that their eczema is "completely or well controlled". • Four trials indicated a significant reduction in flares at six months • One trial reported triamcinolone and hydrocortisone to be significantly more effective than pimecrolimus in reducing disease severity as measured through EASI, but no difference in remission or time to first recurrence. • Another trial also showed betamethasone to be better in improving the EASI score over pimecrolimus • A third trial showed no difference in the measured outcome between pimecrolimus and emollient foam group. • Three trials indicate a statistically superior reduction in the severity measured by EASI in tacrolimus compared to pimecrolimus 	<ul style="list-style-type: none"> • "There is strong evidence that using a calcineurin inhibitor confers clinically relevant benefits compared with a placebo" (pg. 39). • The evidence base for the efficacy of pimecrolimus compared with topical corticosteroids is still weak" pg. 41). • "Although pimecrolimus and tacrolimus have now been compared 'head to head' in several trials, it is important to remember that they are licensed for different ranges of severity of eczema. Pimecrolimus is not licensed for severe eczema as evidence has shown that it is not as potent as tacrolimus (0.1%)" (pg. 44).
Frankel, 2012. ⁽¹⁰⁾	
<ul style="list-style-type: none"> • Two RCT showed greater improvements in topical corticosteroids treated patients than pimecrolimus treated patients • Two economic analysis reports found that the overall cost for tacrolimus is slightly lower than pimecrolimus (\$US 501.27 vs \$US546.14) • One economic analysis indicated that topical corticosteroids were more cost effective than first or second-line pimecrolimus 	<p>"The available clinical trials data do not suggest an efficacy advantage for topical calcineurin inhibitors over topical corticosteroids in adults with AD "atopic dermatitis" of the trunk and extremities, and there is not yet adequate evidence to support topical calcineurin inhibitors as first-line therapy for adult AD" (pg. 114).</p>

Main Study Findings	Author's Conclusion
RCTs	
Bauer, 2012 ⁽¹²⁾	
<ul style="list-style-type: none"> • With regard to proportion of IGA patients who are relapse free, no difference was noted with vehicle (p = 0.406). • Similarly, HECSI, PSA, DLQI, and TEWL all showed no differences with vehicle. 	<p>"Pimecrolimus 1 % cream twice daily was not superior to vehicle in the sequential maintenance therapy of atopic hand dermatitis, but efficacy in moderate forms should be investigated in further studies" (pg. 426).</p>

AD = atopic dermatitis; DLQI = dermatology life quality index; EASI = eczema area and sensitivity index; HECSI = hand eczema severity score; ICER = incremental cost-effectiveness ratio; IGA = investigator global assessment; NR = not reported; PSA = patient self-assessment; QALY = quality adjusted life year; RCT = randomized controlled trial; SD = standard deviation.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Three systematic reviews and two RCTs comparing pimecrolimus to a variety of treatments in atopic dermatitis and seborrheic dermatitis suggested that pimecrolimus is superior to vehicle (placebo) in decreasing the severity of the symptoms of the disease. However, evidence from one RCT indicated that maintenance therapy with pimecrolimus was not statistically significantly different than vehicle. Evidence when comparing pimecrolimus to corticosteroid treatment can be conflicting: some studies suggest that pimecrolimus shows no statistically significant differences when compared to topical corticosteroids across some outcomes, but superior in other outcomes. Tacrolimus was reported to be superior to pimecrolimus in atopic dermatitis.

Kommentare zum Review

- Keine Angabe zum Schweregrad der Erkrankung
- Inhalte zu seborrheic dermatitis und Psoriasis nicht extrahiert

Broeders JA et al., 2016 [1].

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 bis 5. April 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool, Jadad scoring system

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 RCTs

Charakteristika der Population:

- Most studies included patients with moderate to severe atopic dermatitis

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 ¹⁹	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	4
Doss et al ²⁰	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	5
Doss et al ²¹	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	5
Hofman et al ²²	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	4
Luger et al ²³	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	3
Luger et al ²⁴	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	3
Mandelin et al ²⁵	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	3
Reitamo et al ²⁶	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	4
Reitamo et al ²⁷	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	5
Reitamo et al ²⁸	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	3
Reitamo et al ²⁹	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	5
Sigurgeirsson et al ³¹	Yes	No	No	No	Yes	Yes	3
Sikder et al ³²	No	No	No	No	Yes	Yes	2

Studienergebnisse:

- Improvement of dermatitis (basierend auf 11 Studien, 2070 vs. 1964 Patienten):
 - Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil für Calcineurin-Inhibitoren vs. Kortikosteroide: RR=1,18 (95%CI 1,04; 1,34)
- Treatment success (basierend auf 11 Studien, 2502 vs. 2439 Patienten):
 - Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil für Calcineurin-Inhibitoren vs. Kortikosteroide: RR=1,15 (95%CI 1,00; 1,31)
- Adverse events (basierend auf 12 Studien, 3487 vs. 3459 Patienten):
 - Es zeigte sich ein stat. signifikanter Nachteil für Calcineurin-Inhibitoren vs. Kortikosteroide: RR=1,28 (95%CI 1,05; 1,58)

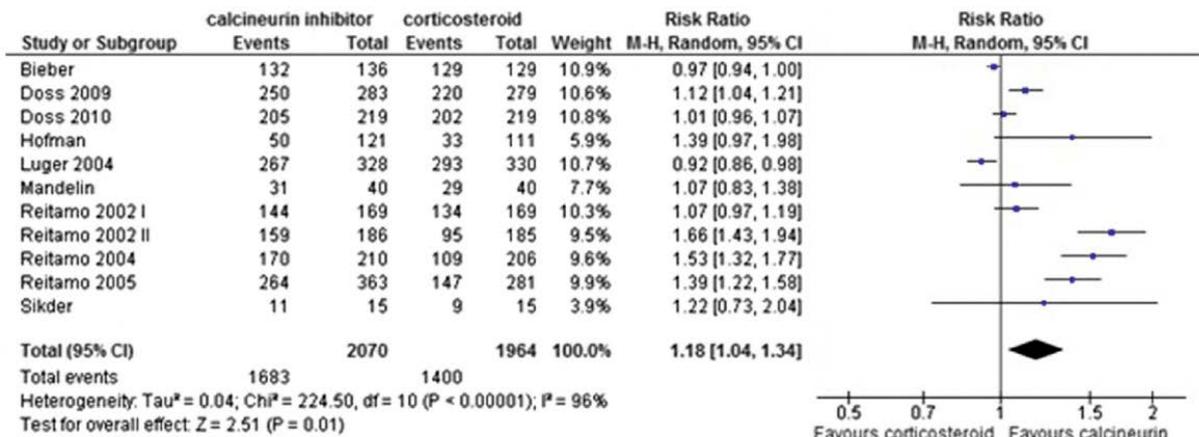


Fig 2. Improvement of dermatitis. Please see Table I for reference citations. *CI*, Confidence interval; *M-H*, Mantel-Haenszel.

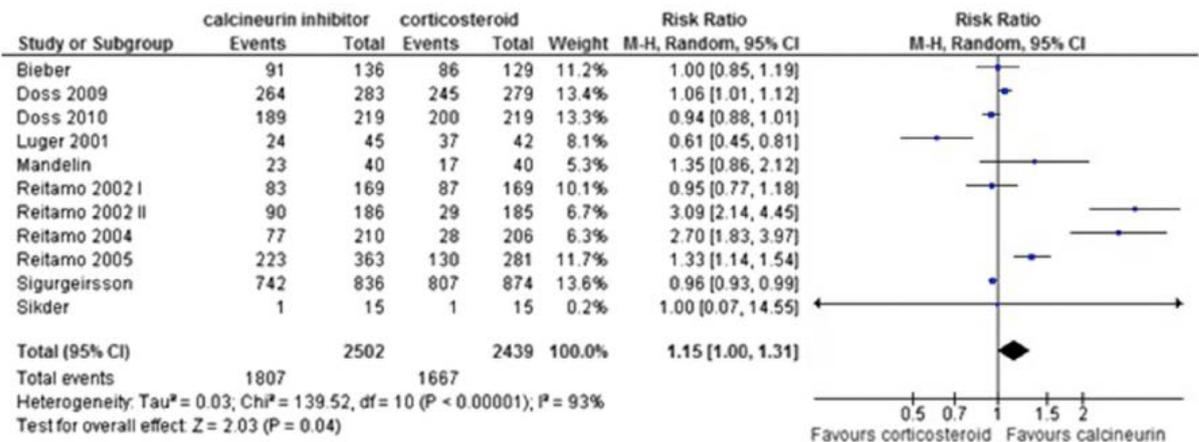


Fig 3. Treatment success. Please see Table I for reference citations. *CI*, Confidence interval; *M-H*, Mantel-Haenszel.

