

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dupilumab (Dupixent[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 01.12.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Ergebnisse	14
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Zusammenfassende Übersicht über den Zusatznutzen von Dupilumab	21
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	28
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	29
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete) - Patienten mit besonders hohem therapeutischen Bedarf	29
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Stufentherapie der atopischen Dermatitis	24

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	Atopische Dermatitis
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DDD	Defined Daily Dose
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EASI	Eczema Area and Severity Index
EASI 75	Verbesserung des EASI um 75% gegenüber dem Baseline-Wert
EASI 90	Verbesserung des EASI um 90% gegenüber dem Baseline-Wert
EQ-5D	European Quality of Life Group Five Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IL	Interleukin
IL-4R α	IL-4-Rezeptor α
KI	Konfidenzintervall
MWD	Mittelwertdifferenz
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
N	Anzahl der Patienten
NRS	Numerical Rating Scale
OCS	Orale (systemische) Glukokortikosteroide
POEM	Patient-Oriented Eczema Measure
PT	Preferred Term
PUVA	Psoralen-UVA-Behandlung
RR	Relatives Risiko
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis
SCORAD 50	Verbesserung des SCORAD um 50% gegenüber dem Baseline-Wert
SCORAD 75	Verbesserung des SCORAD um 75% gegenüber dem Baseline-Wert
SCORAD 90	Verbesserung des SCORAD um 90% gegenüber dem Baseline-Wert
SOC	System Organ Class
TCI	Topische Calcineurininhibitoren
TCS	Topische Glukokortikosteroide

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
UE	Unerwünschtes Ereignis
UV	Ultraviolett
VAS	Visuelle Analogskala
vs.	Versus
W	Wochen
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Anschrift:	Potsdamer Straße 8 10785 Berlin

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Frau Dr. Stephanie Rosenfeld
Position:	Head Evidence Based Medicine / HEOR
Adresse:	Potsdamer Straße 8 10785 Berlin
Telefon:	+49 (0)30 25752289
Fax:	+49 (0)30 25752673
E-Mail:	Stephanie.Rosenfeld@sanofi.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	sanofi aventis groupe
Anschrift:	54, rue La Boétie 75008 Paris Frankreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Dupilumab
Handelsname:	Dupixent [®]
ATC-Code:	D11AH05 ^a
<small>a: Aufnahme in den ATC/DDD Index in 2018 (https://www.whooc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_atc/) ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; DDD: Defined Daily Dose</small>	

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Die Überexpression von Interleukin (IL)-4 und IL-13 nimmt eine zentrale Stellung im Pathomechanismus der atopischen Dermatitis (AD) ein. Dupilumab ist ein vollständig humaner Antikörper, der IL-4 und IL-13 hemmt und somit unmittelbar in diesen zentralen Regelkreis eingreift.

IL-4 bindet an die IL-4-Rezeptoren I und II, während IL-13 an den IL-4-Rezeptor des Typs II bindet. Die beiden Rezeptoren setzen sich aus der Untereinheit IL-4-Rezeptor α (IL-4R α) und jeweils einer rezeptorspezifischen Untereinheit zusammen. Da Dupilumab gegen IL-4R α gerichtet ist, werden beide Rezeptortypen erkannt und damit IL-4- sowie IL-13-abhängige Signaltransduktionsvorgänge inhibiert.

In der Folge wird die Expression einiger direkt an der Pathogenese der AD beteiligter Genprodukte, insbesondere die der proinflammatorischen Chemokine, stark reduziert. Auch der Plasma-Immunglobulin E-Spiegel wird gesenkt. Des Weiteren steigt die Expression struktureller Proteine und von Proteinen des Lipid-Metabolismus, die in lässionaler Haut typischerweise unterrepräsentiert sind.

Der Wirkmechanismus von Dupilumab ist neu und unterscheidet sich durch die gezielte Intervention im Immunsystem grundlegend von der unspezifischen antiinflammatorischen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

und/oder immunsuppressiven Wirkung der bisher für die Behandlung der AD zugelassenen Arzneimittel, wie topische (TCS) und systemische Glukokortikosteroide (OCS) oder topische (Tacrolimus, Pimecrolimus) und systemische (Ciclosporin) Calcineurininhibitoren.

Über diese in der Stufentherapie der deutschen S2-Leitlinie genannten Arzneimittel hinaus gibt es eine Reihe weiterer, für die unterstützende Behandlung der AD zugelassener Medikamente, deren vielfältige Wirkmechanismen sich ebenfalls von dem immunspezifischen Mechanismus von Dupilumab grundlegend unterscheiden.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	26.09.2017	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	--

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit von der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie. Dabei sind folgende Therapien zu berücksichtigen: <ul style="list-style-type: none"> • Topische Glukokortikosteroide (TCS) der Klassen 2 bis 4 • Tacrolimus (topisch) • Therapie mit ultraviolettem (UV) Licht (UVA^b/Schmalband-UVB) • Systemische Glukokortikosteroide • Ciclosporin.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: UVA1 ist hiervon nicht umfasst, da ausgeschlossen		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 09. Dezember 2016 fand unter der Vorgangsnummer 2016-B-147 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt. Dabei wurde ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für das vorliegende Anwendungsgebiet benannt. Die Festlegung des G-BA wird im Dossier umgesetzt.

