

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Dupilumab (Neues Anwendungsgebiet: Atopische Dermatitis,
6 Monate bis 5 Jahre)

Vom 21. September 2023

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dupilumab (Dupixent) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	13
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	15
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	15
2.4	Therapiekosten	15
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	18
3.	Bürokratiekostenermittlung	19
4.	Verfahrensablauf	19

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 die 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 15. März 2023 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) Nummer 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, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 29. März 2023, 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 „Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern

von 6 Monaten bis 5 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dupilumab (Dupixent) gemäß Fachinformation

Dupixent wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahre, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. September 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dupilumab:

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

- topische Glukokortikoide der Klassen 1 bis 3
- Tacrolimus (topisch)

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

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.
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.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

- topische Glukokortikoide der Klassen 1 bis 4
 - Tacrolimus (moderates bis schweres atopisches Ekzem ab 2 Jahren)
 - systemische Glukokortikoide (schweres Ekzem)
 - Antihistaminika
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen für die Behandlung der atopischen Dermatitis UV-Therapien (UVA/NB-UVB/Balneophototherapie) in Frage, jedoch nicht die UVA1, da sie keine erstattungsfähige Therapie darstellt.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:
- Therapiehinweise zu Tacrolimus (Beschluss vom 4. September 2003) und Pimecrolimus (Beschluss vom 4. September 2003); Aufhebungsbeschluss vom 17. August 2023 noch nicht in Kraft getreten
 - Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Dupilumab vom 17. Mai 2018, 20. Februar 2020 und 1. Juli 2021
 - Beschluss über Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVB-RL): „Balneophototherapie bei atopischem Ekzem“ vom 20. März 2020
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Berücksichtigt wurde hierbei insbesondere die kürzlich aktualisierte S3-Leitlinie „Atopische Dermatitis“².

Für ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime stehen die topischen Glukokortikoide der Klassen 1 bis 3 und der Calcineurinhemmer Tacrolimus (0,03 %) als topische Therapieoptionen zur Verfügung. Topische Glucocorticoide der Klasse 4 werden bei Kindern unter 12 Jahren in den Leitlinien nicht empfohlen und sind laut Zulassung nur im Ausnahmefall angezeigt, für Kinder unter 3 Jahren besteht eine Kontraindikation. Daher sind diese nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Topische Glukokortikoide der Klasse 1 werden hiermit erstmalig im Rahmen eines patientenindividuell optimierten Therapieregimes als Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde deutlich, dass für Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren auch topische Glukokortikoide der Klasse 1 zur Verfügung stehen sollten.

Entsprechend der S3-Leitlinie „Atopische Dermatitis“² wird empfohlen topische Calcineurininhibitoren bei Nichtansprechen oder Kontraindikationen der topischen Glukokortikoide einzusetzen. Nach Aussage der Leitlinie wird die Anwendung topischer Calcineurininhibitoren insbesondere für empfindliche Hautbereiche, in denen die Anwendung von TCS wahrscheinlich mit Nebenwirkungen verbunden ist, oder in Bereichen, in denen bereits Nebenwirkungen von topischen Glukokortikoiden aufgetreten sind, empfohlen. Pimecrolimus ist nur für die leichte bis mittelschwere atopische Dermatitis zugelassen. Tacrolimus ist erst für Kinder ab 2 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis zugelassen. Es steht für Kinder von 6 Monaten bis unter 2 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis somit kein zugelassener topischer Calcineurininhibitor zur Verfügung.