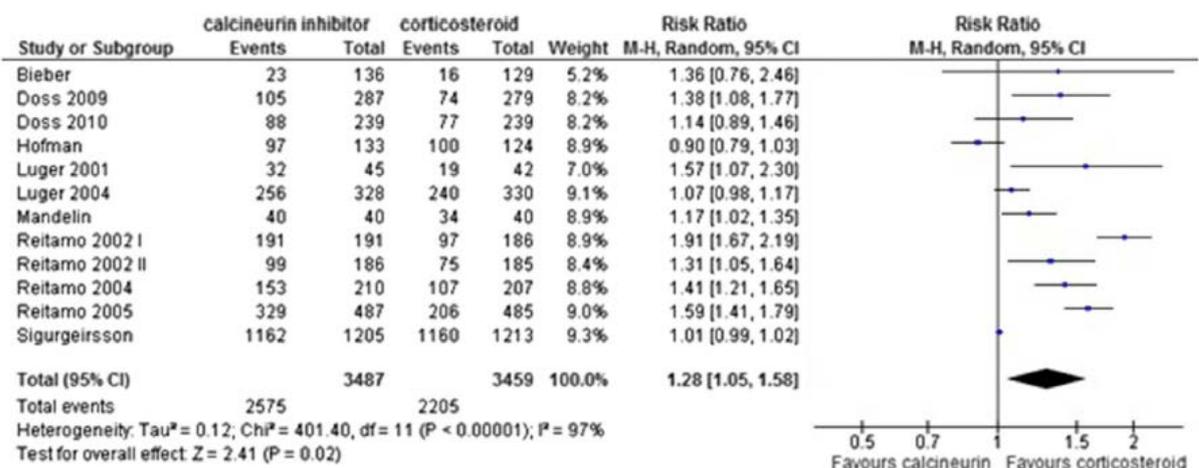


Fig 4. Adverse events. Please see Table I for reference citations. *CI*, Confidence interval; *M-H*, Mantel-Haenszel.

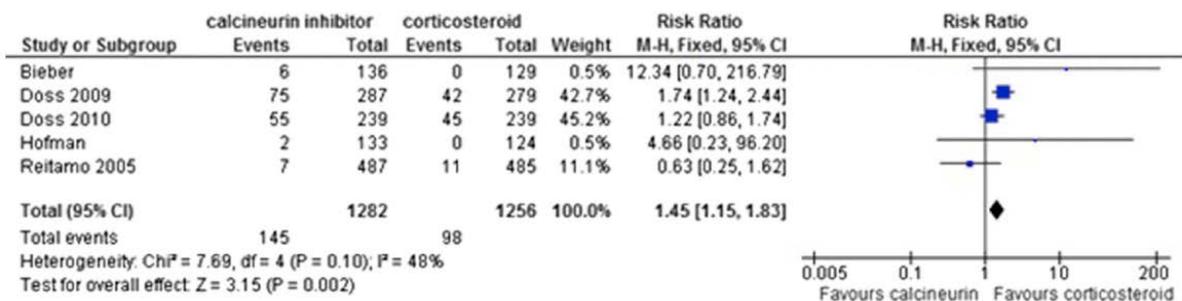


Fig 5. Adverse events related to treatment. Please see Table I for reference citations. *CI*, Confidence interval; *M-H*, Mantel-Haenszel.

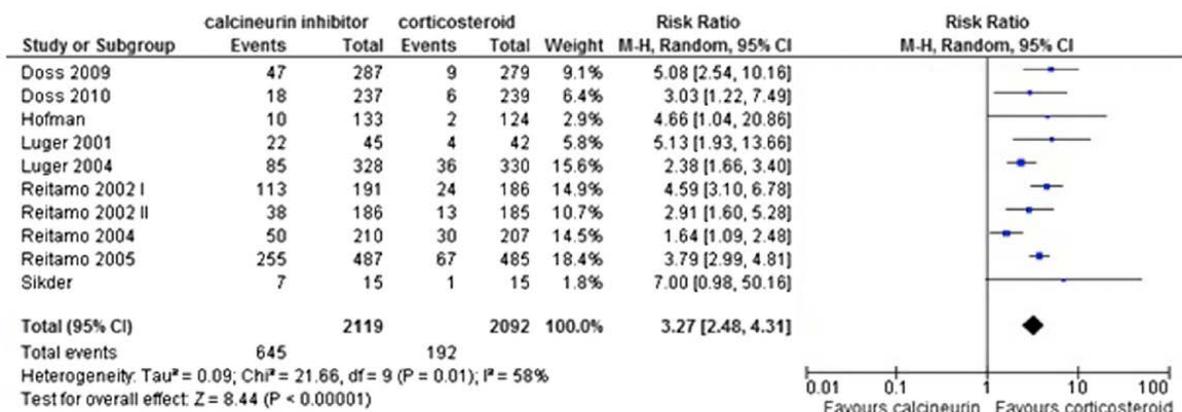


Fig 6. Skin burning. Please see Table I for reference citations. *CI*, Confidence interval; *M-H*, Mantel-Haenszel.

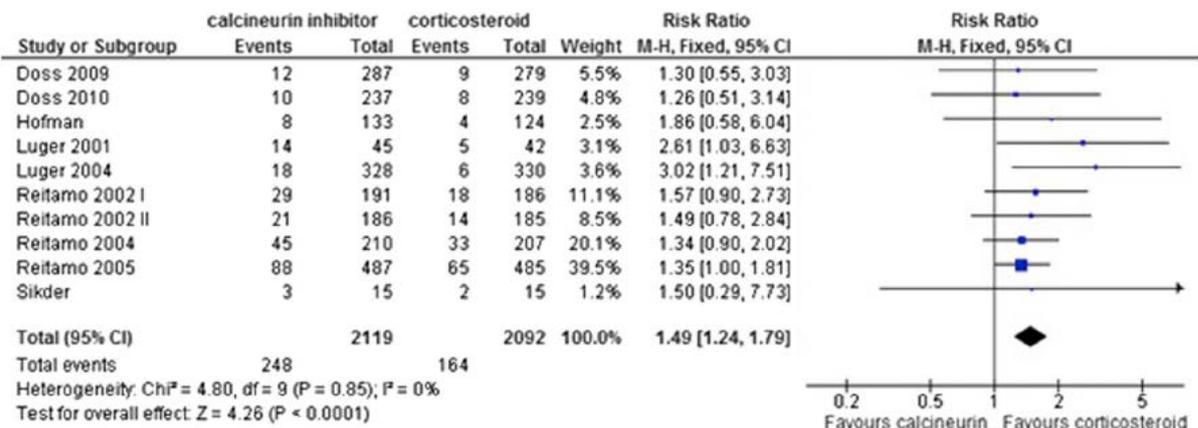


Fig 7. Pruritus. Please see Table I for reference citations. *CI*, Confidence interval; *M-H*, Mantel-Haenszel.

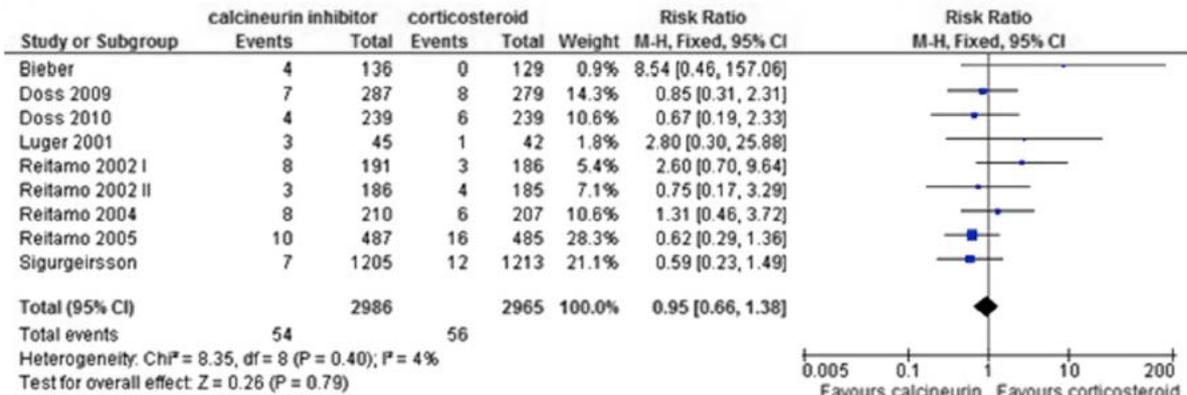


Fig 8. Adverse events requiring treatment discontinuation. Please see Table I for reference citations. *CI*, Confidence interval; *M-H*, Mantel-Haenszel.