Die deutsche Leitlinie empfiehlt für die Therapie der AD explizit die Anwendung eines Stufenschemas, wobei die entsprechenden Therapieoptionen nach Schweregrad, Lokalisation und eventuellen Begleiterkrankungen oder medikamentösen Wechselwirkungen individuell eskaliert werden.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Für die Nutzenbewertung werden die randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien CHRONOS und CAFE herangezogen. Die Umsetzung der ZVT ist in beiden Studien gegeben, da für jeden einzelnen Patienten eine individuell am besten geeignete Therapieanpassung gewährleistet war:

Die Patienten konnten ihre Hintergrundtherapie mit TCS der Klassen I und II individuell an ihre jeweilige Symptomatik anpassen. Problemregionen konnten in der Studie CHRONOS mit topischen Calcineurininhibitoren behandelt werden. Wenn die Hintergrundtherapie die Symptome nicht ausreichend kontrollierte, konnten die Patienten mit Rescue-Therapien, die alle der vom G-BA als ZVT genannten Optionen einschließen, behandelt werden. Der Prüfarzt hatte dabei die Möglichkeit, die für den einzelnen Patienten optimierte Therapie auszuwählen. Hierbei wurden individuelle Kriterien wie Therapieansprechen, Verträglichkeit oder Vorbehandlungen berücksichtigt. Patienten, die Rescue-Therapien erhielten, wurden weiter beobachtet, auch wenn sie die Studienmedikation zeitweilig unterbrechen mussten. Für die Nutzenbewertung wurden die beobachteten Studienergebnisse aller Patienten unabhängig von einer Inanspruchnahme einer Rescue-Therapie zum Zeitpunkt der Beobachtung herangezogen (präspezifizierte Sensitivitätsanalyse). Dies spiegelt am besten den Versorgungsalltag wider und erfüllt die vom G-BA geforderten Voraussetzungen zur Umsetzung der ZVT.

Tabelle 1-8 zeigt die Ergebnisse für die Gesamtpopulation gemäß Zulassung anhand der Studie CHRONOS. Für die Teilpopulation der Patienten, die aufgrund mangelnder Wirksamkeit, Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen kein Ciclosporin erhalten können und die daher einen besonders hohen, bisher ungedeckten therapeutischen Bedarf haben (Teilpopulation mit „high unmet medical need“), werden die Ergebnisse der CAFE-Studie und einer dieser Teilpopulation entsprechenden Subpopulation der CHRONOS-Studie („CAFE-like“) dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Ergebnisse