² Werfel T. et al. S3-Leitlinie Atopische Dermatitis (AD) [Neurodermitis; atopisches Ekzem]. 2023. [Zugriff: 07.09.2023] https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-0271_S3_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem_2023-08.pdf

Tacrolimus wurde in klinischen Untersuchungen auch bei jüngeren Kindern mit moderater bis schwerer atopischer Dermatitis eingesetzt. Diese Hinweise unterstützen das Vorgehen, bei höherer Krankheitsschwere im vorliegenden Anwendungsgebiet (schwere atopische Dermatitis) Tacrolimus bei jüngeren Kindern einsetzen zu können. Daher kann bei schwer betroffenen Kindern eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Tacrolimus bei Nichtansprechen oder Kontraindikationen der topischen Glukokortikoide und nach kritischer Nutzen/Risiko-Abwägung auch für Kinder von 6 Monaten bis unter 2 Jahren eine Therapieoption darstellen. Tacrolimus kann daher insbesondere für empfindliche Hautbereiche, in denen die Anwendung von topischen Kortikosteroiden nicht infrage kommt, auch bei Kindern von 6 Monaten bis unter 2 Jahren einer Therapie mit topischen Glukokortikoiden vorzuziehen sein, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV.

Der Einsatz von Antihistaminika wird für die Behandlung der atopischen Dermatitis nicht 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 Kindern nicht empfohlen, so dass diese nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt werden.

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

Bei der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vorausgesetzt, dass in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime zum Einsatz kommt. Bei einer Unverträglichkeit kommen andere, alternative Wirkstoffe zur Anwendung. Insbesondere da es sich bei der atopischen Dermatitis um eine Erkrankung mit fluktuierender Symptomatik – auch saisonal bedingt – handelt, muss die Behandlung individuell angepasst werden. Eine bestimmte Therapie, die für alle Patienten zweckmäßig ist, kann nicht bestimmt werden.

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

Zusammenfassend wird für die Behandlung der schweren atopischen Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren als zweckmäßige Vergleichstherapie für Dupilumab ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime unter Berücksichtigung topischer Glukokortikoide der Klassen 1 bis 3 und des topischen Calcineurinhemmers Tacrolimus, bestimmt.

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

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dupilumab wie folgt bewertet:

- a) Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen und deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen hinreichend ähnelt

Zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen und deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen hinreichend ähnelt, liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für das Nutzenbewertungsdossier die Studien CHRONOS und PRESCHOOL vor.

Es handelt sich bei der Studie PRESCHOOL um eine 2-teilige Studie zu Dupilumab bei Patientinnen und Patienten im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren. Teil A ist eine offene Phase-II-Studie und wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht betrachtet. Bei Teil B handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie zum Vergleich von Dupilumab mit Placebo bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahre mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis. In die Studie wurden insgesamt 162 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Dupilumab (N = 83) oder Placebo (N = 79) randomisiert. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit chronischer Dermatitis, die innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss unzureichend auf topische Therapien angesprochen haben. Die Behandlungsdauer betrug 16 Wochen.

Die Patientinnen und Patienten erhielten eine standardisierte Hintergrundtherapie mit schwach wirksamen topischen Glukokortikoiden (TCS) auf Hautstellen mit aktiven Läsionen, die 14 Tage vor Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation initiiert wurde. Nach Ermessen des Arztes konnten schwach wirksame TCS auch 1-mal täglich auf Bereichen mit dünner Haut (z. B. Haut, Gesicht, Genitalbereich) eingesetzt werden. Bei einem *Investigator's global assessment* (IGA) ≤ 2 wurde die Anwendung der schwach wirksamen TCS auf 3-mal pro Woche reduziert. Bei läsionsfreiem Hautbild (entsprechend einem IGA = 0) wurden die TCS abgesetzt. Traten erneut Läsionen auf, wurde die Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS reinitiiert. Bei einem IGA ≥ 3 oder nicht tolerierbarer Symptomatik unter 1-mal täglicher Behandlung mit schwach wirksamen TCS konnte die Therapie eskaliert werden. Eine Therapieeskalation mit mittelstark oder stark wirksamen TCS (jeweils 1-mal täglich), topischen Calcineurininhibitoren (TCI; an Stellen mit dünner Haut), systemischen Glukokortikoiden sowie systemischen nicht steroidal Immunsuppressiva wurde in der Studie PRESCHOOL als Rescue-Therapie bezeichnet und war erst ab Tag 14 erlaubt.