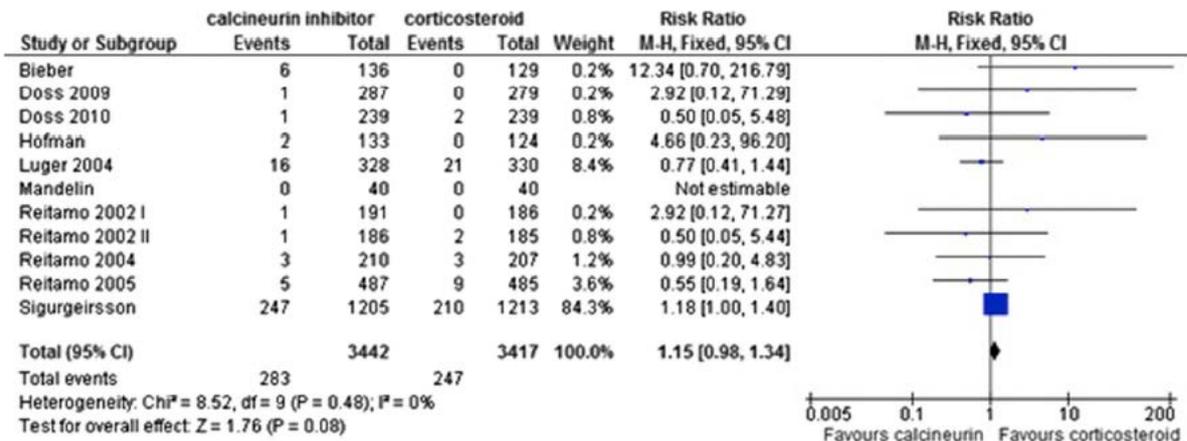


Fig 9. Severe adverse events. Please see Table I for reference citations. *CI*, Confidence interval; *M-H*, Mantel-Haenszel.

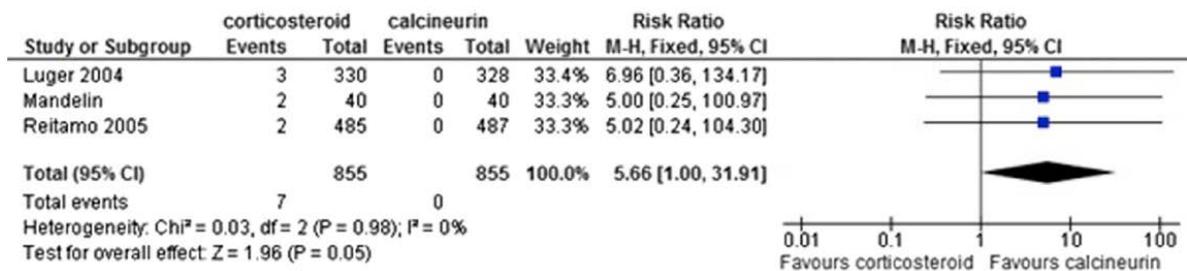


Fig 10. Atrophy. Please see Table I for reference citations. *CI*, Confidence interval; *M-H*, Mantel-Haenszel.

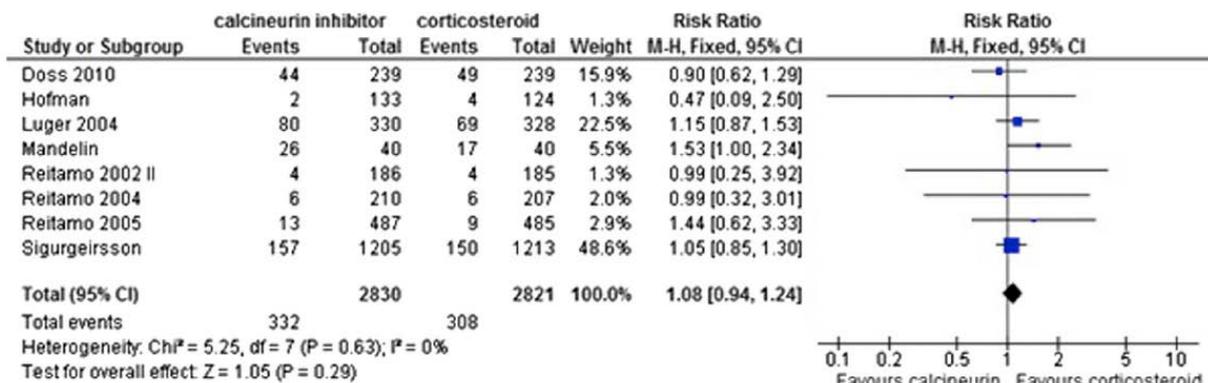


Fig 11. Skin infection. Please see Table I for reference citations. *CI*, Confidence interval; *M-H*, Mantel-Haenszel.

Anmerkung/Fazit der 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

- An 7 der 13 Studien nahmen Kinder teil (Alter: meist ab 2 Jahren, eine Studie mit Kindern ab 3 Monaten)
- Mit einer Ausnahme wurden alle Studien von pharmazeutischen Unternehmen gefördert.
- Art, Dauer und Dosierungen der Vorbehandlungen in den Studien mit 2. Linie unklar

Perez-Ferriols A et al., 2015 [18].

Phototherapy in atopic dermatitis: a systematic review of the literature

Fragestellung

to evaluate, through a systematic review of the literature, the efficacy of the various modalities and regimens of phototherapy and photochemotherapy used in the treatment of patients with moderate to severe AD.

Methodik

Population:

- patients clinically diagnosed with atopic dermatitis, without any age limit

Intervention:

- all types of phototherapy as well as phototherapy in combination with psoralens (photochemotherapy)

Komparator:

- any

Endpunkt:

- all outcome measures, although measures of disease improvement or quality of life were preferred

Recherche/Suchzeitraum:

- We used the MEDLINE (via Ovid) and Embase databases and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) to identify articles through the seventh week of 2013 (Embase) and through February 18, 2013 (MEDLINE and CENTRAL).

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 21 RCTs

Charakteristika der Population:

- 2 studies included children and adolescents (32 patients)

Qualität der Studien:

- In general, the studies reviewed had a high risk of bias and relevant information was frequently missing.



Figure 2 Risk of bias. + indicates low risk of bias; ? unknown risk of bias; - high risk of bias; 1, generation of random allocation sequence (selection bias); 2, intervention allocation (selection bias); 3, masking of participants and personnel (performance bias); 4, masking of assessors (detection bias); 5, incomplete outcome data (attrition bias); 6, selective reporting (reporting bias); 7, other biases; BJD, *British Journal of Dermatology*.

Studienergebnisse:

- Classic Types of Phototherapy: UV-A, UV-B, and UV-AB
 - UV-B radiation was found to be more effective than visible light ²⁴
 - In an RCT²⁵ comparing UV-B to UV-AB, statistically significant differences in favor of UV-AB were observed for most variables.
 - In another RCT,²⁶ UV-A was found to be superior to UV-B in the total score and in the overall evaluation, but not in the pruritus score.
 - Two other studies²³ compared UVAB to UV-B and to UV-A, respectively, and found that UV-AB yielded the most favorable results.
- Narrowband UV-B
 - One RCT³⁰ found that NB UV-B was superior to UV-A and to visible light and that the results were maintained at 3 months.
- Studies Comparing Phototherapy to Other Treatments for Atopic Dermatitis
 - An RCT¹⁴ compared 1% pimecrolimus cream to NB UV-B in patients between the ages of 5 and 17 years. Both interventions were beneficial, and concomitant use of both treatments was not found to be superior.
- Other Studies
 - One RCT⁶ compared NB UV-B treatment and synchronous bathing in 10% Dead Sea salt solution----also known as synchronous balneophototherapy (sBPT)----to monotherapy with NB UV-B. sBPT yielded a greater reduction in SCORAD scores than NB UV-B as monotherapy and remained superior 1 month and 6 months after treatment.

Anmerkung/Fazit der Autoren

- There is evidence to support the use of NB UV-B and UV-A1 phototherapy in moderate to severe forms of AD. There is scant evidence to support the use of PUVA.
- It may be possible to find indications for modalities such as EL in the prurigo form of AD, FSL, and sBPT, but further studies are needed.
- Data on the use of phototherapy in childhood AD are limited, and therefore caution must be exercised when this technique is used in children.
- There is no evidence to support the use of phototherapy in pregnant women with AD.
- There are few data on the long-term effects of phototherapy in AD, including possible carcinogenic effects.
- We found no RCTs comparing the use of phototherapy to the use of oral corticosteroids.

Relevante Referenzen des SR:

6. Heinlin J, Schiffner-Rohe J, Schiffner R, Einsele-Krämer B, Landthaler M, Klein A, et al. A first prospective randomized controlled trial on the efficacy and safety of synchronous balneophototherapy vs narrow-band UVB monotherapy for atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:765---73.
14. Tzung TY, Lin CB, Chen YH, Yang CY. Pimecrolimus and narrow-band UVB as monotherapy or combination therapy in children and adolescents with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2006;86:34---8.
23. Jekler J, Larkö O. Phototherapy for atopic dermatitis with ultra-violet A (UVA), low-dose UVB and combined UVA and UVB: Two paired-comparison studies. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1991;8:151---6.
24. Jekler J, Larkö O. UVB phototherapy of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1988;119:697---705.
25. Jekler J, Larkö O. Combined UVA-UVB versus UVB phototherapy for atopic dermatitis: A paired-comparison study. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22:49---53.
26. Jekler J, Larkö O. UVA solarium versus UVB phototherapy of atopic dermatitis: A paired-comparison study. *Br J Dermatol.* 1991;125:569---72.
30. Reynolds NJ, Franklin V, Gray JC, Diffey BL, Farr PM. Narrow-band ultraviolet B and broad-band ultraviolet A phototherapy in adult atopic eczema: A randomised controlled trial. *Lancet.* 2001;357:2012---6.