Endpunkt	Dupilumab vs. Kontrollgruppe n/N (%) vs. n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]
Morbidität	
EASI 75^a	
Gesamtpopulation	
CHRONOS 16 W	78/99 (78,8) vs. 102/292 (34,9) RR: 2,26 [1,87; 2,72]
CHRONOS 52 W	63/83 (75,9) vs. 108/223 (48,4) RR: 1,57 [1,31; 1,88]
Teilpopulation	
CAFE 16 W	69/107 (64,5) vs. 35/108 (32,4) RR: 1,99 [1,46; 2,70]
CHRONOS-CAFE-like 16 W	18/21 (85,7) vs. 16/59 (27,1) RR: 3,16 [2,01; 4,97]
CHRONOS-CAFE-like 52 W	13/19 (68,4) vs. 22/53 (41,5) RR: 1,65 [1,06; 2,56]
EASI 90^a	
Gesamtpopulation	
CHRONOS 16 W	44/99 (44,4) vs. 45/292 (15,4) RR: 2,88 [2,04; 4,08]
CHRONOS 52 W	49/83 (59,0) vs. 66/223 (29,6) RR: 1,99 [1,52; 2,61]
Teilpopulation	
CAFE 16 W	49/107 (45,8) vs. 15/108 (13,9) RR: 3,30 [1,97; 5,51]
CHRONOS-CAFE-like 16 W	11/21 (52,4) vs. 5/59 (8,5) RR: 6,18 [2,43; 15,70]
CHRONOS-CAFE-like 52 W	10/19 (52,6) vs. 14/53 (26,4) RR: 1,99 [1,07; 3,70]
Abnahme der Peak Pruritus NRS ≥ 4	
Gesamtpopulation	
CHRONOS 16 W	64/96 (66,7) vs. 88/278 (31,7) RR: 2,11 [1,68; 2,63]
CHRONOS 52 W	47/65 (72,3) vs. 62/163 (38,0) RR: 1,90 [1,48; 2,43]
Teilpopulation	
CAFE 16 W	46/93 (49,5) vs. 17/91 (18,7) RR: 2,65 [1,65; 4,26]
CHRONOS-CAFE-like 16 W	13/21 (61,9) vs. 15/57 (26,3) RR: 2,35 [1,36; 4,07]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Dupilumab vs. Kontrollgruppe n/N (%) vs. n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]
SCORAD 50^a	
Gesamtpopulation	
CHRONOS 16 W	80/99 (80,8) vs. 108/290 (37,2) RR: 2,17 [1,82; 2,59]
CHRONOS 52 W	69/83 (83,1) vs. 106/221 (48,0) RR: 1,73 [1,47; 2,05]
Teilpopulation	
CAFE 16 W	72/107 (67,3) vs. 31/108 (28,7) RR: 2,34 [1,69; 3,25]
CHRONOS-CAFE-like 16 W	19/21 (90,5) vs. 17/57 (29,8) RR: 3,03 [1,99; 4,62]
CHRONOS-CAFE-like 52 W	17/19 (89,5) vs. 21/51 (41,2) RR: 2,17 [1,51; 3,12]
SCORAD 75^a	
Gesamtpopulation	
CHRONOS 16 W	29/99 (29,3) vs. 35/290 (12,1) RR: 2,43 [1,57; 3,75]
CHRONOS 52 W	35/83 (42,2) vs. 42/221 (19,0) RR: 2,22 [1,53; 3,22]
Teilpopulation	
CAFE 16 W	29/107 (27,1) vs. 10/108 (9,3) RR: 2,93 [1,50; 5,70]
SCORAD 90^a	
Gesamtpopulation	
CHRONOS 16 W	11/99 (11,1) vs. 4/290 (1,4) RR: 8,06 [2,62; 24,72]
Abnahme des POEM ≥ 4	
Gesamtpopulation	
CHRONOS 16 W	89/99 (89,9) vs. 176/291 (60,5) RR: 1,49 [1,33; 1,67]
CHRONOS 52 W	78/83 (94,0) vs. 141/221 (63,8) RR: 1,47 [1,32; 1,65]
Teilpopulation	
CAFE 16 W	92/107 (86,0) vs. 54/107 (50,5) RR: 1,70 [1,39; 2,09]
CHRONOS-CAFE-like 16 W	20/21 (95,2) vs. 32/59 (54,2) RR: 1,76 [1,36; 2,26]
CHRONOS-CAFE-like 52 W	18/19 (94,7) vs. 31/52 (59,6) RR: 1,59 [1,24; 2,04]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Dupilumab vs. Kontrollgruppe n/N (%) vs. n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]
Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$	
Gesamtpopulation	
CHRONOS 16 W	78/98 (79,6) vs. 182/291 (62,5) RR: 1,27 [1,11; 1,46]
CHRONOS 52 W	72/82 (87,8) vs. 150/221 (67,9) RR: 1,29 [1,15; 1,46]
Teilpopulation	
CAFE 16 W	90/107 (84,1) vs. 62/108 (57,4) RR: 1,47 [1,22; 1,76]
Anzahl symptomatischer Schübe	
Gesamtpopulation	
CHRONOS 52 W	N=106 vs. N=315 Rate Ratio: 0,22 [0,128; 0,391]
Teilpopulation	
CHRONOS-CAFE-like 52 W	N=23 vs. N=61 Rate Ratio: 0,24 [0,075; 0,747]
Zeit bis zum ersten symptomatischen Schub	
Gesamtpopulation	
CHRONOS 16 W	6/106 (5,7) vs. 77/315 (24,4) HR: 0,205 [0,089; 0,472]
CHRONOS 52 W	14/106 (13,2) vs. 130/315 (41,3) HR: 0,256 [0,148; 0,445]
Teilpopulation	