Bei der Studie PRESCHOOL liegen Einschränkungen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor:

Es war zu Beginn der Studie keine patientenindividuelle Entscheidung vorgesehen, welche Therapie für die Patientinnen und Patienten im Einzelfall zu Studieneintritt optimal gewesen wäre. In der Studie PRESCHOOL erhielten zu Studienbeginn alle Kinder eine einheitliche Hintergrundtherapie mit schwach wirksamen TCS; eine Therapieeskalation auf mittelstark oder stark wirksame TCS oder Tacrolimus (topisch) entsprechend der zweckmäßigen

Vergleichstherapie war ohne permanenten Therapieabbruch erst nach Tag 14 und auch nur bei nicht tolerierbarer Symptomatik erlaubt.

Darüber hinaus ist eine Behandlungsdauer von 16 Wochen nicht ausreichend, um langfristige Effekte von Dupilumab auf den chronischen-entzündlichen Verlauf der atopischen Dermatitis zu beurteilen.

Die Studie PRESCHOOL kann daher nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Dennoch wird sie ergänzend dargestellt und es zeigen sich im Dupilumab-Arm zu Woche 16 konsistente und große Effekte bezüglich der Morbidität und Lebensqualität.

Studie CHRONOS:

Für das vorliegende Verfahren werden die Ergebnisse der Patienten im Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis der Studie CHRONOS bewertet. Die Studie CHRONOS wurde bereits in den frühen Nutzenbewertungen zur Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen bzw. Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis und Kindern von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, herangezogen. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-3-Studie in welcher Dupilumab in Kombination TCS gegenüber Placebo in Kombination mit TCS bei Erwachsenen verglichen wird. In der Studie werden zwei verschiedene Dupilumab Dosierungen (300 mg Dupilumab 1-mal pro Woche (n= 319) oder 300 mg Dupilumab 1-mal alle zwei Wochen (n=106)) gegenüber Placebo + TCS (n=315) verglichen.

Für die ausführliche Beschreibung der Studiencharakteristika der bereits bekannten Studie CHRONOS siehe Tragende Gründe zum Beschluss zu Dupilumab vom 17. Mai 2018.³

Eine Übertragbarkeit der Daten von Erwachsenen ist ausschließlich auf Kinder, deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen hinreichend ähnelt, möglich. Das Krankheitsbild der atopischen Dermatitis ist insgesamt heterogen und das klinische Erscheinungsbild der frühkindlichen atopischen Dermatitis unterscheidet sich von dem von Erwachsenen insbesondere hinsichtlich des Auftretens chronischer Läsionen, die charakteristisch für das Krankheitsbild Erwachsener sind. Es ist unklar, wie sich Unterschiede bezüglich der Chronifizierung und Lokalisation der Läsionen in den beiden Patientenpopulationen auswirken. Das Ekzem im Säuglings- und Kleinkindalter unterscheidet sich auch insbesondere hinsichtlich einer höheren Remissionsrate gegenüber der atopischen Dermatitis bei älteren Kindern und Erwachsenen. Aus diesem Grund ist in der vorliegenden Datenkonstellation eine Übertragung ausschließlich auf diejenigen Kinder möglich, deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen hinreichend ähnelt. Zwar bestehen molekulare Unterschiede, z. B. in den Zytokinkonzentrationen im Blut, im Vergleich zu Erwachsenen. Diese Unterschiede werden nach derzeitigem Stand der Forschung allerdings als nicht ausreichend eingeschätzt, um die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Erwachsenen auf Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre grundsätzlich infrage zu stellen. Darüber hinaus wird in der vorliegenden Datenkonstellation die Übertragung der Daten von Erwachsenen auf Kinder (deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen hinreichend ähnelt) dadurch gestützt, dass in der Studie CHRONOS keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter beobachtet wurde und sich in der Studie PRESCHOOL konsistente und große Effekte über die verschiedenen in beiden Studien (sowie auch in den Studien AD-1526 mit 12 bis < 18 -Jährigen und AD-1652 mit 6 bis < 12 -Jährigen) erhobenen Endpunkte hinweg zeigten.