Lu et al., 2018 [13].

Complementary and alternative medicine for treatment of atopic eczema in children under 14 years old: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

To evaluate the beneficial and harmful effects of CAM for children with AE under 14 years old.

Methodik

Population:

- children (< 14 years) diagnosed with AE

Intervention:

- CAM therapy alone

Komparator:

- combined with conventional medicine

Endpunkte:

- SCORAD index, symptoms and signs (siehe Ergebnisteil)

Recherche/Suchzeitraum:

- 12 Chinese and English databases from their inception to May 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane "Risk of bias" tool

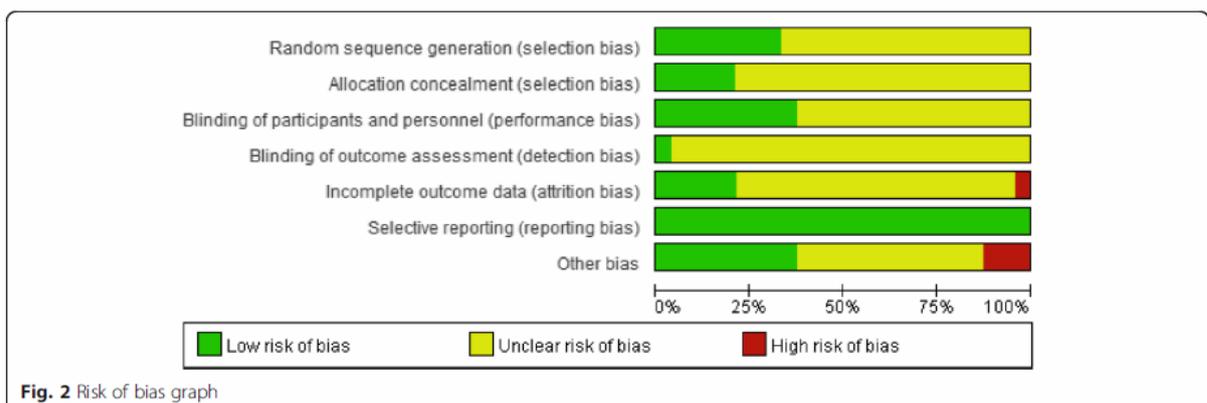
Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 24 randomized controlled trials involving 2233 children
- The trials tested 5 different types of CAM therapies, including probiotics, diet, biofilm, borage oil, and swimming

Qualität der Studien:

- unclear or high risk of bias in general



Studienergebnisse:

- Compared to placebo, probiotics showed improved effect for the SCORAD index (MD 9.01, 95% CI 7.12–10.90; n = 5).
- For symptoms and signs such as itching, skin lesions, CAM combined with usual care was more effective for symptom relief $\geq 95\%$ (RR 1.47, 95% CI 1.30–1.68; n = 8), and for $\geq 50\%$ symptoms improvement (RR 1.34, 1.25–1.45; n = 9) compared to usual care.
- There was no statistically significant difference between CAM and usual care on $\geq 95\%$ improvement or $\geq 50\%$ improvement of symptoms.
- However, swimming, diet and biofilm showed improvement of clinical symptoms compared with usual care.
- At follow-up of 8 weeks to 3 years, CAM alone or combined with usual care showed lower relapse rate (RR 0.38, 0.28–0.51, n = 2; RR 0.31, 0.24–0.40, n = 7; respectively) compared to usual care.
- Twelve out of 24 trials reported no occurrence of severe adverse events.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Based on evidence from this systematic review we found some promising effect of CAM modalities on reducing symptoms and signs, and relapse of AE. However, it is still premature to recommend the therapy in clinical practice due to the limited number of trials and general low methodological quality of the included trials. Further rigorously double-blind, placebo-controlled trials are warranted to confirm efficacy of the CAM modalities for AE.

3.4 Leitlinien

American Academy of Dermatology, 2014 [5,19].

Guidelines of care for the management of atopic dermatitis:

section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies

section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents

Fragestellung

This guideline addresses the management of **pediatric and adult** atopic dermatitis (AD; atopic eczema) of all severities.

Section 2: use of non-pharmacologic approaches (e.g, moisturizers, bathing practices, and wet wraps), and pharmacologic topical modalities, including corticosteroids, calcineurin inhibitors, antimicrobials, and antihistamines.

What are the efficacy, optimal dose, frequency of application, and adverse effects of the following agents used as monotherapy or in combination with other topical agents for the treatment of atopic dermatitis?

- Topical corticosteroids
- Topical calcineurin inhibitors
- Topical antimicrobials/antiseptics
- Topical antihistamines

Section 3: management of atopic dermatitis via phototherapy and systemic agents, including immunomodulators, antimicrobials, and antihistamines.

- Which immunomodulatory agents are efficacious and safe for the treatment of atopic dermatitis?
 - Cyclosporine A
 - Systemic steroids
 - Oral calcineurin inhibitors
- What is the efficacy of systemic antimicrobials and systemic antihistamines for the treatment of atopic dermatitis?
- What is the optimal dose, frequency of use, adverse effects, and efficacy of phototherapy and photochemotherapy for the treatment of atopic dermatitis?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Update: Update und Erweiterung der vorherigen Version aus Mai 2004
- Systematische Evidenzsuche und -synthese, systematischer Begutachtungsprozess
- work group of recognized AD experts:
 - identify clinical questions
 - developed recommendations based on evidence tables
 - Col: completed, updated and reviewed for potential relevant conflicts of interest throughout guideline development. If a potential conflict was noted, the work group

member recused him or herself from discussion and drafting of recommendations pertinent to the topic area of the disclosed interest.

- opportunity for review and comment by the entire AAD membership and final review and approval by the AAD Board of Directors

Recherche/Suchzeitraum:

- Suchzeitraum: from November 2003 through November 2012 for clinical questions addressed in the previous version of this guideline published in 2004, and 1964 through 2012 for all newly identified clinical questions
- Durchsuchte Datenbanken (für das Update): PubMed, the Cochrane Library, and the Global Resources for Eczema Trials databases

LoE

Evidence was graded using a 3-point scale based on the quality of study methodology (e.g. randomized control trial, case-control, prospective / retrospective cohort, case series, etc.), and the overall focus of the study (i.e. diagnosis, treatment/prevention/screening, or prognosis) as follows:

- Good-quality patient-oriented evidence (i.e. evidence measuring outcomes that matter to patients: morbidity, mortality, symptom improvement, cost reduction, and quality of life).
- Limited-quality patient-oriented evidence.
- Other evidence including consensus guidelines, opinion, case studies, or disease-oriented evidence (i.e. evidence measuring intermediate, physiologic, or surrogate end points that may or may not reflect improvements in patient outcomes).

GoR / Strength of Recommendation (SoR)

Clinical recommendations were developed based on the best available evidence tabled in the guideline. These are ranked as follows:

- A. Recommendation based on consistent and good-quality patient-oriented evidence.
- B. Recommendation based on inconsistent or limited-quality patient-oriented evidence.
- C. Recommendation based on consensus, opinion, case studies, or disease-oriented evidence.

In those situations where documented evidence-based data is not available, we have utilized expert opinion to generate our clinical recommendations.

Sonstige methodische Hinweise

- Empfehlungen sind mit Literaturstellen verknüpft.
- Gültigkeit der Leitlinie: 5 Jahre
- keine getrennte Darstellung der Ergebnisse nach Therapielinien bzw für Kinder und Erwachsene

Empfehlungen: Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies

Übersicht der Empfehlungen zu topischen Kortikosteroiden und Calcineurin-Inhibitoren

Table III. Strength of recommendations for the use of topical therapies in the treatment of atopic dermatitis

Recommendation	Strength of recommendation	Level of evidence	References
Use of moisturizers	A	I	9-16,18-21,126
Bathing and bathing practices	C	III	23,24,26,28,30
Application of moisturizers after bathing	B	II	24,25
Limited use of nonsoap cleansers	C	III	27-30
Against use of bath additives, acidic spring water	C	III	31,32,127
Wet-wrap therapy	B	II	34-41
Use of TCS	A	I	42-46
Consideration of a variety of factors in TCS selection	C	III	49,128,129
Frequency of application	B	II	51-53
Proactive use of TCS for maintenance	B	II	54-56
Need for consideration of side effects with use	A	I	57,58,66
Need for monitoring for cutaneous side effects with potent TCS	B	III	57,58,66
Specific routine monitoring for systemic side effects with TCS not needed	C	III	57,58,62,66
Addressing fears with use	B	III	67-69
Use of TCI	A	I	70,76,81
Use as steroid-sparing agents	A	I	82,83
Off-label use of TCI in those age <2 y	A	I	76,89
Counseling on local reactions with TCI and the preceding use of TCS	B	II	81,85,96
Proactive use of TCI for maintenance	A	I	54,93-95
Concomitant TCS and TCI use	B	II	82,83,106-109
Informing patients regarding theoretical risk of cutaneous viral infections with use	C	III	82,98
Awareness of black-box warning of TCI	C	III	98-101
Routine monitoring of TCI blood levels not needed	A	I	102,103
Against routine use of topical antistaphylococcal treatments	A	I	110-112
Bleach baths and intranasal mupirocin for those with moderate to severe AD and clinical infection	B	II	113
Against use of topical antihistamines	B	II	42,115-117

AD, Atopic dermatitis; *TCI*, topical calcineurin inhibitors; *TCS*, topical corticosteroids.