CHRONOS-CAFE-like 52 W	4/23 (17,4) vs. 27/61 (44,3) HR: 0,346 [0,120; 0,996]
VAS des SCORAD für Schlafstörungen	
Gesamtpopulation	
CHRONOS 16 W	N=99 vs. N=290 MWD: -1,3 [-1,8; -0,9] Hedges' g: -0,647 [-0,876; -0,418]
CHRONOS 52 W	N=83 vs. N=221 MWD: -1,2 [-1,6; -0,7] Hedges' g: -0,610 [-0,864; -0,356]
Teilpopulation	
CAFE 16 W	N=107 vs. N=108 MWD: -2,0 [-2,6; -1,3] Hedges' g: -0,820 [-1,088; -0,552]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Dupilumab vs. Kontrollgruppe n/N (%) vs. n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]
Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen / Anteil der Patienten, die Kategorie 0 oder 1 mit Abnahme ≥ 2 Kategorien erreichen	
Gesamtpopulation	
CHRONOS 16 W	56/99 (56,6) vs. 96/291 (33,0) RR: 1,71 [1,35; 2,18]
CHRONOS 52 W	57/83 (68,7) vs. 73/221 (33,0) RR: 2,08 [1,64; 2,64]
Teilpopulation	
CAFE 16 W	46/107 (43,0) vs. 22/107 (20,6) RR: 2,09 [1,36; 3,22]
CHRONOS-CAFE-like 16 W	15/21 (71,4) vs. 18/59 (30,5) RR: 2,34 [1,46; 3,75]
CHRONOS-CAFE-like 52 W	16/19 (84,2) vs. 19/52 (36,5) RR: 2,30 [1,53; 3,46]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Patienten mit DLQI 0 oder 1	
Gesamtpopulation	
CHRONOS 16 W	42/99 (42,4) vs. 37/291 (12,7) RR: 3,34 [2,29; 4,87]
CHRONOS 52 W	35/83 (42,2) vs. 38/222 (17,1) RR: 2,46 [1,68; 3,62]
Teilpopulation	
CAFE 16 W	32/107 (29,9) vs. 14/108 (13,0) RR: 2,31 [1,31; 4,07]
Sicherheit	
UE vom Schweregrad mild	
Gesamtpopulation	
CHRONOS 16 W	45/110 (40,9) vs. 93/315 (29,5) RR: 1,39 [1,05; 1,84]
Teilpopulation	
CAFE 16 W	42/107 (39,3) vs. 28/108 (25,9) RR: 1,51 [1,02; 2,25]
UE von speziellem Interesse	
Anzahl Superinfektionen	
Gesamtpopulation	
CHRONOS 52 W	N=110 vs. N=315 Rate Ratio: 0,52 [0,273; 0,990]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Dupilumab vs. Kontrollgruppe n/N (%) vs. n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]
Teilpopulation CAFE 16 W	N=107 vs. N=108 Rate Ratio: 0,20 [0,044; 0,943]
UE mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT	
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gesamtpopulation	
CHRONOS 16 W	20/110 (18,2) vs. 110/315 (34,9) RR: 0,52 [0,34; 0,80]
CHRONOS 52 W	50/110 (45,5) vs. 180/315 (57,1) RR: 0,80 [0,63; 0,997]
PT atopische Dermatitis	
Gesamtpopulation	
CHRONOS 16 W	12/110 (10,9) vs. 84/315 (26,7) RR: 0,41 [0,23; 0,72]
CHRONOS 52 W	40/110 (36,4) vs. 161/315 (51,1) RR: 0,71 [0,54; 0,93]
SOC Augenerkrankungen	
Gesamtpopulation	
CHRONOS 16 W	23/110 (20,9) vs. 19/315 (6,0) RR: 3,47 [1,97; 6,11]
CHRONOS 52 W	34/110 (30,9) vs. 46/315 (14,6) RR: 2,12 [1,44; 3,12]
PT allergische Konjunktivitis	
Gesamtpopulation	
CHRONOS 52 W	13/110 (11,8) vs. 19/315 (6,0) RR: 1,96 [1,001; 3,83]
SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden	
Gesamtpopulation	
CHRONOS 16 W	20/110 (18,2) vs. 32/315 (10,2) RR: 1,79 [1,07; 2,99]
CHRONOS 52 W	29/110 (26,4) vs. 51/315 (16,2) RR: 1,63 [1,09; 2,43]
PT Reaktionen an der Injektionsstelle	
Gesamtpopulation	
CHRONOS 52 W	16/110 (14,5) vs. 24/315 (7,6) RR: 1,91 [1,05; 3,46]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Dupilumab vs. Kontrollgruppe n/N (%) vs. n/N (%) Effektschätzer [95%-KI]
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
PT Konjunktivitis	
Teilpopulation	
CAFE 16 W	12/107 (11,2) vs. 3/108 (2,8) RR: 4,04 [1,17; 13,90]
a: Verbesserung um 50/75/90% gegenüber dem Baseline-Wert DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala; vs: versus; W: Wochen	