³ https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_TrG.pdf

Hinsichtlich der Krankheitsschwere unterscheidet sich das zugelassene Anwendungsgebiet von Dupilumab zwischen Erwachsenen (mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis) und Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren (schwere atopische Dermatitis). In der vorliegenden Situation wird für die Bewertung das Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS berücksichtigt, das sowohl Patientinnen und Patienten mit schwerer als auch mittelschwerer atopischer Dermatitis umfasst. Entsprechend der Einteilung der Schweregrade nach Eczema Area and Severity Index (EASI) bzw. Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) lag in der Gesamtpopulation sowie dem relevanten Altersstratum der Studie CHRONOS nach eigenen Berechnungen basierend auf Mittelwerten und Standardabweichungen unter Annahme einer Normalverteilung überwiegend ($> 80\%$) eine schwere Krankheitsausprägung vor. Da sich in der Studie CHRONOS keine bedeutsamen Effektmodifikationen durch die Krankheitsschwere zeigen, ist die Übertragung der Ergebnisse des Altersstratums ≥ 18 bis < 40 Jahre mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis der Studie CHRONOS auf die Zielpopulation der Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen hinreichend ähnelt, nicht infrage gestellt.

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 Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren, deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen hinreichend ähnelt, heranzuziehen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

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

Morbidität

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

Juckreiz (Peak Pruritus NRS)

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

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

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

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

Körperoberfläche wird ein Gesamtscore gebildet. Der EASI-Score kann zwischen 0 (keine Anzeichen von atopischer Dermatitis) und 72 liegen.

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

Ein EASI 75 – bzw. ein EASI 90 – Response wird als patientenrelevant gewertet. Es zeigen sich im Altersstratum der ≥ 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. Dabei handelt es sich um einen klinisch relevanten Effekt.

Patientenberichtete Symptomatik (POEM)

Der POEM ist ein Instrument zur Erfassung der Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit atopischer Dermatitis. In dem Fragebogen wird die Häufigkeit des Auftretens 7 verschiedener Symptome (Juckreiz, Schlafstörungen, Blutungen der Haut, nässende Haut, rissige Haut, schuppige Haut, trockene/raue Haut) innerhalb der vorangegangenen Woche erfasst. Die Häufigkeit wird erfasst und der Gesamtscore gebildet (Werte zwischen 0 und 28).

Ein hoher Wert entspricht hierbei einer schweren Symptomatik. Für die Nutzenbewertung wird die mittlere Veränderung des POEM zu Woche 52 im Vergleich zum Studienbeginn herangezogen. Für die mittlere Veränderung für die patientenberichtete Symptomatik zeigt sich für das Altersstratum der ≥ 18 - bis < 40 -jährigen ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter, positiver Effekt zugunsten von Dupilumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS.

Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D)

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

Lebensqualität

Dermatology Life Quality Index (DLQI)-Response

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

Für den Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zeigt sich zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab im Vergleich zu Placebo + TCS.

Nebenwirkungen

Augenerkrankungen (SOC) und broad CMQ Konjunktivitis

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 die broad CMQ Konjunktivitis betrachtet. Dieser Endpunkt umfasst 16 bevorzugte Begriffe (PTs), die das UE „Konjunktivitis“ umfassender abbilden als die SOC Augenerkrankungen. Für den Endpunkt Konjunktivitis (broad CMQ) zeigt sich für die ergänzend dargestellten Ergebnisse der Gesamtpopulation zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

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

Anmerkungen zu den Ergebnissen der Studie PRESCHOOL

Darüber hinaus werden die Ergebnisse der CHRONOS-Studie deutlich durch die Ergebnisse der Studie PRESCHOOL mit Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren gestützt. In dieser Studie wird die korrekte und somit vom Anwendungsgebiet umfasste Patientenpopulation untersucht, jedoch liegen Einschränkungen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor und die Behandlungsdauer von 16 Wochen ist nicht geeignet, um langfristige Effekte von Dupilumab auf den chronischen-entzündlichen Verlauf der atopischen