Topical corticosteroids

- Topical corticosteroids are recommended for AD-affected individuals who have failed to respond to good skin care and regular use of emollients alone. (SoR A, LoE I)
- A variety of factors should be considered when choosing a particular topical corticosteroid for the treatment of AD, including patient age, areas of the body to which the medication will be applied, and other patient factors such as degree of xerosis, patient preference, and cost of medication. (SoR C, LoE III)
- Twice-daily application of corticosteroids is generally recommended for the treatment of AD; however, evidence suggests that once-daily application of some corticosteroids may be sufficient. (SoR B, LoE II)
- Proactive, intermittent use of topical corticosteroids as maintenance therapy (1-2 times/wk) on areas that commonly flare is recommended to help prevent relapses and is more effective than use of emollients alone. (SoR B, LoE II)
- The potential for both topical and systemic side effects, including possible hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression, should be considered, particularly in children with AD in whom corticosteroids are used. (SoR A, LoE I)

- Monitoring by physical examination for cutaneous side effects during long-term, potent steroid use is recommended. (SoR B, LoE III)
- No specific monitoring for systemic side effects is routinely recommended for patients with AD. (SoR C, LoE III)
- Patient fears of side effects associated with the use of topical corticosteroids for AD should be recognized and addressed to improve adherence and avoid undertreatment. (SoR B, LoE III)

Topical calcineurin inhibitors (TCI)

- TCI are recommended and effective for acute and chronic treatment, along with maintenance, in both adults and children with AD, and are particularly useful in selected clinical situations (siehe Box 1). (SoR A, LoE I)

Box 1. Clinical situations in which topical calcineurin inhibitors may be preferable to topical steroids

Recalcitrance to steroids
 Sensitive areas (eg, face, anogenital, skin folds)
 Steroid-induced atrophy
 Long-term uninterrupted topical steroid use

- TCI are recommended for use on actively affected areas as a steroid-sparing agent for the treatment of AD. (SoR A, LoE I)
- For patients with AD < 2 years of age with mild to severe disease, off-label use of 0.03% tacrolimus or 1% pimecrolimus ointment can be recommended. (SoR A, LoE I)
- Pimecrolimus cream and tacrolimus ointment may cause skin burning and pruritus, especially when applied to acutely inflamed skin. Initial treatment of patients with AD using topical corticosteroids should be considered to minimize TCI application site reactions. Patients with AD should be counseled about the possibility of these reactions. (SoR B, LoE II)
- Proactive, intermittent use of TCI as maintenance therapy (2-3 times per week) on areas that commonly flare is recommended to help prevent relapses while reducing the need for topical corticosteroids, and is more effective than the use of emollients alone. (SoR A, LoE I)
- The concomitant use of a topical corticosteroid with a TCI may be recommended for the treatment of AD. (SoR B, LoE II)
- No consistent increases in the prevalence of cutaneous viral infections have been seen with continuous or intermittent use of TCI for up to 5 years; however, physicians should inform their patients of these theoretical cutaneous risks, given the lack of safety data for longer periods of time. (SoR C, LoE III)
- Clinicians should be aware of the black-box warning on the use of TCI for patients with AD and discuss as warranted. (SoR C, LoE III)
- Routine blood monitoring of tacrolimus and pimecrolimus levels in patients with AD who are applying these agents is not recommended at this time. (SoR A, LoE I)

Relevante Referenzen der Leitlinie:

42. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000;4:1-191.
43. Lassus A. Clinical comparison of alclometasone dipropionate cream 0.05% with hydrocortisone butyrate cream 0.1% in the treatment of atopic dermatitis in children. *J Int Med Res* 1983;11:315-9.
44. Yawalkar SJ, Schwertmann L. Double-blind, comparative clinical trials with halobetasol propionate cream in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:1163-6.
45. Eichenfield LF, Basu S, Calvarese B, Trancik RJ. Effect of desonide hydrogel 0.05% on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pediatric subjects with moderate to severe atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2007;24:289-95.
46. Yentzer BA, Ade RA, Fountain JM, Clark AR, Taylor SL, Borgerding E, et al. Improvement in treatment adherence with a 3-day course of fluocinonide cream 0.1% for atopic dermatitis. *Cutis* 2010;86:208-13.
49. Thomas KS, Armstrong S, Avery A, Po AL, O'Neill C, Young S, et al. Randomized controlled trial of short bursts of a potent topical corticosteroid versus prolonged use of a mild preparation for children with mild or moderate atopic eczema. *BMJ* 2002;324:768.
51. Williams HC. Established corticosteroid creams should be applied only once daily in patients with atopic eczema. *BMJ* 2007;334:1272.
52. Woods MT, Brown PA, Baig-Lewis SF, Simpson EL. Effects of a novel formulation of fluocinonide 0.1% cream on skin barrier function in atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol* 2011;10: 171-6.
53. Bieber T, Vick K, Folster-Holst R, Belloni-Fortina A, Stadler G, Worm M, et al. Efficacy and safety of methylprednisolone aceponate ointment 0.1% compared to tacrolimus 0.03% in children and adolescents with an acute flare of severe atopic dermatitis. *Allergy* 2007;62:184-9.
54. Schmitt J, von Kobyletzki L, Svensson A, Apfelbacher C. Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2011;164:415-28.
55. Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 2002;147: 528-37.
56. Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, Gerretsen AL, Mulder PGH, Oranje AP. Efficacy and safety of fluticasone propionate 0.005% ointment in the long-term maintenance treatment of children with atopic dermatitis: differences between boys and girls? *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:59-66.
57. Callen J, Chamlin S, Eichenfield LF, Ellis C, Girardi M, Goldfarb M, et al. A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2007;156:203-21.
58. Pariser D. Topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: focus on percutaneous absorption. *Am J Ther* 2009;16:264-73.
62. Ellison JA, Patel L, Ray DW, David TJ, Clayton PE. Hypothalamic-pituitary-adrenal function and glucocorticoid sensitivity in atopic dermatitis. *Pediatrics* 2000;105:794-9.
66. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2006;54: 1-15; quiz 6-8.
67. Charman CR, Morris AD, Williams HC. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2000; 142:931-6.
68. Beattie PE, Lewis-Jones MS. Parental knowledge of topical therapies in the treatment of childhood atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:549-53.
69. Cork MJ, Britton J, Butler L, Young S, Murphy R, Keohane SG. Comparison of parent knowledge, therapy utilization and severity of atopic eczema before and after explanation and demonstration of topical therapies by a specialist dermatology nurse. *Br J Dermatol* 2003;149: 582-9.
70. Breuer K, Werfel T, Kapp A. Safety and efficacy of topical calcineurin inhibitors in the treatment of childhood atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2005;6:65-77.
76. El-Batawy MM, Bosseila MA, Mashaly HM, Hafez VS. Topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci* 2009;54:76-87.
81. Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R, Stein K, Williams HC. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2005;330:516.
82. Kapp A, Papp K, Bingham A, Folster-Holst R, Ortonne JP, Potter PC, et al. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:277-84.
83. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, Caputo R, Papp K, Manjra A, et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* 2002;110:e2.
85. Draeos ZD. Use of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in thin and sensitive skin areas. *Curr Med Res Opin* 2008;24: 985-94.
89. Chen SL, Yan J, Wang FS. Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Dermatolog Treat* 2010;21:144-56.
93. Breneman D, Fleischer AB Jr, Abramovits W, Zeichner J, Gold MH, Kirsner RS, et al. Intermittent therapy for flare prevention and long-term disease control in stabilized atopic dermatitis: a randomized comparison of 3-times-weekly applications of tacrolimus ointment versus vehicle. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:990-9.
94. Paller AS, Eichenfield LF, Kirsner RS, Shull T, Jaracz E, Simpson EL. Three times weekly tacrolimus ointment reduces relapse in stabilized atopic dermatitis: a new paradigm for use. *Pediatrics* 2008;122:e1210-8.
95. Thaci D, Chambers C, Sidhu M, Dorsch B, Ehlken B, Fuchs S. Twice-weekly treatment with tacrolimus 0.03% ointment in children with atopic dermatitis: clinical efficacy and economic impact over 12 months. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:1040-6.
96. Frankel HC, Qureshi AA. Comparative effectiveness of topical calcineurin inhibitors in adult patients with atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2012;13:113-23.
98. Koo JY, Fleischer AB Jr, Abramovits W, Pariser DM, McCall CO, Horn TD, et al. Tacrolimus ointment is safe and effective in the treatment of atopic dermatitis: results in 8000 patients. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(Suppl):S195-205.
99. Tennis P, Gelfand JM, Rothman KJ. Evaluation of cancer risk related to atopic dermatitis and use of topical calcineurin inhibitors. *Br J Dermatol* 2011;165:465-73.

100. Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, Fernandez C, Paul CF. Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007;127:808-16.
101. Arellano FM, Arana A, Wentworth CE, Fernandez-Vidaurre C, Schlienger RG, Conde E. Lymphoma among patients with atopic dermatitis and/or treated with topical immunosuppressants in the United Kingdom. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1111-6, 116.e1-13.
102. Van Leent EJ, Ebelin ME, Burtin P, Dorobek B, Spuls PI, Bos JD. Low systemic exposure after repeated topical application of pimecrolimus (Elidel), SD Z ASM 981 in patients with atopic dermatitis. *Dermatology* 2002;204:63-8.
103. Alaiti S, Kang S, Fiedler VC, Ellis CN, Spurlin DV, Fader D, et al. Tacrolimus (FK506) ointment for atopic dermatitis: a phase I study in adults and children. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:69-76.
115. Berberian BJ, Breneman DL, Drake LA, Gratton D, Raimir SS, Phillips S, et al. The addition of topical doxepin to corticosteroid therapy: an improved treatment regimen for atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 1999;38:145-8.
116. Drake LA, Fallon JD, Sober A. Relief of pruritus in patients with atopic dermatitis after treatment with topical doxepin cream: the doxepin study group. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:613-6.
117. Bonnel RA, La Grenade L, Karwoski CB, Beitz JG. Allergic contact dermatitis from topical doxepin: Food and Drug Administration's postmarketing surveillance experience. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:294-6.
128. Del Rosso J, Friedlander SF. Corticosteroids: options in the era of steroid-sparing therapy. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(Suppl):S50-8.
129. Abramovits WA. clinician's paradigm in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(Suppl):S70-7.

Empfehlungen: Management and treatment with phototherapy and systemic agents

Übersicht der Empfehlungen zu den ausgewählten Therapien

Recommendation	Strength of Recommendation	Level of Evidence	References
Phototherapy (all forms)	B	II	9-16, 19, 22-26
• Home phototherapy	C	III	27
Cyclosporine	B	I-II	34-43
Systemic steroids	B	II	4,35
Against use of systemic antihistamines	C	III	69-73
• Sedating	A	II	69-73
• Non-sedating			

Phototherapy

Phototherapy is a second line treatment, after failure of first-line treatment (emollients, topical steroids, and topical calcineurin inhibitors). Phototherapy can be used as maintenance therapy in patients with chronic disease.

Phototherapy treatment of all forms should be under the guidance and ongoing supervision of a physician knowledgeable in phototherapy techniques.

The light modality chosen should be guided by factors such as availability, cost, patient skin type, skin cancer history, patient use of photosensitizing medications, etc.

The dosing and scheduling of light should be based upon minimal erythema dose (MED) and/or Fitzpatrick skin type.

Home phototherapy under the direction of a physician may be considered for patients who are unable to receive phototherapy in an office setting.

Phototherapy as a treatment for children with AD unresponsive to multimodal topical measures is appropriate. The wavelength selection and treatment course should be individualized.

Hinweis: While it would be helpful to denote one or more forms of phototherapy as superior to all others, this is not possible given limited head-to-head trials and a lack of comprehensive comparative studies.

Systemic immunomodulatory agents

Systemic immunomodulatory agents are indicated for the subset of adult and pediatric patients in whom optimized topical regimens and/or phototherapy do not adequately control the signs and symptoms of disease.

Systemic immunomodulatory agents are indicated when the patient's skin disease has significant negative physical, emotional, or social impact.

All immunomodulatory agents should be adjusted to the minimal effective dose once response is attained and sustained. Adjunctive therapies should be continued in order to use the lowest dose and duration of systemic agent possible.

Insufficient data exists to firmly recommend optimal dosing, duration of therapy, and precise monitoring protocols for any systemic immunomodulating medication.

Treatment decisions should be based on each individual patient's AD status (current and historical), comorbidities, and preferences.

• **Cyclosporine**

- Cyclosporine is effective and recommended as a treatment option for patients with AD refractory to conventional topical treatment (**SoR B, LoE I-II**)
- Cyclosporine is an effective treatment for AD in the pediatric population, similar to adults. Both continuous long-term (up to twelve months) and intermittent short-term dosing schemes (three or six month courses) are efficacious.

• **Systemic steroids**

- Systemic steroids should be avoided if possible for the treatment of AD. Their use should be exclusively reserved for acute, severe exacerbations and as a short-term bridge therapy to other systemic, steroid-sparing therapy. (**SoR B, LoE II**)
- Systemic steroids are not recommended for children with AD unless they are required to manage comorbid conditions (such as asthma exacerbations), or are given as part of a short-term transition protocol to non-steroidal systemic immunomodulatory agents.

• **Systemic antihistamines**

- There is insufficient evidence to recommend the general use of antihistamines as part of the treatment of atopic dermatitis.
- Short-term, intermittent use of sedating antihistamines may be beneficial in the setting of sleep loss secondary to itch, but should not be substituted for management of atopic dermatitis with topical therapies.
- Non-sedating antihistamines are not recommended as a routine treatment for atopic dermatitis in the absence of urticaria or other atopic conditions such as rhinoconjunctivitis.
- The use of sedating antihistamines in school-age children may negatively affect school performance, warranting attention to dosage and scheduling.

Relevante Referenzen der Leitlinie:

4. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012; 26:1176–93. [PubMed: 22813359]
9. Morison WL, Parrish J, Fitzpatrick TB. Oral psoralen photochemotherapy of atopic eczema. Br J Dermatol. 1978; 98:25–30. [PubMed: 626712]

10. Meduri NB, Vandergriff T, Rasmussen H, Jacobe H. Phototherapy in the management of atopic dermatitis: a systematic review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2007; 23:106–12. [PubMed: 17598862]
11. Rombold S, Lobisch K, Katzer K, Grazziotin TC, Ring J, Eberlein B. Efficacy of UVA1 phototherapy in 230 patients with various skin diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2008; 24:19–23. [PubMed: 18201353]
12. Clayton TH, Clark SM, Turner D, Goulden V. The treatment of severe atopic dermatitis in childhood with narrow band ultraviolet B phototherapy. *Clin Exp Dermatol*. 2007; 32:28–33. [PubMed: 17305905]
13. Jekler J, Larko O. UVB phototherapy of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1988; 119:697–705. [PubMed: 3203067]
14. Grundmann-Kollmann M, Behrens S, Podda M, Peter RU, Kaufmann R, Kerscher M. Phototherapy for atopic eczema with narrow-band UVB. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 40:995–7. [PubMed: 10365933]
15. Tay YK, Morelli JG, Weston WL. Experience with UVB phototherapy in children. *Pediatr Dermatol*. 1996; 13:406–9. [PubMed: 8893243]
16. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62:114–35. [PubMed: 19811850]
19. Morison WL, Baughman RD, Day RM, Forbes PD, Hoenigsmann H, Krueger GG, et al. Consensus workshop on the toxic effects of long-term PUVA therapy. *Arch Dermatol*. 1998; 134:595–8. [PubMed: 9606329]
22. Uetsu N, Horio T. Treatment of persistent severe atopic dermatitis in 113 Japanese patients with oral psoralen photochemotherapy. *J Dermatol*. 2003; 30:450–7. [PubMed: 12810992]
23. Yoshiike T, Aikawa Y, Sindhvananda J, Ogawa H. A proposed guideline for psoralen photochemotherapy (PUVA) with atopic dermatitis: successful therapeutic effect on severe and intractable cases. *J Dermatol Sci*. 1993; 5:50–3. [PubMed: 8485113]
24. Atherton DJ, Carabott F, Glover MT, Hawk JL. The role of psoralen photochemotherapy (PUVA) in the treatment of severe atopic eczema in adolescents. *Br J Dermatol*. 1988; 118:791–5. [PubMed: 3401414]
25. Jury CS, McHenry P, Burden AD, Lever R, Bilsland D. Narrow band ultraviolet B (UVB) phototherapy in children. *Clin Exp Dermatol*. 2006; 31:196–9. [PubMed: 16487089]
26. Tzung TY, Lin CB, Chen YH, Yang CY. Pimecrolimus and narrow band UVB as monotherapy or combination therapy in children and adolescents with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2006; 86:34–8. [PubMed: 16585987]
27. Koek MB, Buskens E, van Weelden H, Steegmans PH, Bruijnzeel-Koomen CA, Sigurdsson V. Home versus outpatient ultraviolet B phototherapy for mild to severe psoriasis: pragmatic multicentre randomised controlled non-inferiority trial (PLUTO study). *BMJ*. 2009; 338:b1542. [PubMed: 19423623]
34. Haeck IM, Knol MJ, Ten Berge O, van Velsen SG, de Bruin-Weller MS, Bruijnzeel-Koomen CA. Enteric-coated mycophenolate sodium versus cyclosporin A as long-term treatment in adult patients with severe atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 64:1074–84. [PubMed: 21458107]
35. Schmitt J, Schakel K, Folster-Holst R, Bauer A, Oertel R, Augustin M, et al. Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Br J Dermatol*. 2010; 162:661–8. [PubMed: 19863501]
36. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health technology assessment*. 2000; 4:1–191. [PubMed: 11134919]
37. Allen, B. A multicentre double-blind placebo controlled crossover to assess the efficacy and safety of cyclosporin A in adult patients with severe refractory atopic dermatitis. Royal Society of Medicine Services Ltd; Athens, Greece: London: 1991.
38. van Joost T, Heule F, Korstanje M, van den Broek MJ, Stenveld HJ, van Vloten WA. Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study. *Br J Dermatol*. 1994; 130:634–40. [PubMed: 8204472]
39. Czech W, Brautigam M, Weidinger G, Schopf E. A body-weight-independent dosing regimen of cyclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves the quality of life. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 42:653–9. [PubMed: 10727313]
40. Zurbriggen B, Wuthrich B, Cachelin AB, Wili PB, Kagi MK. Comparison of two formulations of cyclosporin A in the treatment of severe atopic dermatitis. A double-blind, single-centre, cross-over pilot study. *Dermatology*. 1999; 198:56–60. [PubMed: 10026403]
41. 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. [PubMed: 17447974]
42. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 61:451–85. [PubMed: 19493586]
43. Harper JL, Ahmed I, Barclay G, Lacour M, Hoeger P, Cork MJ, et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol*. 2000; 142:52–8. [PubMed: 10651694]
69. Diepgen TL. Early Treatment of the Atopic Child Study G. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002; 13:278–86. [PubMed: 12390444]
70. Sher LG, Chang J, Patel IB, Balkrishnan R, Fleischer AB Jr. Relieving the pruritus of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Acta Derm Venereol*. 2012; 92:455–61. [PubMed: 22773026]
71. Klein PA, Clark RA. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 1999; 135:1522–5. [PubMed: 10606058]
72. Hannuksela M, Kalimo K, Lammintausta K, Mattila T, Turjanmaa K, Varjonen E, et al. Dose ranging study: cetirizine in the treatment of atopic dermatitis in adults. *Annals of allergy*. 1993; 70:127–33. [PubMed: 8430920]
73. Epstein E, Pinski JB. A Blind Study. *Arch Dermatol*. 1964; 89:548–9. [PubMed: 14107620]