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die AD ist eine chronische, systemisch immunvermittelte entzündliche Hauterkrankung, bei der sich Exazerbationen und Phasen der Verbesserung der Symptomatik abwechseln. Die Symptome, insbesondere der oft als unerträglich empfundene Juckreiz und die damit einhergehenden Schlafstörungen, haben erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten. Besonders sichtbare Läsionen (Gesicht, Hals, Hände) haben negativen Einfluss auf das Selbstbewusstsein der Patienten. Hinzu kommt die Ungewissheit über das zeitliche Auftreten der Exazerbationen. Dies kann zu erheblichen Störungen im beruflichen und sozialen Umfeld führen, die Patienten ziehen sich aus der Öffentlichkeit zurück. Darüber hinaus wurde ein Zusammenhang zwischen AD und psychischen Erkrankungen sowie Depressionen gezeigt.

Bei der Wahl der Therapie steht derzeit die Linderung der Symptomatik während der Exazerbationen im Mittelpunkt, da die verfügbaren Therapieoptionen Beschränkungen hinsichtlich der Anwendungsdauer unterworfen sind. Es existiert derzeit keine Therapie, die gezielt in den zugrunde liegenden chronischen Entzündungsprozess eingreift. Insbesondere für Patienten, die eine systemische Therapie benötigen, besteht ein ganz erheblicher, bisher ungedeckter therapeutischer Bedarf, da die bisherigen systemischen Therapieoptionen aufgrund gravierender Nebenwirkungen für eine Langzeitanwendung ungeeignet und in vielen Fällen nicht ausreichend wirksam sind oder aufgrund von Komorbiditäten wie Hypertonie oder Niereninsuffizienz nicht eingesetzt werden können.

Der vollständig humane Antikörper Dupilumab ist seit mehreren Dekaden die erste Innovation im Therapiegebiet atopische Dermatitis, die den therapeutischen Bedarf dieser schwer zu behandelnden Population adressiert.

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt primär anhand der Ergebnisse der CHRONOS-Studie zu Woche 52, da bei der auf Dauer angelegten Behandlung mit Dupilumab vor allem langfristige Therapieeffekte im Vordergrund stehen. Liegen für CHRONOS und CAFE studienübergreifend konsistente Resultate vor, werden Ergebnisse der Wahrscheinlichkeit „Beleg“ abgeleitet.

Insgesamt zeigt sich (bis auf den Endpunkt SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) 90 zu Woche 52) für alle Wirksamkeitsendpunkte sowohl der Kategorie Morbidität als auch Lebensqualität eine deutliche Überlegenheit von Dupilumab gegenüber der ZVT (s. Tabelle 1-10).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Zusammenfassende Übersicht über den Zusatznutzen von Dupilumab

Endpunkt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität	
EASI 75	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
EASI 90	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Juckreiz (Anteil der Patienten mit einer Abnahme der Peak Pruritus NRS ≥ 4)	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
SCORAD 50	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
SCORAD 75	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
POEM (Anteil der Patienten mit einer Abnahme des POEM ≥ 4)	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
EQ-5D VAS (Anteil der Patienten mit einer Zunahme der EQ-5D VAS $\geq 3,82$)	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Anzahl symptomatischer Schübe	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten symptomatischen Schub	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
VAS des SCORAD für Schlafstörungen	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Einzelkomponente des POEM für Schlafstörungen	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
DLQI (Anteil der Patienten mit DLQI 0 oder 1)	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Sicherheit	
SOC Augenerkrankungen	Hinweis auf einen geringeren Nutzen (Ausmaß beträchtlich)
Alle anderen Sicherheitsendpunkte	Kein größerer oder geringerer Nutzen
DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SOC: System Organ Class; VAS: Visuelle Analogskala	

Für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und die unerwünschten Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führen, zeigen sich keine fazitrelevanten Schadensaspekte, ebenso für die unerwünschten Ereignisse nach Schweregrad und für die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse. Ein Nachteil für Dupilumab zeigt sich lediglich bei der System Organ Class Augenerkrankungen, die aber mit den üblichen Therapien (Applikation von wirkstofffreien oder – falls erforderlich – antiallergischen, antientzündlichen oder antibiotischen Augentropfen) gut behandelbar sind.

Dem gegenüber zeigt sich eine deutliche Überlegenheit von Dupilumab. Es liegt eine nachhaltige und gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor im Sinne einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen (Schwere und Ausmaß der Läsionen, Juckreiz, Schlaflosigkeit) und der weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen, die z. B. bei der Therapie mit OCS oder Ciclosporin einen limitierenden Faktor in der Behandlung darstellen. Auch die Lebensqualität erfährt unter Dupilumab eine erhebliche Verbesserung im Vergleich zur ZVT. Für die überwiegende Zahl der Endpunkte kann ein Zusatznutzen vom Ausmaß erheblich abgeleitet werden, in den meisten Fällen mit der Wahrscheinlichkeit „Beleg“.

In der Gesamtabwägung ergibt sich somit für Dupilumab ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der ZVT.

Dupilumab ist somit eine überaus wichtige neue Therapieoption für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer AD bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. Dupilumab ermöglicht erstmals eine zielgerichtete längerfristige systemische Therapie und zeichnet sich durch überlegene Wirksamkeit und ein gutes Sicherheitsprofil aus. Patienten, die eine systemische Therapie benötigen, die derzeit mit OCS oder Ciclosporin aufgrund des erheblichen Nebenwirkungsspektrums lediglich kurzfristig behandelt werden können oder für diese Therapeutika aufgrund von Kontraindikationen oder unzureichendem Ansprechen nicht in Frage kommen, profitieren in besonderem Maße von der Behandlung mit Dupilumab.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die AD ist eine chronische, systemisch immunvermittelte Hauterkrankung, der eine dauerhafte Entzündung zugrunde liegt. Dabei ist einerseits die Barrierefunktion der Haut stark beeinträchtigt, andererseits besteht eine Fehlregulation des Immunsystems mit verstärkter Bildung der proinflammatorischen Cytokine IL-4 und IL-13. Infolge dessen kommt es zu einer unphysiologischen mikrobiellen Besiedelung der Haut, insbesondere durch *Staphylococcus aureus*.

Die AD ist charakterisiert durch gerötete, nässende und stark juckende Läsionen, die sich in Phasen der Exazerbation verschlechtern und im weiteren Verlauf chronifizieren können. Chronische Läsionen zeichnen sich durch trockene, schuppige und sichtbar verdickte (lichenifizierte) Haut aus. Der von vielen Patienten als unerträglich beschriebene Juckreiz ist ein Leitsymptom der AD und kann zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität führen. Bedingt durch den quälenden Juckreiz treten oft auch schwere Schlafstörungen auf. Die Erkrankung beeinflusst zudem das Verhalten und das emotionale Befinden der Patienten. Darüber hinaus sind viele Patienten mit weiteren Komorbiditäten belastet, insbesondere anderen Erkrankungen des atopischen Formenkreises, aber auch psychischen Erkrankungen.

Zielpopulation von Dupilumab sind erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die aktuelle deutsche Leitlinie empfiehlt ein Therapieschema, das die Behandlung anhand der Schwere der Symptome in vier Stufen einteilt:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

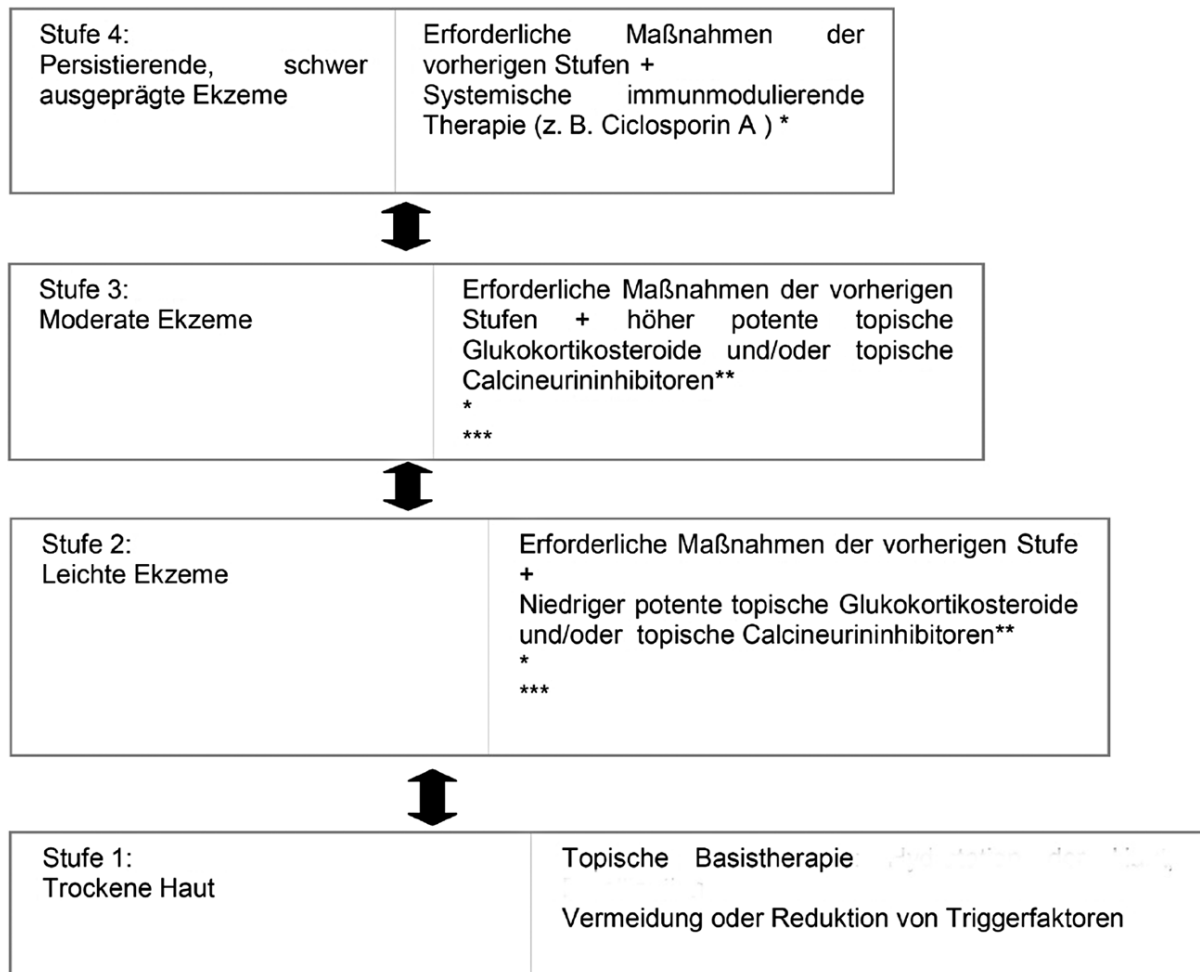


Abbildung 1: Stufentherapie der atopischen Dermatitis

*Eine UV-Therapie ist häufig ab Stufe 2 (nicht im Kindesalter) indiziert. Keine Kombination mit Ciclosporin und TCI.

**First-Line-Therapie in der Regel TCS, bei Unverträglichkeit/Nichtwirksamkeit und an besonderen Lokalisationen TCI.

***Zusätzlich können antipruriginöse und antiseptische Wirkstoffe erwogen werden.

TCI: Topische Calcineurininhibitoren, TCS: Topische Glukokortikosteroide, UV: Ultraviolett

Die systemische Therapie mit OCS und/oder Ciclosporin stellt in der Stufentherapie der AD die höchste und letzte Eskalationsstufe (Stufe 4) dar. OCS sollen nur in Ausnahmefällen eingesetzt werden und eine Einnahme soll möglichst nur wenige Tage bis maximal zwei oder drei Wochen erfolgen. Bei Ciclosporin soll nach 2-4 Monaten eine Therapieunterbrechung erfolgen, bei schwerer AD kann es maximal 1 Jahr eingesetzt werden. Für Patienten, die darauf nicht ausreichend ansprechen, diese Therapien aufgrund von Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen nicht anwenden können oder aufgrund der Begrenzungen der Anwendungsdauer vorzeitig absetzen müssen, stehen damit derzeit keinerlei weitere zugelassene Therapieoptionen mehr zur Verfügung.

Für solche Patienten besteht somit ein ganz erheblicher, bisher ungedeckter therapeutischer Bedarf, der durch Dupilumab gedeckt wird.

In den klinischen Studien CHRONOS und CAFE zeigte sich eine deutlich überlegene Wirksamkeit der Intervention mit Dupilumab gegenüber der Kontrollgruppe bei schnellem

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wirkeintritt (Wirkmaximum nach 12 Wochen) und gutem Sicherheitsprofil. Somit steht mit Dupilumab nun ein höchst effektiver Wirkstoff zur Verfügung, der erstmals eine zielgerichtete Behandlung der AD und damit ein langfristiges Therapiemanagement ermöglicht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	17.517–17.906 ^c bis 51.622–53.036
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Die Spannen ergeben sich aus der Hochrechnung auf die Erwachsenenbevölkerung auf Basis von Datensätzen für ≥15-Jährige bzw. ≥20-Jährige c: Untere Spanne umfasst erwachsene Patienten mit besonders hohem therapeutischen Bedarf, Herleitung basiert auf GKV-Routinedatenanalyse, Details s. Modul 3, Abschnitt 3.2.4 GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Erheblich	17.517–17.906 ^c bis 51.622–53.036
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Die Spannen ergeben sich aus der Hochrechnung auf die Erwachsenenbevölkerung auf Basis von Datensätzen für ≥ 15-Jährige bzw. ≥ 20-Jährige</p> <p>c: Untere Spanne umfasst erwachsene Patienten mit besonders hohem therapeutischen Bedarf, Herleitung basiert auf GKV-Routinedatenanalyse, Details s. Modul 3, Abschnitt 3.2.4</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	21.390,03 €	374.689.097,12 -383.009.817,49 € ^c bis 1.104.195.956,59 -1.134.441.454,29 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Die Spannen ergeben sich aus der Hochrechnung auf die Erwachsenenbevölkerung auf Basis von Datensätzen für ≥15-Jährige bzw. ≥20-Jährige</p> <p>c: Untere Spanne umfasst erwachsene Patienten mit besonders hohem therapeutischen Bedarf, Herleitung basiert auf GKV-Routinedatenanalyse, Details s. Modul 3, Abschnitt 3.2.4</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
374.689.097,12
-383.009.817,49 €
Bis
1.104.195.956,59
-1.134.441.454,29 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^b
Kodierung^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Gesamtpopulation gemäß Zulassung	21.390,03 €	1.104.195.956,59 -1.134.441.454,29 €
		Patienten mit besonders hohem therapeutischen Bedarf ^c	21.390,03 €	374.689.097,12 -383.009.817,49 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Die Spannen ergeben sich aus der Hochrechnung auf die Erwachsenenbevölkerung auf Basis von Datensätzen für ≥15-Jährige bzw. ≥20-Jährige</p> <p>c: Untere Spanne umfasst erwachsene Patienten mit besonders hohem therapeutischen Bedarf, Herleitung basiert auf GKV-Routinedatenanalyse, Details s. Modul 3, Abschnitt 3.2.4</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
1.104.195.956,59
-1.134.441.454,29 €

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete) - Patienten mit besonders hohem therapeutischen Bedarf

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
374.689.097,12
-383.009.817,49 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-18 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
A	Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	TCS Klasse 2 (Triamcinolon)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	1.779,75 €	31.175.833,45 -31.868.155,15 € ^c bis 91.874.115,12 -94.390.677,80 €
		TCS Klasse 3 (Mometason)		872,58 €	15.284.982,98 -15.624.416,58 € ^c bis 45.044.322,18 -46.278.150,23 €
		TCS Klasse 4 (Clobetasol)		1.297,12 -1.306,84 €	22.721.696,58 -23.400.323,60 € ^c bis 66.960.062,86 € -69.309.704,13 €
		Tacrolimus (topisch)		5.413,68	94.831.432,56 -96.937.354,08 € ^c bis 279.464.988,96 -287.119.932,48 €
		Systemische Glukokortikosteroide (Prednisolon)		195,98 -491,56 €	3.432.911,59 -8.801.944,98 € ^c bis 10.116.673,07 -26.070.588,30 €
		Ciclosporin		2.929,77 -5.729,47 €	51.320.833,64 -102.591.871,91 € ^c bis 151.240.741,81 -303.868.117,88 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
		UV-Therapie		903,24 -1.806,48 € (Schmalband-UVB)	15.822.055,08 -32.346.830,88 € ^c bis 46.627.055,28 -95.808.473,28 €
				1.542,94 -3.038,93 € (PUVA)	27.027.750,05 -54.415.044,77 € ^c bis 79.649.855,17 -161.172.585,41 €
Häufig eingesetzte Off-Label-Therapien					
A	Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Azathioprin	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	217,64 -596,51 €	3.812.312,30 -10.681.018,53 € ^c bis 11.234.753,97 -31.636.239,18 €
		Methotrexat		118,46 -241,82 €	2.075.063,82 -4.330.052,79 € ^c bis 6.115.142,12 -12.825.236,23 €
		Mycophenolat-mofetil		588,03 -3.457,63 €	10.300.457,28 -61.912.358,59 € ^c bis 30.355.095,38 -183.378.970,75 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Die Spannen ergeben sich aus der Hochrechnung auf die Erwachsenenbevölkerung auf Basis von Datensätzen für ≥15-Jährige bzw. ≥20-Jährige</p> <p>c: Untere Spanne umfasst erwachsene Patienten mit besonders hohem therapeutischen Bedarf, Herleitung basiert auf GKV-Routinedatenanalyse, Details s. Modul 3, Abschnitt 3.2.4</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PUVA: Psoralen-UVA-Behandlung; TCS: Topische Glukokortikosteroide; UV: ultraviolett</p>					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Dupixent sind in der Fach- und Gebrauchsinformation dargelegt. Aus Anhang IIb der Entscheidung der Europäischen Kommission ergeben sich keine ergänzenden Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung.

Dosierung und Art der Anwendung

Dupixent liegt als Injektionslösung in einer silikonisierten Fertigspritze mit automatischem Sicherheitssystem zur einmaligen Anwendung vor. Die Behandlung sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung der atopischen Dermatitis erfahrenen Arzt begonnen werden.

Die Dosierung beträgt 600 mg als Anfangsdosis, gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen als subkutane Injektion. Es wird empfohlen, bei jeder Injektion eine andere Injektionsstelle zu wählen. Dupixent darf weder in empfindliche, verletzte oder vernarbte Hautstellen noch in Hautstellen mit blauen Flecken injiziert werden.

Sofern der behandelnde Arzt dies als angemessen erachtet, kann Dupixent durch den Patienten selbst oder durch eine Pflegeperson injiziert werden. Die Patienten und/oder Pflegepersonen sind vor der Anwendung gemäß den in der Packungsbeilage enthaltenen Hinweisen zur Anwendung zu unterweisen, wie Dupixent vorzubereiten und zu verabreichen ist.

Dupixent kann mit oder ohne topische Kortikosteroide angewendet werden. Topische Calcineurininhibitoren können in Problemzonen angewendet werden.

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.

Keine Dosisanpassung wird empfohlen bei älteren Patienten, körperlsgewichtsbezogen oder bei leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung.

Es liegen nur sehr begrenzte Daten zu schwerer Nierenfunktionsstörung und keine Daten zu Leberfunktionsstörung vor.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Die Sicherheit und Wirksamkeit der gleichzeitigen Anwendung von Dupixent und Lebendimpfstoffen ist nicht untersucht worden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Haltbarkeit: 15 Monate

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Lösung sollte klar bis leicht opaleszierend und farblos bis blassgelb sein. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie trüb oder verfärbt ist oder sichtbare Partikel enthält.

Nach der Entnahme der Fertigspritze aus dem Kühlschrank ist Dupixent erst nach 45 Minuten zu injizieren, wenn die Lösung Raumtemperatur angenommen hat.

Die Fertigspritze weder Hitze noch direktem Sonnenlicht aussetzen und nicht schütteln.

Nach Gebrauch ist die Fertigspritze in ein durchstichsicheres Behältnis zu geben und entsprechend den nationalen Bestimmungen zu entsorgen. Das Behältnis nicht recyceln. Das Behältnis für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Risk-Management-Plan

Es sind keine zusätzlichen Risiko-minimierenden Aktivitäten erforderlich, die über die Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation und der Kennzeichnung hinausgehen.