Dermatitis zu beurteilen. Die Ergebnisse im Verumarm der Studie zeigen jedoch große Effekte wie beispielsweise die Verbesserung des Juckreizes um ≥ 4 Punkte bei 53% der Patientinnen und Patienten sowie eine Verbesserung des EASI 75 bei 64% der Patientinnen und Patienten. Bei den weiteren Morbiditätsendpunkten wie SCORAD 75, POEM und dem SCORAD VAS Schlafstörungen zeigen sich ebenfalls konsistent positive Effekte.

Die europäische Zulassungsbehörde stützt ihre Zulassungserweiterung für Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren hauptsächlich auf die Studie PRESCHOOL. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a ist dies aus Sicht des G-BA nicht ausreichend, da die Behandlungsdauer der Studie PRESCHOOL von 16 Wochen zu kurz ist, um langfristige Effekte von Dupilumab auf den chronisch-entzündlichen Verlauf der atopischen Dermatitis zu beurteilen. Trotz der Heterogenität im Krankheitsbild der atopischen Dermatitis bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 5 Jahren ist es aus Sicht des G-BA in der vorliegenden Bewertung gerechtfertigt, die Ergebnisse des Altersstratums der ≥ 18 - bis < 40 -jährigen der CHRONOS Studie auf Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren, deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen hinreichend ähnelt, zu übertragen. Die Ergebnisse des Evidenztransfers werden dennoch durch die konsistenten und großen Effekte im Dupilumab-Arm der Studie PRESCHOOL gestützt.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Dupilumab zur Behandlung der schweren atopischen Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen und deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen hinreichend ähnelt, 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 Kinder ist möglich, da in der Studie CHRONOS keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter beobachtet wurde und sich in der Studie PRESCHOOL zu Woche 16 konsistente und große Effekte über die verschiedenen Endpunkte hinweg zeigen. Zusammenfassend zeigen sich anhand der vorgelegten Daten unter der Endpunktkategorie Morbidität für die Symptome Juckreiz und Schlafstörungen, die patientenberichtete Symptomatik und die Verbesserung des EASI Scores um 75 % bzw. 90 % sowie die Verbesserung des SCORAD Scores um 75 % ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab + TCS gegenüber Placebo + TCS.

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

Im relevanten Altersstratum zeigt sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ein negativer Effekt, der durch den Endpunkt Augenerkrankungen hervorgerufen wird. Dieser negative Effekt zeigt sich in der ergänzend dargestellten Studie PRESCHOOL mit Patientinnen und Patienten der Zielpopulation nicht. Insgesamt stellt der negative Effekt im Endpunkt Augenerkrankungen im relevanten Altersstratum der Studie CHRONOS die positiven Effekte von Dupilumab nicht infrage. Somit zeigen sich positive Effekte für Morbidität und Lebensqualität sowie ein nachteiliger Effekt hinsichtlich Nebenwirkungen. Diese negativen Effekte stellen die positiven Effekte von Dupilumab jedoch nicht in Frage.

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

Zusammenfassend ergibt sich für Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen und deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen hinreichend ähnelt, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Für die Bewertung des Zusatznutzens in der Patientengruppe der Kinder von 6 Monate bis 5 Jahre mit 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.