NICE, 2007 [16] & [15].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management

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

Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung und Konsensusprozesse (je nach Bedarf formal oder informal) - eigene Checklisten - Anwendung von GRADE - 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.“ Interventionen werden mittels GRADE-Methodik bewertet und in SoF-Tabellen dargestellt.

Recherche/Suchzeitraum:

- This guideline was checked in July 2016. No new evidence was found that affects the recommendations in this guideline.

Treatment recommendations

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 the table below.

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.

Emollients

- Healthcare professionals should offer children with atopic eczema a choice of unperfumed emollients to use every day for moisturising, washing and bathing. This should be suited to the child's needs and preferences, and may include a combination of products or one product for all purposes. Leave-on emollients should be prescribed in large quantities (250–500 g weekly) and easily available to use at nursery, pre-school or school.
- Healthcare professionals should inform children with atopic eczema and their parents or carers that they should use emollients in larger amounts and more often than other treatments. Emollients should be used on the whole body both when the atopic eczema is clear and while using all other treatments.
- (...) Healthcare professionals should offer an alternative emollient if a particular emollient causes irritation or is not acceptable to a child with atopic eczema.

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.
- (...) It is recommended that where more than one alternative topical corticosteroid is considered clinically appropriate within a potency class, the drug with the lowest acquisition cost should be prescribed, taking into account pack size and frequency of application.
- (...) Potent topical corticosteroids should not be used in children aged under 12 months without specialist dermatological supervision.
- (...) 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.

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.
- (...) 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.
- 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.

Antihistamines

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

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.

3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) , 2008 [4].

Leitlinie Neurodermitis (atopisches Ekzem; atopische Dermatitis)

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Allgemeines Ziel der Leitlinie ist es, Dermatologen, Pädiatern, Allgemeinmedizinern 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.

Die deutsche AWMF-Leitlinie „Neurodermitis“ wurde inhaltlich mit der entsprechenden Europäischen Leitlinie [3, 4] abgestimmt.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Entwicklungsstufe: S2k → konsensbasiert
- Erstellungsdatum: 04/2008
- Letzte Überarbeitung: 03/2015
- Gültigkeitsdauer: verlängert bis 12/2018
- Nächste Überarbeitung geplant für: 05/2018
- Systematische Literatursuche und strukturierter Konsensprozess (Konsensuskonferenz unter Verwendung eines nominalen Gruppenprozesses oder Delphi-Verfahren)
- Update: Leitlinie ist eine Aktualisierung der 2008 publizierten AWMF-S2e-Leitlinie Neurodermitis.
- Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

Recherche/Suchzeitraum:

- Suchzeitraum (Update): bis Januar 2014

LoE

- Keine Angabe

GoR

Tabelle 1 Empfehlungen wurden je nach Stärke wie folgt formuliert.

Positiv

- ▶ wird empfohlen
- ▶ kann empfohlen werden
- ▶ kann erwogen werden

Negativ

- ▶ darf nicht erfolgen
- ▶ wird nicht empfohlen

Sonstige methodische Hinweise

Diese deutsche Leitlinie ist der Entwicklungsstufe S2k zugeordnet und entspricht damit nicht den höchsten methodischen Anforderungen für Leitlinien. Sie wurde hier dennoch aufgrund ihrer Aktualität (letzte Aktualisierung 2015) und des geeigneten Versorgungskontextes ergänzend dargestellt.

Empfehlungen

Stufentherapie bei Neurodermitis

Es wird empfohlen, eine der klinischen Ausprägung angepasste Stufentherapie durchzuführen.

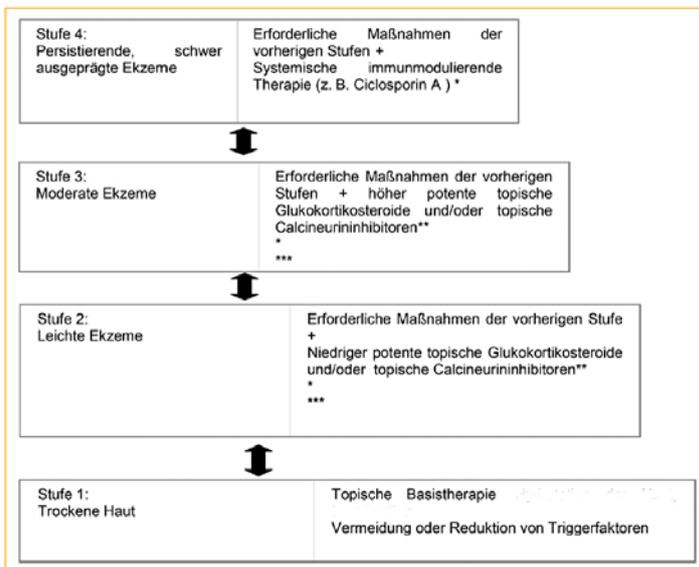


Abbildung 1 Stufentherapie der Neurodermitis. Die Abbildung enthält aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht alle Verfahren, die in dieser Leitlinie diskutiert werden *Eine UV-Therapie ist häufig ab Stufe 2 unter Berücksichtigung der Altersbeschränkung (nicht im Kindesalter) indiziert. Cave: keine Kombination 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, Kapillitium bei Säuglingen) topische Calcineurininhibitoren. ***Die zusätzliche Anwendung von antipruriginösen und antiseptischen Wirkstoffen kann erwogen werden.

Topische Therapie mit Glukokortikosteroiden

- Der Einsatz von topischen Glukokortikosteroiden unter Berücksichtigung des Nutzen-Nebenwirkungs-Profiles zur antiinflammatorischen Therapie wird empfohlen.
- Die Behandlung mit topischen Glukokortikosteroiden wird in der Regel einmal täglich empfohlen, in Ausnahmefällen zweimal täglich. Außerdem wird eine Behandlung bis zur Abheilung der einzelnen Läsionen empfohlen.
- Eine dauerhafte tägliche Behandlung wird nicht empfohlen.
- Topische Glukokortikosteroide müssen hinsichtlich ihrer Wirkstärke gemäß dem lokalen Schweregrad, der Lokalisation und dem Patientenalter eingesetzt werden. Eine Steigerung der Wirkstärke bei unzureichender Wirkung wird empfohlen.
- Problembereiche für die Behandlung mit topischen Glukokortikosteroiden sind das Gesicht, der Hals, die intertriginösen Areale und das Skrotum, bei Säuglingen und Kleinkindern darüber hinaus aufgrund der erhöhten Resorption auch das Kapillitium. Die erhöhte Resorptionsgefahr unter okklusiven Verhältnissen (z. B. Windelbereich) sollte bedacht werden.
- Es wird empfohlen, topische Glukokortikosteroide in diesen Arealen nicht länger als auf wenige Tage befristet einzusetzen.

- Die individuelle Abklärung bei fehlendem Ansprechen der Neurodermitis auf topische Glukokortikosteroide wird empfohlen (verminderte Adhärenz, z. B. bei „Cortisonangst“, ungeeignetes Vehikel, Allergie gegen Glukokortikosteroide, fortbestehende Triggerung der Neurodermitis durch Schubfaktoren).
- Eine zeitlich begrenzte Intervalltherapie mit geeigneten topischen Glukokortikosteroiden (z. B. Fluticasonpropionat, Methylprednisolonaceponat) über die Phase der Abheilung hinaus wird empfohlen.
- Im Anschluss an die Akuttherapie kann eine proaktive mehrmonatige (in der Regel zunächst dreimonatige) intermittierende Nachbehandlung ein- bis zweimal pro Woche an zuvor erkrankten Arealen empfohlen werden.
- Insbesondere Säuglinge und Kleinkinder sind anfälliger in Bezug auf unerwünschte Wirkungen. Eine längere Anwendung potenterer Glukokortikosteroide (Klasse III) wird bei Säuglingen und Kleinkindern in der Regel nicht empfohlen. Die längerfristige Anwendung von Glukokortikosteroiden Klasse IV (Ausnahme: Hände, Füße) wird in allen Altersstufen nicht empfohlen.

Topische Calcineurinantagonisten

- Topische Calcineurininhibitoren werden vor allem dann empfohlen, wenn topische Glukokortikosteroide nicht einsetzbar sind oder über die Behandlungsdauer zu lokalen, irreversiblen unerwünschten Wirkungen führen können.
- Aufgrund des Profils unerwünschter Arzneimittelwirkungen von Glukokortikosteroiden können Calcineurininhibitoren in „Problemarealen“ (z. B. Gesicht, intertriginöse Hautareale, Genitalbereich, Kapillitium bei Säuglingen) als First-Line-Therapie empfohlen werden.
- Die Beachtung der Altersbeschränkungen (Einsatz erst ab dem 3. Lebensjahr, Einsatz von 0,1 % Tacrolimus erst ab dem 17. Lebensjahr) wird empfohlen. Allerdings kann der Einsatz bei Säuglingen und Kleinkindern, insbesondere mit schweren, chronischen Gesichts-/Wangenekzemen, im Einzelfall empfohlen werden. In dieser Situation wird stets eine ausführliche Aufklärung der Eltern hinsichtlich der Anwendung außerhalb der Zulassung und des Nutzen-Nebenwirkungs-Profiles empfohlen.
- Eine zeitlich begrenzte Intervalltherapie mit topischen Calcineurininhibitoren über die Phase der Abheilung hinaus wird empfohlen.
- Im Anschluss an die Akuttherapie kann eine proaktive mehrmonatige (in der Regel zunächst dreimonatige) intermittierende Nachbehandlung zweimal wöchentlich an zuvor erkrankten Arealen empfohlen werden.
- Ein wirksamer Sonnenschutz wird empfohlen.
- Beim Auftreten kutaner viraler Infektionen im Behandlungsareal wird hier eine Therapiepause empfohlen.
- Die Kombination von topischen Calcineurininhibitoren mit Phototherapie wird nicht empfohlen.

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.

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.

Ciclosporin

- Der Einsatz von Ciclosporin A kann zur Therapie der chronischen, schweren Neurodermitis im Erwachsenenalter empfohlen werden.
- Es wird eine Induktionstherapie bei Neurodermitis empfohlen, wonach so lange mit einer wirksamen Dosis zwischen 2,5–5 mg/kg KG/Tag behandelt wird, bis eine weitgehende Besserung der Dermatose erreicht worden ist. Anschließend wird empfohlen, die Dosis schrittweise zu reduzieren. Nach Ansprechen kann eine Dosisreduktion um 0,5–1,0 mg/kg KG/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 vier bis sechs 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.

Biologika: Die gegenwärtige Studienlage erlaubt keine Bewertung der Biologicals bei Neurodermitis.

Phototherapie: Die Phototherapie (UVA-1, UVB-Schmalband, UVB-Breitband, Balneo-Phototherapie) kann adjuvant in akuten Krankheitsphasen bei Neurodermitis bei Patienten \geq 18 Jahren empfohlen werden. Bei Patienten $>$ 12 Jahren kann eine Phototherapie erwogen werden.

Relevante Referenzen aus Leitlinie:

3. Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part I. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2012; 26: 1045-60.
4. Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2012; 26: 1176-93.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2018) am 13.11.2018

#	Suchfrage
1	[mh "dermatitis, atopic"]
2	(atopic and dermati*):ti,ab,kw
3	((atopic or infant*) and (eczema*)):ti,ab,kw
4	(neurodermati* or neurodermiti*):ti,ab,kw
5	{OR #1-#4}
6	#5 with Cochrane Library publication date from Nov 2013 to Nov 2018, in Cochrane Reviews

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 13.11.2018

#	Suchfrage
1	dermatitis, atopic[mh]
2	(atopic[tiab]) AND (dermati*[tiab])
3	(atopic[tiab] OR infant*[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 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 analys*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab])))))
7	((#6) AND ("2013/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp])))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 13.11.2018

#	Suchfrage
1	dermatitis, atopic[mh]
2	(atopic[tiab]) AND (dermati*[tiab])
3	(atopic[tiab] OR infant*[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 ("2013/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]))

Referenzen

1. **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.
2. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Pimecrolimus for the Treatment of Adults with Atopic Dermatitis, Seborrheic Dermatitis, or Psoriasis: A Review of Clinical and Cost-Effectiveness [online]. Ottawa (CAN): CADTH; 2017. [Zugriff: 13.11.2018]. (CADTH rapid response report: summary with critical appraisal). URL: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2017/RC0919%20Pimecrolimus%20final.pdf>.
3. **Cury Martins J, Martins C, Aoki V, Gois AF, Ishii HA, Da Silva EM.** Topical tacrolimus for atopic dermatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2015(7):Cd009864. URL: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009864.pub2/abstract;jsessionid=A05480154ACB3884B4043DC19F453A0C.f04t04>.
4. **Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG).** Leitlinie Neurodermitis (atopisches Ekzem; atopische Dermatitis) [online]. AWMF-Registernummer 013-027. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2008. [Zugriff: 13.11.2018]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0271_S2k_Neurodermitis_2016-06-verlaengert.pdf.
5. **Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al.** Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(1):116-132.
6. **Fleming P, Drucker AM.** Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2018;78(1):62-69 e61.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung; Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln; letzte Änderung in Kraft getreten am 21.12.2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 13.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-436/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2016-12-21.pdf.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Wiederaufnahme des Bewertungsverfahrens gemäß §135 Abs. 1 SGB V: Synchroner Balneophototherapie bei atopischem Ekzem [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 13.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3232/2018-02-15_MVV-RL_Wiederaufnahme-Balneophototherapie.pdf.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Bewertung der synchronen Balneophototherapie bei atopischem Ekzem (Neurodermitis) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 13.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3307/2018-04-26_IQWiG-Beauftragung_synchrone-Balneophototherapie.pdf.
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. Mai 2018 - Dupilumab [online]. Berlin

- (GER): GBA; 2018. [Zugriff: 13.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-333/2018-05-17_Geltende-Fassung_Dupilumab_D-328.pdf.
11. **Han Y, Chen Y, Liu X, Zhang J, Su H, Wen H, et al.** Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of adult atopic dermatitis: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(3):888-891 e886.
 12. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dupilumab (atopische Dermatitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-63 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2018. [Zugriff: 13.11.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 601). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-63_Dupilumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
 13. **Lu CL, Liu XH, Stub T, Kristoffersen AE, Liang SB, Wang X, et al.** Complementary and alternative medicine for treatment of atopic eczema in children under 14 years old: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Complement Altern Med* 2018;18(1):260.
 14. **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.
 15. **National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health (RCOG).** Atopic eczema in children; management of atopic eczema in children from birth up to the age of 12 years [online]. London (GBR): RCOG; 2007. [Zugriff: 13.11.2018]. (Clinical guideline; Band 57). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg57/evidence/full-guideline-pdf-196612237>.
 16. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management [online]. London (GBR): NICE; 2007. [Zugriff: 13.11.2018]. (Clinical guideline; Band 57). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg57/resources/atopic-eczema-in-under-12s-diagnosis-and-management-pdf-975512529349>.
 17. **Ou Z, Chen C, Chen A, Yang Y, Zhou W.** Adverse events of Dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: A meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2018;54:303-310.
 18. **Perez-Ferriols A, Aranegui B, Pujol-Montcusi JA, Martin-Gorgojo A, Campos-Dominguez M, Feltes RA, et al.** Phototherapy in atopic dermatitis: a systematic review of the literature. *Actas Dermosifiliogr* 2015;106(5):387-401.
 19. **Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, et al.** Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(2):327-349.
 20. **Snast I, Reiter O, Hodak E, Friedland R, Mimouni D, Leshem YA.** Are Biologics Efficacious in Atopic Dermatitis? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Clin Dermatol* 2018;19(2):145-165.
 21. **Wang FP, Tang XJ, Wei CQ, Xu LR, Mao H, Luo FM.** Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci* 2018;90(2):190-198.
 22. **Xu X, Zheng Y, Zhang X, He Y, Li C.** Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. *Oncotarget* 2017;8(65):108480-108491.