

Dupilumab (Neues Anwendungsgebiet: Atopische Dermatitis, 6–11 Jahre)

Beschluss vom: 1. Juli 2021
In Kraft getreten am: 1. Juli 2021
BAnz AT 22.07.2021 B2

gültig bis: unbefristet

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

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

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

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

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

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

Morbidität

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

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

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

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

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

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

^c logistisches Regressionsmodell, adjustiert nach Randomisierungsstrata

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

^e ANCOVA-Modell mit Baselinewerten, Behandlungsarm und Randomisierungsstrata als Kovariaten

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

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

^h ergänzend dargestellte Gesamtpopulation, die dargestellten Daten stammen aus dem Medical Review der FDA

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

^j Berechnung des IQWiG: 95 %-KI asymptotisch, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)

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

Ergänzend dargestellte Studienergebnisse der Studie AD-1526:

Morbidität

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

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

ⁿ im Rahmen der Studie festgelegte Operationalisierung zu Konjunktivitis mit 5 PTs (Conjunctivitis narrow SMQ: Conjunctivitis, Conjunctivitis allergic, Conjunctivitis bacterial, Conjunctivitis viral, Atopic Keratoconjunctivitis).

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

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

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

ca. 9 700 – 14 100 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Dupixent (Wirkstoff: Dupilumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Mai 2021):

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dupilumab	8.863,47 € - 17.795,11 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Hydrocortisonbutyrat ²	Patientenindividuell unterschiedlich
Methylprednisolon ³	Patientenindividuell unterschiedlich
Tacrolimus	Patientenindividuell unterschiedlich

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

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