- b) Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen und deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen nicht hinreichend ähnelt

Zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen und deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen nicht hinreichend ähnelt, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen und deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen nicht hinreichend ähnelt, ist eine Übertragung der Ergebnisse der Studie CHRONOS nicht möglich (siehe Studienbeschreibung bei Patientenpopulation a). Das Krankheitsbild der atopischen Dermatitis ist insgesamt heterogen und das klinische Erscheinungsbild der frühkindlichen atopischen Dermatitis unterscheidet sich von dem von Erwachsenen insbesondere hinsichtlich des Auftretens chronischer Läsionen, die charakteristisch für das Krankheitsbild Erwachsener sind. Das Ekzem im Säuglings- und Kleinkindalter unterscheidet sich auch insbesondere hinsichtlich einer höheren Remissionsrate gegenüber der atopischen Dermatitis bei älteren Kindern und Erwachsenen. In der Studie PRESCHOOL waren nur ca. 7 % der Kinder zu Studienbeginn jünger als 2 Jahre. Zudem betrug die Krankheitsdauer bei 65 % der eingeschlossenen Kinder mindestens 3 Jahre. Es ist daher davon auszugehen, dass bei der Mehrheit der Studienpopulation die atopische Dermatitis bereits chronifiziert war bzw. chronische Läsionen vorlagen. Allerdings gab es auch Kinder mit erst seit kurzem bestehender atopischer Dermatitis (Krankheitsdauer 0 Jahre), bei denen damit noch keine Chronifizierung der Erkrankung eingetreten war. Wie hoch dieser Anteil ist, ist unklar. In die Studie CHRONOS wurden dagegen ausschließlich Erwachsene mit chronischer atopischer Dermatitis eingeschlossen. Es ist unklar, wie sich Unterschiede bezüglich der Chronifizierung und Lokalisation der Läsionen in den beiden Patientenpopulationen auswirken. Aus diesem Grund ist in der vorliegenden Datenkonstellation eine Übertragung ausschließlich auf diejenigen Kinder möglich, deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen hinreichend ähnelt. Für Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen und deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen nicht hinreichend ähnelt, ist ein Zusatznutzen von Dupilumab somit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Dupilumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahre, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen“.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden in Abhängigkeit der Vergleichbarkeit des Krankheitsbildes mit dem von Erwachsenen zwei Patientengruppen unterschieden. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA jeweils ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Auswahl von topischen Glukokortikoiden der Klassen 1 bis 3 und Tacrolimus (topisch) bestimmt. Für die Bewertung des Zusatznutzens liegen Ergebnisse der Studie CHRONOS (Altersstratum ≥ 18 bis < 40 -Jährige) vor, die durch die Ergebnisse aus dem Dupilumab-Arm der Studie PRESCHOOL (Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren) gestützt werden.

Patientengruppe a):

Für die Nutzenbewertung von Dupilumab zur Behandlung der schweren atopischen Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 5 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen und deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen hinreichend ähnelt, 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 Kinder deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen hinreichend ähnelt, ist möglich, da in der Studie CHRONOS keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter beobachtet wurde und sich in der Studie PRESCHOOL zu Woche 16 konsistente und große Effekte über die verschiedenen Endpunkte hinweg zeigen.

Unter der Endpunktkategorie Morbidität legten sich 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 dar. Bei der Lebensqualität zeigt sich beim Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab. Dem gegenüber steht ein nachteiliger Effekt hinsichtlich der 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 PRESCHOOL gestützt.

Zusammenfassend ergibt sich für Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen und deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen hinreichend ähnelt, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Patientengruppe b):

Für Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen und deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen nicht hinreichend ähnelt, ist eine Übertragung der Ergebnisse der Studie CHRONOS nicht möglich. Das Krankheitsbild der atopischen Dermatitis ist insgesamt heterogen und das klinische Erscheinungsbild der frühkindlichen atopischen Dermatitis unterscheidet sich von dem von Erwachsenen insbesondere hinsichtlich des Auftretens chronischer Läsionen, die charakteristisch für das Krankheitsbild Erwachsener sind. Das Ekzem im Säuglings- und Kleinkindalter unterscheidet sich auch insbesondere hinsichtlich einer höheren Remissionsrate gegenüber der atopischen Dermatitis bei älteren Kindern und Erwachsenen. In der Studie PRESCHOOL waren nur ca. 7 % der Kinder zu Studienbeginn jünger als 2 Jahre. Zudem betrug die Krankheitsdauer bei 65 % der eingeschlossenen Kinder mindestens 3 Jahre. Es ist daher davon auszugehen, dass bei der Mehrheit der Studienpopulation die atopische Dermatitis bereits chronifiziert war bzw. chronische Läsionen vorlagen. Allerdings gab es auch

Kinder mit erst seit kurzem bestehender atopischer Dermatitis, bei denen damit noch keine Chronifizierung der Erkrankung eingetreten war. Wie hoch dieser Anteil ist, ist unklar. In die Studie CHRONOS wurden dagegen ausschließlich Erwachsene mit chronischer atopischer Dermatitis eingeschlossen. Es ist unklar, wie sich Unterschiede bezüglich der Chronifizierung und Lokalisation der Läsionen in den beiden Patientenpopulationen auswirken. Aus diesem Grund ist in der vorliegenden Datenkonstellation eine Übertragung ausschließlich auf diejenigen Kinder möglich, deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen hinreichend ähnelt. Für Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahre mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen und deren Krankheitsbild dem von Erwachsenen nicht hinreichend ähnelt, ist ein Zusatznutzen von Dupilumab somit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und 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 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist insbesondere aufgrund der vorgenommenen Operationalisierung des Schweregrads mit Unsicherheiten behaftet, liegt jedoch 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: 7. September 2023):

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 1. September 2023).

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

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

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

Beispielhaft wird jeweils ein Wirkstoff der topischen Glukokortikoide der Klasse I (Prednisolon), Klasse II (Hydrocortisonbutyrat) und der Klasse III (Methylprednisolon) dargestellt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab	kontinuierlich 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
topische Glukokortikoide der Klassen 1 bis 3 oder Tacrolimus (topisch)				
Prednisolon	1 x täglich für 2 Wochen		patientenindividuell unterschiedlich	
Hydrocortisonbutyrat	1-2 x täglich für 1-2 Wochen		patientenindividuell unterschiedlich	
Methylprednisolon	1 x täglich für 2 Wochen		patientenindividuell unterschiedlich	
Tacrolimus	1 x täglich – 2 x wöchentlich		patientenindividuell unterschiedlich	

Verbrauch:

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“⁴ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht von 7,6 kg für Kinder unter einem Jahr und von 20,8 kg für 5-jährige Kinder).

⁴ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstag e	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchs- chnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dupilumab	< 15 kg: 200 mg	200 mg	1 x 200 mg	13,0	13 x 200 mg
	> 15 kg: 300 mg	300 mg	1 x 300 mg	13,0	13 x 300 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
topische Glukokortikoide der Klassen 1 bis 3 oder Tacrolimus (topisch)					
Prednisolon	patientenindividuell unterschiedlich				
Hydrocortisonbutyrat	patientenindividuell unterschiedlich				
Methylprednisolon	patientenindividuell unterschiedlich				
Tacrolimus	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apothe- kenabgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dupilumab 200 mg	6 ILO	3 990,65 €	2,00 €	385,05 €	3 603,60 €
Dupilumab 300 mg	6 ILO	3 990,65 €	2,00 €	385,05 €	3 603,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Prednisolon ⁵	100 CRE	20,49 €	2,00 €	0,73 €	17,76 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Hydrocortisonbutyrat 0,1 % (topisch) ⁵	100 CRE	27,01 €	2,00 €	1,24 €	23,77 €
Methylprednisolon 0,1 % (topisch) ⁵	100 EMU	27,01 €	2,00 €	1,24 €	23,77 €
Tacrolimus 0,03 % (topisch)	60 SAL	94,41 €	2,00 €	7,89 €	84,52 €
Abkürzungen: CRE = Creme; EMU= Emulsion; ILO = Injektionslösung; SAL = Salbe					

Stand Lauer-Tabax: 1. September 2023

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.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach

⁵Festbetrag

§ 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 30. März 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 29. März 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dupilumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. März 2023 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. Juni 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Juli 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 8. August 2023 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. September 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. September 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	30. März 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. August 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. August 2023 5. September 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. September 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. September 2023	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 21. September 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken