

IQWiG-Berichte – Nr. 601

**Dupilumab
(atopische Dermatitis) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A17-63
Version: 1.0
Stand: 27.02.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Dupilumab (atopische Dermatitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

01.12.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-63

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Enno Schmidt, Klinik für Dermatologie, Universität zu Lübeck, Lübeck

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Lisa Junge
- Elena Bardach
- Ulrich Grouven
- Judith Gibbert
- Tatjana Hermanns
- Christopher Kunigkeit
- Regine Potthast
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Dupilumab, Dermatitis – Atopische, Nutzenbewertung, NCT02260986

Keywords: Dupilumab, Dermatitis – Atopic, Benefit Assessment, NCT02260986

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	11
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	12
2.3.1 Eingeschlossene Studien	12
2.3.2 Studiencharakteristika	14
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	29
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	29
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	31
2.4.3 Ergebnisse	33
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	40
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	41
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	41
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	45
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	47
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	48
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	48
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	49
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien	49
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	51
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	54
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	55
2.7.2.3.2 Studienpool	55

2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	56
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	58
2.7.2.4.3	Ergebnisse	59
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	69
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	69
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	69
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	69
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	69
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	70
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	71
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	71
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	71
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	71
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	71
3	Kosten der Therapie	72
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)	72
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	72
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	72
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	72
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	76
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	76
3.2.1	Behandlungsdauer	77
3.2.2	Verbrauch	78
3.2.3	Kosten.....	79
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	79
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	80

3.2.6	Versorgungsanteile	81
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	81
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	82
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	82
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	82
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	83
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	84
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	86
5	Literatur	88
Anhang A – Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Studie CHRONOS).....		94
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Studie CHRONOS).....		95
Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....		98

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dupilumab	3
Tabelle 3: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dupilumab	11
Tabelle 5: Studienpool – RCT direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS	12
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS	15
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS	16
Tabelle 8: Begleittherapie – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS.....	23
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS	26
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation (Vortherapie) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS.....	28
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS	29
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS.....	31
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS.....	32
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS.....	34
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS	36
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS.....	43
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dupilumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS	45
Tabelle 18: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	46
Tabelle 19: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	82
Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	83
Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient.....	84
Tabelle 22: Ergänzend dargestellte Ergebnisse zu EASI und SCORAD – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS.....	94

Tabelle 23: Häufige UEs (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS	95
Tabelle 24: SUEs (in der SOC in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS.....	97

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem IGA 0 bis 1 sowie einer Reduktion von ≥ 2 Punkten von Studienbeginn zu Woche 52.....	21
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum 1. Schub (2. Datenschnitt 16.12.2016).....	64
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur 1. Rescue-Behandlung (2. Datenschnitt 16.12.2016).....	65

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of covariance (Kovarianzanalyse)
CMQ	Customized MedDRA Query
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EADV	European Academy of Dermatology and Venereology
EASI	Eczema Area and Severity Index
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EQ-5D	European Quality of Life Group Five Dimensions
ETFAD	European Task Force Atopic Dermatitis
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HLT	High Level Term
HOME	Harmonising Outcome Measures for Eczema
IGA	Investigator's Global Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
MedDRA	Standardisiertes Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MI	multiple Imputation
MID	Minimal important Difference
NRS	Numerical Rating Scale
OR	Odds Ratio
PASI	Psoriasis Area Severity Index
POEM	Patient-Oriented Eczema Measure
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RR	relatives Risiko
SCORAD	Scoring Atopic Dermatitis
SMQ	Standardized MedDRA Query
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)

Abkürzung	Bedeutung
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TCI	topische Calcineurininhibitoren
TCS	topische Glukokortikoide (Kortikosteroide)
UE	unerwünschtes Ereignis
UVA	Ultraviolett A-Licht
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dupilumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.12.2017 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website

des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dupilumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.12.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dupilumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt	ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none">▪ topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 4▪ Tacrolimus (topisch)▪ UV-Therapie (UVA^b / NB-UVB)▪ systemische Glukokortikoide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie)▪ Ciclosporin

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Zusätzlich gibt der G-BA weitere Hinweise zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Text).
b: UVA1 ist hiervon nicht umfasst, da ausgeschlossen
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UVB: Schmalband-Ultraviolett B-Licht (311 nm); pU: pharmazeutischer Unternehmer; UVA: Ultraviolett A-Licht

Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weist der G-BA zudem darauf hin, dass bei der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorausgesetzt wird, dass bei einer Unverträglichkeit andere, alternative Wirkstoffe zur Anwendung kommen; dass der Ausschluss von topischen Therapien und / oder systemischen Therapien zur Behandlung der atopischen Dermatitis nicht einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht und dass eine unveränderte Beibehaltung der unzureichenden (Vor-)Therapie ebenfalls nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Der G-BA beschreibt, dass eine Therapieanpassung während der Schübe abzugrenzen ist von einer

Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen und vorausgesetzt wird, diese jedoch nicht als patientenindividuell optimiertes Therapieregime im Rahmen des angestrebten Anwendungsgebietes anzusehen ist. Neben der Behandlung der Schübe sollte ebenso eine Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen im Rahmen der Studie möglich sein.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ausschließlich die Zielpopulation der Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, betrachtet. Eine separate Betrachtung der Patientenpopulation mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie mit Ciclosporin nicht infrage kommt, erfolgt abweichend vom Vorgehen des pU nicht.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestbehandlungsdauer von 6 Monaten herangezogen. Eine solche Mindestbehandlungsdauer wurde auch vom G-BA empfohlen. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der RCTs mit einer Mindestbehandlungsdauer von 12 Wochen berücksichtigt.

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

In die Nutzenbewertung wird die Studie CHRONOS eingeschlossen. Es handelt sich dabei um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, 3-armige Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Dupilumab (in 2 verschiedenen Dosierungen) + topische Glukokortikoide (TCS) mit Placebo + TCS. Die Behandlungsdauer betrug 52 Wochen. Neben der randomisierten Behandlung waren abhängig vom Krankheitsverlauf umfangreiche Anpassungen der Begleitbehandlung vorgesehen. Es wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit seit mindestens 3 Jahren bestehender, mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis eingeschlossen.

Insgesamt wurden 740 Patientinnen und Patienten einer Behandlung mit Dupilumab 300 mg 1-mal pro Woche¹ (N = 319), Dupilumab 300 mg 1-mal alle 2 Wochen (N = 106) oder Placebo 1-mal pro Woche subkutan (N = 315) zugewiesen. Um die Verblindung aufrecht zu erhalten, erfolgte im Studienarm mit 2-wöchentlicher Dupilumab-Gabe in den Wochen ohne Dupilumab-Injektion eine subkutane Gabe von Placebo.

Bei allen Patientinnen und Patienten wurde mit Studienbeginn eine standardisierte Hintergrundtherapie mit mittelstark wirksamen TCS begonnen. An Stellen mit empfindlicher Haut wurden schwach wirksame TCS 1-mal täglich oder topische Calcineurininhibitoren (TCI) verwendet, die patientenindividuell angepasst werden konnten. Bei läsionsfreiem oder beinahe läsionsfreiem Hautbild wurde die Therapie von mittelstark wirksamen TCS auf

¹ Eine Dosierung von 300 mg 1-mal pro Woche ist in Deutschland nicht zugelassen und wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.

schwach wirksame TCS reduziert und danach abgesetzt. Traten erneut Läsionen auf, wurde die Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS reinitiiert. Bestanden Läsionen unter der Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS fort oder verschlechterten sich die Läsionen, wurde die Therapie eskaliert.

Eine Therapieeskalation mit stark oder sehr stark wirksamen TCS, systemischen Glukokortikoiden, systemischen nicht steroidalen Immunsuppressiva sowie einer Fototherapie wurde in der Studie als Rescue-Therapie bezeichnet. Innerhalb der ersten 2 Behandlungswochen führte der Einsatz einer Rescue-Therapie zu einem Abbruch von Dupilumab bzw. Placebo für den gesamten weiteren Studienverlauf. Nach Woche 2 wurde die Behandlung mit Dupilumab bzw. Placebo im Falle einer systemischen Therapieeskalation oder dem Beginn einer Fototherapie unterbrochen. Eine erneute Behandlung mit Dupilumab bzw. Placebo konnte bei systemischen Therapien nach einer Auswaschphase von ≥ 5 Halbwertszeiten erfolgen bzw. 1 Monat nach Beendigung der Fototherapie. Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch wurden ermutigt, weiterhin an allen geplanten Studienvisiten teilzunehmen.

Einschränkungen der Studie CHRONOS

Für die Studie CHRONOS besteht die Einschränkung, dass ein proaktiver Therapieansatz nicht vorgesehen war. Beim proaktiven Therapieansatz werden die betroffenen Hautareale auch nach Abklingen der Hautveränderungen mit topischen Therapien weiterbehandelt. Im Dupilumab-Arm wird die kontinuierliche Gabe von Dupilumab (1-mal alle 2 Wochen) auch bei läsionsfreiem oder fast läsionsfreiem Hautbild zwar als eine dem proaktiven Therapieansatz vergleichbare Therapiestrategie eingeschätzt. Die als Begleittherapie eingesetzten topischen Therapien wurden jedoch bei allen Patientinnen und Patienten der Studie abgesetzt, wenn sie läsionsfrei oder fast läsionsfrei waren, und erst wieder begonnen, wenn erneut Läsionen auftraten. Somit stand den Patientinnen und Patienten in der Vergleichsgruppe der Studie CHRONOS die Option einer proaktiven Therapiestrategie nicht zur Verfügung. Den Studienunterlagen ist zu entnehmen, dass im Studienverlauf etwa 16 % der Patientinnen und Patienten der Vergleichsgruppe läsionsfrei oder fast läsionsfrei waren und die Therapie somit gemäß den Vorgaben der Studie unterbrochen wurde. Inwieweit für einen Teil der Patientinnen und Patienten der proaktive Therapieansatz die patientenindividuell optimale Therapiestrategie dargestellt hätte, geht aus den Studienunterlagen nicht hervor. Diese Einschränkung wird bei der Ableitung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie berücksichtigt.

Zudem wurde zu Studienbeginn nicht patientenindividuell entschieden, welche Therapie für die Patientinnen und Patienten im Einzelfall optimal gewesen wäre. Vielmehr erhielten alle Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms – trotz vorigem unzureichendem Ansprechen auf topische (und / oder systemische Therapien) – zu Studienbeginn zunächst eine einheitlich vorgegebene Therapie mit mittelstarken topischen Therapien. Diese potenziell unzureichende Behandlung kann die Ergebnisse zu Studienbeginn beeinflussen. Deshalb wird die Ableitung

des Zusatznutzens auf Endpunkte gestützt, die zu Studienende erhoben bzw. ausgewertet wurden.

Weiterhin führte der Einsatz einer Therapieoptimierung mit stärker wirksamen topischen oder systemischen Therapien innerhalb der ersten 2 Behandlungswochen zu einem Abbruch der Studienmedikation für den gesamten weiteren Studienverlauf. Aufgrund des relativ geringen Anteils der Patientinnen und Patienten bleibt diese Einschränkung für die vorliegende Nutzenbewertung konsequenzlos.

Studiendauer der Studie CAFE zu kurz für die Bewertung nachhaltiger Effekte

Bei der vom pU zusätzlich zur Studie CHRONOS eingeschlossenen Studie CAFE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, 3-armige Studie zum Vergleich von Dupilumab (in 2 verschiedenen Dosierungen) mit Placebo. Alle Patientinnen und Patienten erhielten zudem eine standardisierte Hintergrundtherapie mit – je nach Hautregion – mittelstark oder schwach wirksamen TCS, die angepasst bzw. eskaliert werden konnte. Eingeschlossen wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis, für die aus verschiedenen Gründen eine Therapie mit Ciclosporin nicht geeignet war. Damit umfasst die Studienpopulation der Studie CAFE einen Teil der Zulassungspopulation von Dupilumab.

Die Studie CAFE ist aufgrund der Behandlungsdauer von 16 Wochen nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen einer langfristigen Dupilumab-Gabe bei der chronisch verlaufenden atopischen Dermatitis zu treffen. Die Studie wird in der vorliegenden Nutzenbewertung zur Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen.

Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie CHRONOS als niedrig eingestuft.

Auf Endpunktebene liegt für die Gesamtmortalität und alle berücksichtigten Nebenwirkungsendpunkte ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Für die Endpunkte Juckreiz (Peak Pruritus Numerical Rating Scale [NRS]), Schlafstörungen (visuelle Analogskala [VAS] des Scoring Atopic Dermatitis [SCORAD]), patientenberichtete Symptomatik (Patient-Oriented Eczema Measure [POEM]), Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimension [EQ-5D]-VAS) sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen über den Dermatology Life Quality Index (DLQI), wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Dieses ergibt sich jeweils aus der Verletzung des ITT-Prinzips durch einen relevanten, zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlichen Anteil fehlender Werte.

Da für die Symptomendpunkte patientenberichtete Symptomatik (POEM) und Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität,

gemessen über den DLQI, jeweils valide Sensitivitätsanalysen vorliegen, wird die Ergebnissicherheit dieser Endpunkte trotz hohem Verzerrungspotenzial nicht herabgestuft.

Ergebnisse

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts herangezogen. Dieser wurde durchgeführt, nachdem alle Patientinnen und Patienten Woche 52 erreicht hatten.

Gesamtmortalität

Nach 52 Wochen trat in der Studie CHRONOS in den beiden relevanten Studienarmen kein Todesfall auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität – Symptomatik: Juckreiz (Peak Pruritus NRS)

Für den Symptomendpunkt Juckreiz (Peak Pruritus NRS) werden Responderanalysen für eine Verbesserung ≥ 4 Punkte zu Woche 52 herangezogen. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

Morbidität – Symptomatik: Schlafstörungen (SCORAD-VAS)

Für den Endpunkt Schlafstörungen, gemessen über die VAS zu Schlafstörungen des SCORAD, zeigt sich für die mittlere Veränderung zu Woche 52 gegenüber Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) liegt dabei vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

Morbidität – Patientenberichtete Symptomatik (POEM)

Für die mittels POEM erhobene patientenberichtete Symptomatik wird die mittlere Veränderung zu Woche 52 gegenüber Studienbeginn betrachtet. Für diesen Endpunkt zeigt sich ein statistisch signifikanter und relevanter Unterschied zugunsten von Dupilumab. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI liegt dabei vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

Morbidität – Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) zeigt sich für die mittlere Veränderung zu Woche 52 gegenüber Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt

jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – DLQI

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem DLQI-Wert von 0 oder 1 zu Woche 52 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

Nebenwirkungen – Schwere unerwünschte Ereignisse (SUEs) sowie Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich nach Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein statistisch signifikanter Unterschied vor, allerdings wird von einem nicht mehr als geringfügigen Effekt ausgegangen. Daher gibt es für diese Endpunkte keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie. Ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Nebenwirkungen – Spezifische UEs

Augenerkrankungen (SOC)

Für den Endpunkt Augenerkrankungen (erfasst über die System Organ Class [SOC] des Standardisierten Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung [MedDRA]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dupilumab. Die Ergebnisse des zusätzlich betrachteten Endpunkts Konjunktivitis (broad Customized MedDRA Query [CMQ]) sind mit denen zur SOC Augenerkrankungen vergleichbar. Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) sowie Infektionen, die länger als 2 Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen

Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Infektionen, die länger als 2 Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen, zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Folglich ergibt sich für die genannten Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)

Für den Endpunkt allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dupilumab. Allerdings ist der

Effekt nicht mehr als geringfügig. Folglich ergibt sich für den genannten Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der zusammenfassenden Betrachtung verbleiben positive Effekte für Dupilumab in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie ein negativer Effekt in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen.

Den positiven Effekten beträchtlichen und erheblichen Ausmaßes steht ein negativer Effekt beträchtlichen Ausmaßes gegenüber. Dieser negative Effekt stellt die positiven Effekte von Dupilumab nicht infrage.

Aufgrund der Einschränkungen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist unklar, inwieweit das beobachtete Ausmaß der Effekte bei den einzelnen Endpunkten bei einer vollständigen Umsetzung einer patientenindividuell optimierten Therapie in der Vergleichsgruppe erreicht worden wäre. Gleichzeitig wird wegen des Anteils der Patienten, die potenziell nicht patientenindividuell optimiert behandelt wurden (etwa 16 %), nicht davon ausgegangen, dass die vorliegenden Effekte vollständig aufgehoben würden. Deshalb wird das Ausmaß des Zusatznutzens zusammenfassend als nicht quantifizierbar eingestuft. Hieraus ergibt sich insgesamt für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 3 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt	ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 4 ▪ Tacrolimus (topisch) ▪ UV-Therapie (UVA^b / NB-UVB) ▪ systemische Glukokortikoide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie) ▪ Ciclosporin 	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weist der G-BA darauf hin, dass bei der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorausgesetzt wird, dass bei einer Unverträglichkeit andere, alternative Wirkstoffe zur Anwendung kommen; dass der Ausschluss von topischen Therapien und / oder systemischen Therapien zur Behandlung der atopischen Dermatitis nicht einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht und dass eine unveränderte Beibehaltung der unzureichenden (Vor-)Therapie ebenfalls nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Der G-BA beschreibt, dass eine Therapieanpassung während der Schübe abzugrenzen ist von einer Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen und vorausgesetzt wird, diese jedoch nicht als patientenindividuell optimiertes Therapieregime im Rahmen des angestrebten Anwendungsgebietes anzusehen ist. Neben der Behandlung der Schübe sollte ebenso eine Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen im Rahmen der Studie möglich sein.</p> <p>b: UVA1 ist hiervon nicht umfasst, da ausgeschlossen</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UVB: Schmalband-Ultraviolett B-Licht (311 nm); pU: pharmazeutischer Unternehmer; UVA: Ultraviolett A-Licht</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt.

Tabelle 4 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dupilumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt	ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 4 ▪ Tacrolimus (topisch) ▪ UV-Therapie (UVA^b / NB-UVB) ▪ systemische Glukokortikoide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie) ▪ Ciclosporin
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Zusätzlich gibt der G-BA weitere Hinweise zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Text). b: UVA1 ist hiervon nicht umfasst, da ausgeschlossen G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UVB: Schmalband-Ultraviolett B-Licht (311 nm); pU: pharmazeutischer Unternehmer; UVA: Ultraviolett A-Licht</p>		

Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weist der G-BA zudem darauf hin, dass bei der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorausgesetzt wird, dass bei einer Unverträglichkeit andere, alternative Wirkstoffe zur Anwendung kommen; dass der Ausschluss von topischen Therapien und / oder systemischen Therapien zur Behandlung der atopischen Dermatitis nicht einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht und dass eine unveränderte Beibehaltung der unzureichenden (Vor-)Therapie ebenfalls nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Der G-BA beschreibt, dass eine Therapieanpassung während der Schübe abzugrenzen ist von einer Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen und vorausgesetzt wird, diese jedoch nicht als patientenindividuell optimiertes Therapieregime im Rahmen des angestrebten Anwendungsgebietes anzusehen ist. Neben der Behandlung der Schübe sollte ebenso eine Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen im Rahmen der Studie möglich sein.

Der pU folgt grundsätzlich der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ohne allerdings in Modul 3 A die Hinweise des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu nennen (siehe Abschnitt 2.7.1).

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ausschließlich die Zielpopulation der Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, betrachtet. Eine separate Betrachtung der Patientenpopulation mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie mit Ciclosporin nicht infrage kommt, erfolgt abweichend vom Vorgehen des pU nicht.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestbehandlungsdauer von 6 Monaten herangezogen. Eine solche Mindestbehandlungsdauer wurde auch vom G-BA empfohlen. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der RCTs mit einer Mindestbehandlungsdauer von 12 Wochen berücksichtigt.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Dupilumab (Stand zum 04.09.2017)
- bibliografische Recherche zu Dupilumab (letzte Suche am 05.09.2017)
- Suche in Studienregistern zu Dupilumab (letzte Suche am 04.09.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Dupilumab (letzte Suche am 06.12.2017)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle 5 aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
R668-AD-1224 (CHRONOS ^b)	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TCS: topische Glukokortikoide; vs.: versus			

Neben der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie CHRONOS berücksichtigt der pU in seiner Bewertung eine weitere RCT (R668-AD-1424; im Folgenden als Studie CAFE bezeichnet). In diese Studie wurden Erwachsene mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie mit Ciclosporin nicht angezeigt war, eingeschlossen. Die Studienpopulation der Studie CAFE stellt damit eine Teilpopulation der Zulassungspopulation von Dupilumab dar. Die vom pU berücksichtigte Studie CAFE ist jedoch aufgrund der kurzen Behandlungsdauer (16 Wochen) zur Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

Studie CAFE – Studiendauer zu kurz für die Bewertung nachhaltiger Effekte

Bei der Studie CAFE [3-8] handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, 3-armige Studie zum Vergleich von Dupilumab (in 2 verschiedenen Dosierungen) mit Placebo. Eingeschlossen wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis, für die aus verschiedenen Gründen eine Therapie mit Ciclosporin nicht geeignet war. Damit umfasst die Studienpopulation der Studie CAFE einen Teil der Zulassungspopulation von Dupilumab.

Die insgesamt 325 Patientinnen und Patienten der Studie wurden randomisiert (1:1:1) einer Behandlung mit Dupilumab 300 mg 1-mal pro Woche subkutan (N = 110), Dupilumab 300 mg 1-mal alle 2 Wochen subkutan (N = 107) oder Placebo (N = 108) zugeteilt. Alle Patientinnen und Patienten erhielten zudem eine standardisierte Hintergrundtherapie mit – je nach Hautregion – mittelstark oder schwach wirksamen topischen Glukokortikoiden (TCS). Innerhalb des Behandlungszeitraums konnte die Therapie angepasst bzw. durch den Einsatz von stärker wirksamen topischen oder von systemischen Therapien eskaliert werden („Rescue-Therapie“).

Die Studie CAFE umfasst eine jeweils 2-wöchige Screening- und Standardisierungsphase sowie eine randomisierte Behandlungsphase von 16 Wochen. Ab Woche 16 konnten die Patientinnen und Patienten bei Eignung hierfür an einer offenen, einarmigen Extensionsphase der Studie CAFE teilnehmen. Die Patientinnen und Patienten, die nicht an der Extensionsphase teilnahmen, wurden ab Woche 16 für weitere 12 Wochen hinsichtlich Sicherheitsparametern weiterbeobachtet (Nachbeobachtungsphase). In der Nachbeobachtungsphase wurden die Patientinnen und Patienten bei nicht tolerierbarer Symptomatik nach Ermessen des Arztes mit TCS weiterbehandelt.

Die Studie CAFE ist aufgrund der Behandlungsdauer von 16 Wochen nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen einer langfristigen Dupilumab-Gabe bei atopischer Dermatitis zu treffen. Bei der atopischen Dermatitis handelt es sich um eine chronische Erkrankung mit fluktuierendem Verlauf und Krankheitsschüben unterschiedlicher Dauer und Schwere [9]. Somit steht im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht nur die Behandlung akuter Exazerbationen (Schübe) im Fokus der Therapie, sondern insbesondere eine langfristige Krankheitskontrolle sowie die Schubprävention und die Vermeidung von Nebenwirkungen

verabreichter Therapien [9,10]. Die Chronizität der Erkrankung sowie der patientenindividuell heterogene schubartige Verlauf hinsichtlich Schubdauer und -schwere sowie läsionsfreier Zeiten erfordern eine längere Behandlungsdauer als 16 Wochen, um die langfristigen Therapieziele zu erfassen. Daher werden in die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich Studien mit einer Mindestbehandlungsdauer von 6 Monaten herangezogen. Eine solche Mindestbehandlungsdauer wurde auch vom G-BA empfohlen (siehe Abschnitt 2.2).

Studie CHRONOS – Teilpopulation mit hohem ungedecktem therapeutischen Bedarf (CAFE-like)

Neben den Auswertungen zur Gesamtpopulation der Studie CHRONOS legt der pU Analysen zu einer Teilpopulation vor, die er als Patientinnen und Patienten mit hohem, bisher ungedecktem therapeutischen Bedarf („high unmet medical need“) beschreibt. Diese definiert der pU als Patientenpopulation mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie mit Ciclosporin nicht geeignet ist. Damit entspricht die Teilpopulation der Studie CHRONOS der Studienpopulation der Studie CAFE, weshalb der pU die Teilpopulation auch als „CAFE-like“ bezeichnet. Auswertungen zu dieser Patientenpopulation waren im Studienprotokoll der Studie CHRONOS im Sinne von Subgruppenanalysen für das Merkmal „high unmet medical need“ präspezifiziert.

Entgegen dem Vorgehen des pU werden nur die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie CHRONOS betrachtet. Die vom pU definierte Patientenpopulation ist von der Zielpopulation für Dupilumab umfasst. Eine separate zweckmäßige Vergleichstherapie liegt für diese Teilpopulation nicht vor. Zudem zeigt sich in keiner der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „high unmet medical need“.

Zusammenfassung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, wird die Gesamtpopulation der Studie CHRONOS herangezogen. Die Behandlungsdauer der Studie CAFE ist mit 16 Wochen nicht ausreichend lang, um im vorliegenden Anwendungsgebiet einer chronischen Erkrankung einen Zusatznutzen von Dupilumab bewerten zu können.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie CHRONOS.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie CHRONOS zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
CHRONOS	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit chronischer, mittelschwerer bis schwerer AD und dokumentiertem unzureichendem Ansprechen auf topische AD-Therapie ^b innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss; IGA ≥ 3 ; Läsionen ≥ 10 % der Körperoberfläche; EASI-Score ≥ 16 ; Peak Pruritus NRS ≥ 3	Dupilumab Q2W + TCS (N = 106) Dupilumab QW + TCS (N = 319) ^c Placebo + TCS (N = 315)	Screening: bis zu 35 Tage Behandlung: 52 Wochen Beobachtung: endpunktspezifisch, Nachbeobachtung: 12 Wochen ^d	162 Studienzentren in Australien, Nordamerika, Europa und Asien 10/2014–10/2016 ^e 1. Datenschnitt: 27.04.2016 ^f 2. Datenschnitt: 16.12.2016 ^g	primär: EASI 75 ^h , IGA sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.

b: Unzureichendes Ansprechen auf topische AD-Therapie ist definiert als Nichterreichen oder Erhaltung einer Remission oder einer niedrigen Krankheitsaktivität (IGA 0–2) trotz Behandlung mit mittelstark bis stark wirksamen TCS (Klasse II-IV) mit oder ohne TCI über mindestens 28 Tage oder die maximal erlaubte Behandlungsdauer entsprechend der Zulassung. Auch Patientinnen und Patienten mit dokumentierter systemischer AD-Behandlung in den letzten 6 Monaten vor Studieneinschluss werden als Non-Responder auf topische AD-Therapien gewertet.

c: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.

d: Patientinnen und Patienten können nach der Beendigung der Nachbeobachtungsphase in der offenen Extensionsstudie eine weitere Behandlung mit Dupilumab erhalten.

e: Datum der letzten Studienvisite der letzten eingeschlossenen Patientin / des letzten eingeschlossenen Patienten: 19.10.2016

f: Der 1. Datenschnitt war geplant, nachdem alle randomisierten Patientinnen und Patienten Woche 16 erreicht hatten und beinhaltet auch Auswertungen zu allen Patientinnen und Patienten, die zu diesem Zeitpunkt bereits Woche 52 erreicht hatten.

g: Durchführung nachdem alle randomisierten Patientinnen und Patienten Woche 52 erreicht hatten

h: Für die EU, die EU-Referenzmärkte sowie Japan wurden IGA und EASI 75 als co-primäre Endpunkte verwendet; für alle anderen Länder war der IGA alleiniger primärer Endpunkt.

AD: atopische Dermatitis; EASI: Eczema Area and Severity Index; EU: Europäische Union; IGA: Investigator's Global Assessment; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; Q2W: 1-mal alle 2 Wochen; QW: 1-mal pro Woche; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide; vs.: versus

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS

Studie	Intervention	Vergleich
CHRONOS	Dupilumab 600 mg s.c. an Tag 1, danach alle 2 Wochen 300 mg Dupilumab s.c. ^a	Placebo s.c. 1-mal pro Woche
	<p>Hintergrundtherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 7 Tage vor der Randomisierung und während der gesamten Studiendauer: Anwendung von Emollentien ≥ 2-mal täglich ▪ ab Tag 1: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Verwendung mittelstark wirksamer TCS 1-mal täglich an Stellen mit aktiven Läsionen; an Stellen mit dünner Haut (z. B. Gesicht, Hals, Genitalbereich) oder an Stellen, bei denen eine Dauerbehandlung mit mittelstark wirksamen TCS als unsicher betrachtet wird, Verwendung schwach wirksamer TCS 1-mal täglich (oder ggf. Verwendung von TCI^b). An Stellen, an denen eine Behandlung mit TCS erfolgt, Anwendung mit Emollentien nur 1-mal täglich (z. B. morgens TCS und abends Emollentien) ▫ bei kontrollierten Läsionen (läsionsfreies oder beinahe läsionsfreies Hautbild) Wechsel von mittelstark wirksamen TCS zu schwach wirksamen TCS 1-mal täglich für 7 Tage, dann Absetzen der TCS ▫ bei Wiederauftreten von Läsionen erneute Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS ▫ bei Fortbestehen oder Verschlechterung der Läsionen unter Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS 1-mal tägliche Behandlung mit stark oder sehr stark wirksamen TCS, systemischen Glukokortikoiden, systemischen nicht steroidalen Immunsuppressiva oder Fototherapie möglich (Rescue-Therapie)^c ▪ bei Anzeichen einer lokalen oder systemischen TCS-Toxizität Reduktion oder Beendigung der TCS-Behandlung möglich <p>nicht erlaubte Vormedikation / Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ innerhalb von 7 Tagen vor Behandlungsbeginn: <ul style="list-style-type: none"> ▫ TCS/TCI ▫ alle anderen AD-Medikamente, die die Wirksamkeit beeinträchtigen könnten oder Auswirkungen auf die Bewertung des AD-Schweregrades haben^d ▪ innerhalb von 2 Wochen vor Behandlungsbeginn: systemische Antibiotika, Virostatika, Antiparasitika, Antiprotozoika oder Antimykotika; bei oberflächlichen Hautinfektionen innerhalb einer Woche vor Behandlungsbeginn^e ▪ innerhalb von 4 Wochen vor Behandlungsbeginn: <ul style="list-style-type: none"> ▫ immunsuppressive / immunomodulierende Arzneimittel (z. B. systemische Steroide, Ciclosporin, Mycophenolatmofetil, Janus-Kinase-Inhibitoren, Interferon-γ, Azathioprin, Methotrexat) ▫ Fototherapie für AD ▫ regelmäßiger Solariumbesuch (≥ 2-mal pro Woche) ▪ Biologika^e ▪ innerhalb von 12 Wochen vor Behandlungsbeginn: Lebendimpfstoffe 	

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Begleitmedikation / Begleitbehandlung: erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Basis-Hautpflege (zum Reinigen und Baden), Emollienten, Bleichbäder, topische Anästhetika, Antihistaminika <p>nicht erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Beginn einer AD-Behandlung mit verschreibungspflichtigen Emollienten oder Emollienten mit Zusätzen während der Screening-Phase ▪ feuchte Umschläge, Solarium ▪ immunmodulierende Biologika ▪ Lebendimpfstoffe ▪ größere elektive operative Eingriffe 	
<p>a: Um die Verblindung aufrecht zu erhalten, wurde in den Wochen ohne Dupilumab-Dosis ein Placebo s.c. verabreicht. b: TCS und TCI sollten nicht zusammen für die Behandlung der gleichen Hautbereiche benutzt werden. c: Bei Verabreichung einer Rescue-Therapie innerhalb der ersten 2 Wochen sollte die Studienbehandlung permanent abgebrochen werden. Beim Einsatz systemischer AD-Therapien nach den ersten 2 Wochen musste die Behandlung mit Dupilumab unterbrochen werden. Eine erneute Behandlung mit Dupilumab konnte nach einer Auswaschphase von ≥ 5 Halbwertszeiten erfolgen bzw. 1 Monat nach Beendigung der Fototherapie. d: Steinkohleteer-Präparate, andere färbende topische Produkte, Produkte der traditionellen chinesischen Medizin oder alle anderen AD-Therapien, die nicht in klinischen Studien bewertet wurden. Derartige Behandlungen mussten ≥ 7 Tage vor Behandlungsbeginn beendet werden. e: Alle Stoffe, die eine Zell-Depletion bewirken, einschließlich (aber nicht beschränkt auf) Rituximab, innerhalb von 6 Monaten vor der Baseline-Visite oder bis zu einer normalen Lymphozytenzahl, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist; andere Biologika innerhalb von 5 Halbwertszeiten (falls bekannt) oder 16 Wochen vor der Baseline-Visite, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist. AD: atopische Dermatitis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: subkutan; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide; vs.: versus</p>		

Studiendesign

Studiendesign, Patientenpopulation und Interventionen

Bei der Studie CHRONOS handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, 3-armige Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Dupilumab (in 2 verschiedenen Dosierungen) + TCS mit Placebo + TCS. Die Behandlungsdauer betrug 52 Wochen. Es wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit seit mindestens 3 Jahren bestehender, mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis eingeschlossen.

Die Patientinnen und Patienten mussten zudem innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss unzureichend auf topische Therapien angesprochen haben. Unzureichendes Ansprechen auf eine topische Therapie war definiert als Nichterreichen oder Erhaltung einer Remission oder einer niedrigen Krankheitsaktivität (Investigator's Global Assessment [IGA] 0 bis 2) trotz Behandlung mit mittelstark bis stark wirksamen TCS mit oder ohne topische Calcineurininhibitoren (TCI) über mindestens 28 Tage oder die maximal erlaubte Behandlungsdauer entsprechend der Zulassung. Patientinnen und Patienten mit dokumentierter systemischer Behandlung in den letzten 6 Monaten vor Studieneinschluss

wurden ebenfalls als Patientinnen und Patienten gewertet, die auf topische Therapien nicht angesprochen hatten.

Der Schweregrad der Erkrankung wurde anhand folgender Kriterien definiert: Anteil der betroffenen Körperoberfläche (Body Surface Area [BSA]) ≥ 10 , Eczema Area and Severity Index (EASI) ≥ 16 und IGA ≥ 3 . Für die vorliegende Nutzenbewertung wird diese Schweregraddefinition als eine hinreichende Abbildung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis gewertet (siehe Abschnitt 2.7.2.1).

Insgesamt wurden 740 Patientinnen und Patienten stratifiziert nach Schweregrad der Erkrankung und Region im Verhältnis 3:1:3 einer Behandlung mit Dupilumab 300 mg 1-mal pro Woche² (N = 319), Dupilumab 300 mg 1-mal alle 2 Wochen (N = 106) oder Placebo 1-mal pro Woche subkutan (N = 315) zugewiesen. An Tag 1 erfolgte in den Dupilumab-Armen eine zulassungsgemäße Gabe einer Anfangsdosis von 600 mg subkutan [11]. Um die Verblindung aufrecht zu erhalten, erfolgte im Studienarm mit 2-wöchentlicher Dupilumab-Gabe in den Wochen ohne Dupilumab-Injektion eine subkutane Gabe von Placebo.

Für die EU, die EU-Referenzmärkte sowie Japan wurden IGA 0 bis 1 einschließlich einer Reduktion von ≥ 2 Punkten im Vergleich zu Studienbeginn sowie EASI 75 jeweils zu Woche 16 als co-primäre Endpunkte verwendet, für alle anderen Länder war der IGA 0 bis 1 zu Woche 16 alleiniger primärer Endpunkt. Sekundäre relevante Endpunkte waren Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Hintergrundtherapie und Rescue-Therapie

Bei allen Patientinnen und Patienten wurde mit Behandlungsbeginn eine standardisierte Hintergrundtherapie begonnen, die im Verlauf der Studie patientenindividuell angepasst werden konnte. Spätestens 7 Tage vor der 1. Gabe der Studienmedikation mussten die Patientinnen und Patienten mindestens 2-mal täglich Emollientien anwenden, weitere Therapien waren nicht erlaubt. Ab Tag 1 wurden die Patientinnen und Patienten 1-mal täglich mit mittelstark wirksamen TCS behandelt. An Stellen mit dünner Haut (z. B. Gesicht, Hals, Genitalbereich) oder an Stellen, bei denen eine Dauerbehandlung mit mittelstark wirksamen TCS als unsicher betrachtet wird, wurden schwach wirksame TCS 1-mal täglich oder TCI verwendet. Bei kontrollierten Läsionen (läsionsfreies oder beinahe läsionsfreies Hautbild [entsprechend einem IGA 0 bis 1]) wurde die Therapie von mittelstark wirksamen TCS auf schwach wirksame TCS 1-mal täglich für einen Zeitraum von 7 Tagen reduziert und danach abgesetzt. Traten erneut Läsionen auf, wurde die Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS reinitiiert. Bestanden Läsionen unter der Behandlung mit mittelstark wirksamen TCS fort oder verschlechterten sich die Läsionen, wurde die Therapie eskaliert.

² Eine Dosierung von 300 mg 1-mal pro Woche ist in Deutschland nicht zugelassen und wird daher nicht weiter betrachtet.

Eine Therapieeskalation mit stark oder sehr stark wirksamen TCS (jeweils 1-mal täglich), systemischen Glukokortikoiden, systemischen nicht steroidalen Immunsuppressiva sowie einer Fototherapie wurde in der Studie als Rescue-Therapie bezeichnet. Innerhalb der ersten 2 Behandlungswochen führte der Einsatz einer Rescue-Therapie zu einem Abbruch der Studienmedikation für den gesamten weiteren Studienverlauf. Nach Woche 2 wurde die Behandlung mit Dupilumab bzw. Placebo im Falle einer systemischen Therapieeskalation oder dem Beginn einer Fototherapie unterbrochen. Eine erneute Behandlung mit Dupilumab bzw. Placebo konnte bei systemischen Therapien nach einer Auswaschphase von ≥ 5 Halbwertszeiten erfolgen bzw. 1 Monat nach Beendigung der Fototherapie. Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch wurden ermutigt, weiterhin an allen geplanten Studienvisiten teilzunehmen.

Nachbeobachtung

Die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten lag für die einzelnen Endpunkte bei 12 Wochen nach der letzten Studienmedikation. Zudem bestand die Möglichkeit am Ende der Nachbeobachtung an einer offenen Extensionsstudie mit Dupilumab teilzunehmen. Patientinnen und Patienten, die innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums einen Krankheitsschub erlitten, konnten auch vor Beendigung der Nachbeobachtung in den offenen Extensionsteil eintreten. Auch Patientinnen und Patienten, die vor dem geplanten Behandlungsende die Therapie abgebrochen hatten, konnten zu Woche 56 in die offene Extensionsstudie eingeschlossen werden unter der Voraussetzung, dass die betreffenden Patientinnen und Patienten zuvor an allen geplanten Studienvisiten teilgenommen hatten.

Einschränkungen der Studie CHRONOS

Fehlende Option eines proaktiven Therapieansatzes

Für die Behandlung der atopischen Dermatitis wird in den Leitlinien neben einem reaktiven auch ein proaktiver Therapieansatz empfohlen. Beim proaktiven Therapieansatz werden die betroffenen Hautareale auch nach Abklingen der Hautveränderungen mit topischen Therapien weiterbehandelt (intermittierende Nachbehandlung; 1- bis 2-mal pro Woche) [9,12-14]. Dies wird insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit häufig an denselben Stellen wiederauftretenden Läsionen empfohlen [12,14,15]. Beim reaktiven Therapieansatz werden die topischen Therapien nach Abklingen der akuten Läsionen abgesetzt, erst bei Wiederauftreten von Läsionen werden diese erneut eingesetzt.

In der Studie CHRONOS erhielten die Patientinnen und Patienten im Dupilumab-Arm eine kontinuierliche Gabe von Dupilumab (1-mal alle 2 Wochen) auch bei läsionsfreiem oder fast läsionsfreiem Hautbild. Dies wird als eine dem proaktiven Therapieansatz vergleichbare Therapiestrategie in diesem Studienarm eingeschätzt.

Die als Begleittherapie eingesetzten topischen Therapien wurden jedoch bei allen Patientinnen und Patienten der Studie gemäß dem Studienprotokoll abgesetzt, wenn sie läsionsfrei oder fast läsionsfrei waren, und erst wieder begonnen, wenn erneut Läsionen

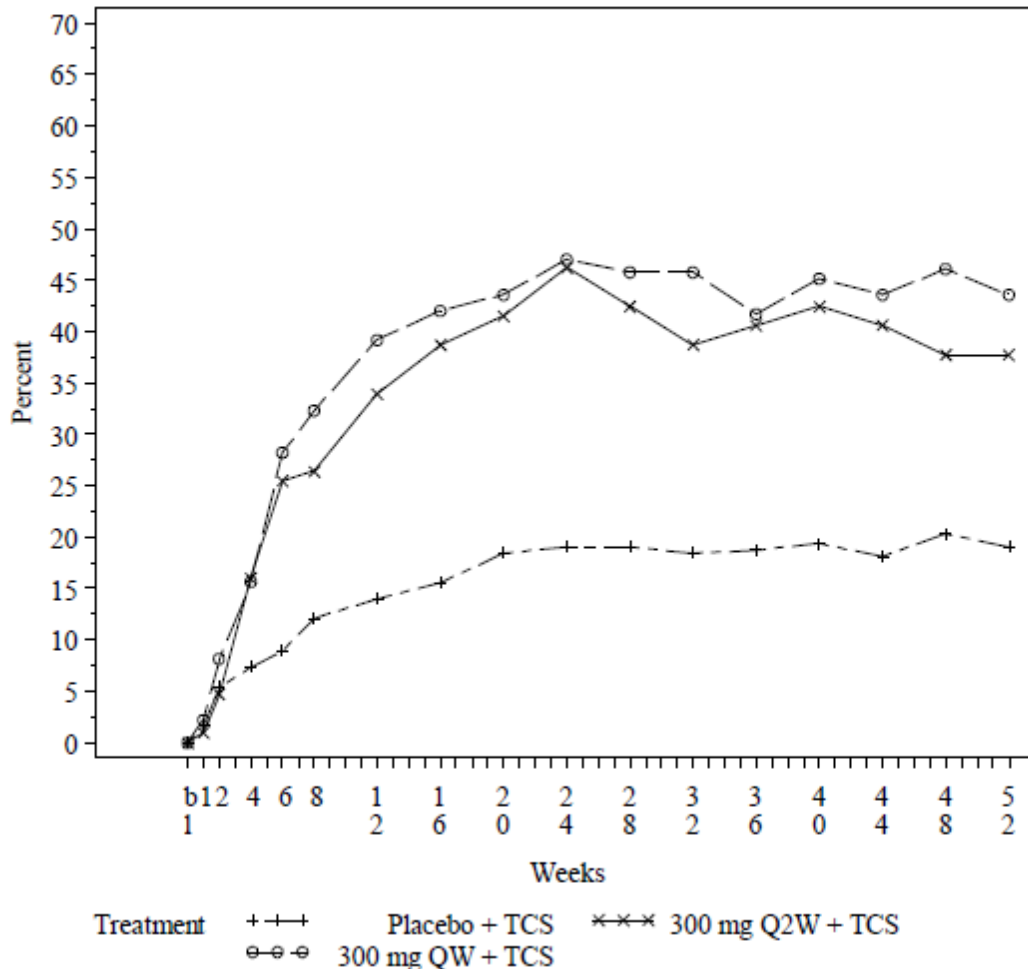
auftraten. Dies entspricht einem reaktiven Therapieansatz. Somit stand den Patientinnen und Patienten in der Vergleichsgruppe der Studie CHRONOS die Option einer proaktiven Therapiestrategie nicht zur Verfügung. Mit der fehlenden Option für einen proaktiven Therapieansatz in läsionsfreien Zeiträumen wurden im Vergleichsarm nicht alle Optionen eines patientenindividuell optimierten Therapieregimes in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie ausgeschöpft. Inwieweit für einen Teil der Patientinnen und Patienten der proaktive Therapieansatz die patientenindividuell optimale Therapiestrategie dargestellt hätte, geht aus den Studienunterlagen nicht hervor.

Der Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 1) ist zu entnehmen, dass im Studienverlauf ab Woche 20 bis Woche 52 etwa 16 % der Patientinnen und Patienten der Vergleichsgruppe läsionsfrei oder fast läsionsfrei (IGA 0 oder 1) waren und die Therapie somit gemäß den Vorgaben der Studie unterbrochen wurde. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem IGA 0 (vollständig läsionsfrei) geht dabei aus den Studienunterlagen nicht hervor.

Aus den Studienunterlagen geht zudem hervor, dass der Anteil an Tagen, an denen die Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms keine Hintergrundtherapie erhielten, bei durchschnittlich etwa 41 Tagen innerhalb des 52-Wochen-Zeitraums lag. Es stellt sich somit die Frage, ob und wie viele der etwa 16 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die über einen nicht unwesentlichen Zeitraum keine Therapie erhielten, patientenindividuell für eine proaktive Therapie infrage kamen.

Diese Einschränkung wird bei der Ableitung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie berücksichtigt.

Sensitivity Analysis of the Proportion of Patients Achieving IGA 0 to 1 and a Reduction of ≥ 2 Points from Baseline through Week 52, All Observed Regardless of Rescue Treatment with Missing Considered Non-Responder – FAS Full Analysis



# responder	0	1	2	3	4	5								
300 mg QW + TCS (N=319)	0	50(16)	103(32)	125(39)	134(42)	139(44)	150(47)	146(46)	146(46)	133(42)	144(45)	139(44)	147(46)	139(44)
300 mg Q2W + TCS (N=106)	0	17(16)	28(26)	36(34)	41(39)	44(42)	49(46)	45(42)	41(39)	43(41)	45(42)	43(41)	40(38)	40(38)
Placebo + TCS (N=315)	0	23(7)	38(12)	44(14)	49(16)	58(18)	60(19)	60(19)	58(18)	59(19)	61(19)	57(18)	64(20)	60(19)

Anmerkung: für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Studienarme relevant: 300 mg Q2W + TCS (Dupilumab 300 mg alle 2 Wochen subkutan) sowie Placebo + TCS

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem IGA 0 bis 1 sowie einer Reduktion von ≥ 2 Punkten von Studienbeginn zu Woche 52

Eingeschränkt patientenindividuell optimierte Therapie zu Studienbeginn

Dupilumab ist gemäß Zulassung für Patientinnen und Patienten indiziert, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt. Aus Sicht des pU sind dies Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung mit topischen Therapien (TCS, TCI) oder UV-Therapien nicht ausreichend kontrollierbar ist bzw. für die der Einsatz von topischen Therapien in der für

einen ausreichenden klinischen Effekt notwendigen Wirkstoffstärke nicht oder nicht mehr ratsam ist.

Legt man die Kriterien des pU zugrunde, ist die Relevanz der Studie CHRONOS infrage gestellt. So wurden in die Studie Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss auf topische (und / oder systemische) Therapien nicht angesprochen haben. Entsprechend der Definition des pU ist für diese Patientinnen und Patienten somit der Einsatz topischer Therapien nicht bzw. nicht mehr ratsam, weshalb systemische Therapien in Betracht kommen. Eine systemische Therapie ist zum Zeitpunkt des Studienbeginns mit Dupilumab zwar im Interventionsarm, nicht aber im Vergleichsarm der Studie CHRONOS eingesetzt worden. Aus der in Tabelle 8 dargestellten Begleitbehandlung, die im Verlauf der Studie CHRONOS eingesetzt wurde, geht zudem hervor, dass eine Therapieeskalation der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm überwiegend mit stark und sehr stark wirksamen TCS durchgeführt wurde und vergleichsweise wenige Patientinnen und Patienten systemische Therapien erhielten. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird den Kriterien des pU zur Eignung der Patientinnen und Patienten für eine systemische Therapie nicht gefolgt, zumal in der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie auch topische Therapien umfasst sind.

Hinzu kommt, dass alle Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms – trotz vorigem unzureichendem Ansprechen auf topische (und / oder systemische Therapien) – zu Studienbeginn zudem zunächst eine einheitlich vorgegebene Therapie mit mittelstarken topischen Therapien ohne Berücksichtigung der Vortherapie erhielten. Eine patientenindividuelle Entscheidung, welche Therapie für die Patientinnen und Patienten im Einzelfall zu Studieneintritt optimal gewesen wäre, war in der Studie nicht vorgesehen. Es ist vorstellbar, dass für einige Patientinnen und Patienten eine Therapie mit sehr stark wirksamen topischen oder mit systemischen Therapien zu Studienbeginn die individuell optimierte Therapie dargestellt hätte. Den Studienunterlagen ist zu entnehmen, dass 26 von 315 (8,3 %) Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms in den ersten 2 Wochen eine Rescue-Therapie erhielten. Diese war definiert als der Einsatz von stark oder sehr stark wirksamen TCS, systemischen Glukokortikoiden, systemischen nicht steroidalen Immunsuppressiva oder Fototherapie. Dieser Anteil ist zwar relativ gering, dennoch ist ein Einfluss der einheitlichen Gabe mittelstarker topischer Therapien zu Studienbeginn auf die Ergebnisse der Studie nicht auszuschließen. Dies wird insbesondere daran deutlich, dass symptomatische Krankheitsschübe gehäuft in den ersten Studienwochen auftraten und im zeitlichen Verlauf seltener wurden (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Die beschriebene Einschränkung der Studie CHRONOS führt nicht zum Ausschluss der Studie aus der vorliegenden Nutzenbewertung. Allerdings wird die Ableitung des Zusatznutzens auf Endpunkte gestützt, die zu Studienende erhoben bzw. ausgewertet wurden. Zu diesem Zeitpunkt ist die patientenindividuell optimierte Therapie – mit Ausnahme der in der Studie im Vergleichsarm nicht vorgesehenen proaktiven Therapie – erreicht. Die Ergebnisse werden durch die potenziell unzureichende Behandlung zu Studienbeginn (siehe

Abbildung 1) vermutlich nicht beeinflusst. Dennoch wird für die einzelnen Ergebnisse der Studie jeweils geprüft, ob diese für Aussagen zum Zusatznutzen verwertbar sind.

Tabelle 8: Begleittherapie – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS

Studie	Dupilumab + TCS	Placebo + TCS
Charakteristika		
Kategorie		
CHRONOS^b	N ^a = 110	N ^a = 315
topische Begleittherapie, n (%)		
schwach wirksame TCS (Klasse I)	54 (49,1)	147 (46,7)
mittelstark wirksame TCS (Klasse II)	87 (79,1)	258 (81,9)
stark wirksame TCS (Klasse III)	51 (46,4)	229 (72,7)
sehr stark wirksame TCS (Klasse IV)	7 (6,4)	69 (21,9)
TCI	13 (11,8)	34 (10,8)
Tacrolimus	12 (10,9)	26 (8,3)
Tacrolimus Monohydrat	1 (0,9)	6 (1,9)
Pimecrolimus	1 (0,9)	4 (1,3)
systemische Begleittherapie, n (%)		
Glukokortikoide	16 (14,5)	53 (16,8)
Calcineurininhibitoren	1 (0,9)	17 (5,4)
Ciclosporin	1 (0,9)	17 (5,4)
Tacrolimus Monohydrat ^c	0 (0,0)	1 (0,3)
andere Immunsuppressiva	1 (0,9)	7 (2,2)
Methotrexat ^c	0 (0,0)	4 (1,3)
Azathioprin ^c	1 (0,9)	3 (1,0)
selektive Immunsuppressiva	1 (0,9)	7 (2,2)
medizinische Prozeduren, n (%)		
UV-Lichttherapie	1 (0,9)	3 (1,0)
Fototherapie	1 (0,9)	0 (0,0)
a: Anzahl Patientinnen und Patienten, die in die Sicherheitspopulation eingegangen sind.		
b: Angaben beziehen sich auf die Studienunterlagen zum 2. Datenschnitt (16.12.2016)		
c: in Deutschland zur Therapie der atopischen Dermatitis nicht zugelassen		
n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten, die in die Sicherheitspopulation eingegangen sind; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide; UV: Ultraviolett; vs.: versus		

Abbruch der Studienmedikation bei Einsatz von Rescue-Therapie zu Studienbeginn

Innerhalb der ersten 2 Behandlungswochen führte der Einsatz einer Rescue-Therapie zu einem Abbruch der Studienmedikation für den gesamten weiteren Studienverlauf. Es ist davon auszugehen, dass die Hintergrundtherapie für die Patientinnen und Patienten dennoch fortgeführt wurde – dies ist den Studienunterlagen nicht eindeutig zu entnehmen. In diesen Fällen erfolgte somit kein Vergleich von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie, sondern von Hintergrundtherapien. Die Patientinnen und Patienten waren angehalten,

weiterhin die im Studienverlauf vorgesehenen Untersuchungstermine wahrzunehmen, und wurden in den Auswertungen als Non-Responder gewertet. Insgesamt erhielten 2 von 106 (1,9 %) Patientinnen und Patienten des Dupilumab-Arms und 26 von 315 (8,3 %) Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms innerhalb der ersten 2 Wochen eine Rescue-Therapie. Aufgrund des relativ geringen Anteils der Patientinnen und Patienten bleibt diese Einschränkung für die vorliegende Nutzenbewertung konsequenzlos.

Datenschnitte

Für die Studie CHRONOS liegen Auswertungen zu 2 Datenschnitten vor:

- 1. Datenschnitt (27.04.2016): Auswertung nachdem alle randomisierten Patientinnen und Patienten Woche 16 erreicht hatten; beinhaltet auch Auswertungen zu allen Patientinnen und Patienten, die zu diesem Zeitpunkt bereits Woche 52 erreicht hatten
- 2. Datenschnitt (16.12.2016): finaler Datenschnitt; Durchführung nachdem alle randomisierten Patientinnen und Patienten Woche 52 erreicht hatten

Der pU basiert seine Aussagen zum Zusatznutzen auf den 1. Datenschnitt. In die Analysen zu den Nutzenendpunkten gehen etwa 84 % der randomisierten Patientinnen und Patienten ein, welche eine Beobachtungsdauer von 52 Wochen aufweisen. In die Analyse der Schadenendpunkte gehen alle randomisierten Patientinnen und Patienten ein. Hiervon weisen allerdings 16 % eine verkürzte Beobachtungsdauer auf.

Als Begründung für die Wahl des 1. Datenschnitts verweist der pU auf die Europäische Zulassungsbehörde EMA, die sich in ihren Beschreibungen der Studie CHRONOS ebenfalls auf die initiale Auswertung beziehe und die Präferenz hierfür mit dem Fehlen der Kontrolle für Multiplizität für die nachgereichte Analyse begründe [16]. Zudem weist der pU darauf hin, dass die nachgereichte Analyse gegenüber der initialen Analyse ausschließlich um die Daten der Patientinnen und Patienten aus den spät initiierten asiatischen Zentren ergänzt sei. Daher habe die initiale Analyse für den europäischen Versorgungskontext eine höhere Relevanz. Die Ergebnisse der nachgereichten Analyse (2. Datenschnitt, mit den fehlenden Patientinnen und Patienten aus den asiatischen Zentren) stellt der pU daher als Sensitivitätsanalyse dar.

Entgegen dem Vorgehen des pU wird für die vorliegende Nutzenbewertung der 2. Datenschnitt für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Dieser wurde durchgeführt, nachdem alle Patientinnen und Patienten Woche 52 erreicht hatten, und enthält somit umfassendere Informationen zu Langzeitdaten. Überlegungen der EMA zu Multiplizität im Rahmen des Zulassungsverfahrens sind für die nachgelagerte Nutzenbewertung von untergeordneter Bedeutung. Es ist richtig, dass in die Auswertungen zum 2. Datenschnitt ausschließlich weitere asiatische Patientinnen und Patienten eingegangen sind. Dies ist jedoch kein sachgerechtes Argument, da auch asiatische Patientinnen und Patienten in die Auswertungen zum 1. Datenschnitt eingingen. Zur Überprüfung einer potenziellen Effektmodifikation durch das Merkmal Region wurden hierzu eigene Subgruppenanalysen für

das Merkmal Region basierend auf den vom pU vorgelegten Daten zum 2. Datenschnitt durchgeführt. Diese zeigen keine relevante Effektmodifikation für die patientenrelevanten Endpunkte der Studie CHRONOS.

Analysearten

Die primäre Analyse der Studie CHRONOS enthält bei binären Variablen eine Non-Responder-Imputation bzw. bei stetigen Variablen eine Multiple-Imputation(MI)-Methode mit Zensierung für Patienten nach Erhalt einer Rescue-Behandlung oder fehlenden Werten. Diese Art der Imputation wird entsprechend der Einschätzung des pU als nicht geeignet angesehen, einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber einem patientenindividuell optimierten Therapieregime zu untersuchen, da eine Therapieeskalation (etwa eine Rescue-Behandlung) als Teil der patientenindividuellen Therapieanpassung (Optimierung) zu sehen ist.

In der Studie CHRONOS waren eine Reihe von Sensitivitätsanalysen präspezifiziert. Der pU zieht als relevante Analyse für die Nutzenbewertung diejenige Sensitivitätsanalyse heran, die – unabhängig von der Durchführung einer Rescue-Therapie – auf den tatsächlich beobachteten Werten ohne Ersetzung fehlender Werte basiert. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird abweichend vom pU als adäquate Analyse eine Auswertungsstrategie gewählt, bei der nach einer Rescue-Behandlung die beobachteten Werte herangezogen werden, fehlende Werte jedoch geeignet ersetzt werden.

Für stetige Endpunkte entspricht dies einer der im Rahmen der Studie CHRONOS präspezifizierten (aber vom pU nicht herangezogenen) Sensitivitätsanalyse. Für dichotome Endpunkte liegt eine solche Analyse in den Studienunterlagen nicht vor. Daher werden basierend auf der vom pU herangezogenen Analyse eigene Analysen durchgeführt, bei denen die fehlenden Werte in beiden Behandlungsarmen gemäß dem Ereignisanteil in der Kontrollgruppe ersetzt werden. Für die dichotomen Endpunkte werden in der vorliegenden Nutzenbewertung sowohl die Ergebnisse der vom pU betrachteten Analyse sowie die der eigenen Berechnung dargestellt, wobei die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der letztgenannten Analyse erfolgt (siehe Abschnitt 2.7.2.2).

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS

Studie	Dupilumab + TCS	Placebo + TCS
Charakteristika		
Kategorie		
CHRONOS	N ^a = 106	N ^a = 315
Alter [Jahre], MW (SD)	40 (14)	37 (13)
ethnische Herkunft, n (%)		
weiß	74 (69,8)	208 (66,0)
schwarz oder afro-amerikanisch	2 (1,9)	19 (6,0)
asiatisch	29 (27,4)	83 (26,3)
andere	1 (0,9)	5 (1,6)
Geschlecht [w / m], %	42 / 58	39 / 61
Region, n (%)		
Nord- und Süd-Amerika	36 (34,0)	108 (34,3)
Asien-Pazifik	27 (25,5)	81 (25,7)
Osteuropa	29 (27,4)	83 (26,3)
Westeuropa	14 (13,2)	43 (13,7)
Krankheitsdauer [Jahre], MW (SD)	30,1 (15,5)	27,5 (14,3)
EASI, MW (SD)	33,6 (13,3)	32,6 (12,9)
IGA, n (%)		
IGA = 3	53 (50,0)	168 (53,3)
IGA = 4	53 (50,0)	147 (46,7)
Peak Pruritus NRS, MW (SD)	7,4 (1,7)	7,3 (1,8)
NRS ≥ 3, n (%)	105 (99,1)	306 (97,1)
NRS ≥ 4, n (%)	102 (96,2)	299 (94,9)
betroffene Körperoberfläche (%), MW (SD)	59,5 (20,8)	56,9 (21,7)
SCORAD, MW (SD)	69,3 (15,2)	66,0 (13,5)
POEM, MW (SD)	20,3 (5,7)	20,0 (6,0)
Therapieabbruch, n (%)	13 (12,3)	90 (28,6)
Studienabbruch, n (%)	9 (8,5)	59 (18,7)
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientinnen und Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant		
EASI: Eczema Area and Severity Index; IGA: Investigator's Global Assessment; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis; SD: Standardabweichung; TCS: topische Glukokortikoide; vs.: versus; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika sind zwischen beiden relevanten Behandlungsarmen hinreichend ausbalanciert.

Die Patientinnen und Patienten waren in den relevanten Studienarmen im Mittel etwa 40 Jahre alt, mehrheitlich männlich und weiß. Die mittlere Krankheitsdauer der atopischen Dermatitis lag bei etwa 30 Jahren.

Entsprechend der Einteilung der Schweregrade nach EASI [17] bzw. SCORAD [12] lag bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten überwiegend eine schwere Krankheitsausprägung vor. Nach der Einteilung des Schweregrades nach IGA war die Krankheitsausprägung mittelschwer und schwer in beiden Behandlungsgruppen zu etwa gleichen Anteilen vertreten. Im Mittel waren etwa 60 % der Körperoberfläche von atopischer Dermatitis betroffen.

Der Anteil an Therapieabbrüchen war im Vergleichsarm mit etwa 29 % im Vergleich zu etwa 12 % im Dupilumab-Arm mehr als doppelt so hoch. Das gleiche trifft auch auf den Anteil der Studienabbrüche zu (8,5 % vs. 18,7 %).

Tabelle 10 zeigt die Vortherapien der Patientinnen und Patienten in der Studie CHRONOS.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation (Vortherapie) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS

Studie Charakteristika Kategorie	Dupilumab + TCS	Placebo + TCS
CHRONOS	N ^a = 110	N ^a = 315
topische Vortherapie ^b , n (%)		
schwach wirksame TCS (Klasse I)	21 (19,1)	59 (18,7)
mittelstark wirksame TCS (Klasse II)	46 (41,8)	131 (41,6)
stark wirksame TCS (Klasse III)	74 (67,3)	218 (69,2)
sehr stark wirksame TCS (Klasse IV)	28 (25,5)	79 (25,1)
TCI ^c	36 (32,7)	101 (32,1)
systemische Vortherapie ^d , n (%)		
Glukokortikoide	42 (38,2)	116 (36,8)
Calcineurininhibitoren ^e	34 (30,9)	89 (28,3)
andere Immunsuppressiva ^f	15 (13,6)	47 (14,9)
selektive Immunsuppressiva ^g	12 (10,9)	18 (5,7)
Interleukin Inhibitoren	0 (0,0)	2 (0,6)
medizinische Prozeduren, n (%)		
UV-Lichttherapie	7 (6,4)	13 (4,1)
Fototherapie	5 (4,5)	7 (2,2)
PUVA	1 (0,9)	3 (1,0)
a: Anzahl Patientinnen und Patienten, die in die Sicherheitsanalyse eingegangen sind b: innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss c: beinhaltet Tacrolimus und Pimecrolimus d: innerhalb der letzten 12 Monate vor Studieneinschluss e: beinhaltet Ciclosporin f: beinhaltet gemäß Angaben des pU Methotrexat und Azathioprin g: beinhaltet gemäß Angaben des pU Mycophenolatmofetil n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten, die in die Sicherheitsanalyse eingegangen sind; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PUVA: Psoralen-UVA-Behandlung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Glukokortikoide; UV: Ultraviolett; vs.: versus		

Die beiden Behandlungsarme waren hinsichtlich topischer und systemischer Vortherapien ausgewogen. Fast 70 % der Patientinnen und Patienten wurden innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss mit stark wirksamen TCS behandelt. Etwa 40 % der Patientinnen und Patienten hatten innerhalb der letzten 12 Monate vor Studieneinschluss eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden erhalten, etwa 30 % wurden systemisch mit Calcineurininhibitoren behandelt. Nur ein geringer Anteil der Patientinnen und Patienten (< 10 %) hatte sich vor Studienbeginn medizinischen Prozeduren unterzogen. Im Dupilumab-Arm hatten vor Studienbeginn allerdings fast doppelt so viele Patientinnen und Patienten eine Therapie mit selektiven Immunsuppressiva erhalten wie im Vergleichsarm.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 11 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientin oder Patient	Behandelnde Personen			
R668-AD-1224 (CHRONOS)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie CHRONOS als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Juckreiz, gemessen über eine Peak Pruritus Numerical Rating Scale (NRS)
 - Schlafstörungen, erhoben über die visuelle Analogskala (VAS) des SCORAD
 - patientenberichtete Symptomatik, erhoben über den Patient-Oriented Eczema Measure (POEM)
 - symptomatischer Schub
 - Gesundheitszustand, gemessen über die VAS des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D-VAS)
 - Schmerz
- gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen über den Dermatology Life Quality Index (DLQI)
- Nebenwirkungen

- schwerwiegende UEs (SUEs)
- Abbruch wegen UEs
- Augenerkrankungen (System Organ Class [SOC])
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)
- Infektionen, die länger als 2 Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen (schwere Infektionen)
- allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts (Zeitpunkt nachdem alle randomisierten Patientinnen und Patienten Woche 52 erreicht hatten) herangezogen. Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte und des herangezogenen Auswertungszeitpunkts weicht von derjenigen des pU ab, der weitere Endpunkte und primär den 1. Datenschnitt heranzieht (siehe Abschnitt 2.3.2).

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS

Studie	Endpunkte														
	Gesamtmortalität	Symptomatik (Juckreiz – Peak Pruritus NRS)	Symptomatik (SCORAD-VAS zu Schlafstörungen)	Symptomatik (symptomatischer Schub)	Symptomatik (Schmerz)	Patientenberichtete Symptomatik (POEM)	Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Augenerkrankungen (SOC) ^c	Konjunktivitis (broad CMQ) ^c	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	Infektionen, die länger als 2 Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen (PT)	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)
CHRONOS	ja	ja	ja	nein ^a	nein ^b	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a: keine verwertbaren Daten b: Endpunkt in der Studie nicht erhoben c: Ergänzend wird eine vom pU im Rahmen der Studie festgelegte Operationalisierung zu Konjunktivitis mit 16 PTs dargestellt (Conjunctivitis broad CMQ). Die Untersuchung von Konjunktivitis-Ereignissen beruht auf dem erhöhten Auftreten von Konjunktivitiden sowie weiterer ausgewählter Augenerkrankungen unter einer Therapie mit Dupilumab.</p> <p>CMQ: Customized MedDRA query; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; MedDRA: Standardisiertes Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; NRS: Numerical Rating Scale; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>															

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS

Studie	Studien- ebene	Endpunkte															
		Gesamtmortalität	Symptomatik (Juckreiz – Peak Pruritus NRS)	Symptomatik (SCORAD-VAS zu Schlafstörungen)	Symptomatik (symptomatischer Schub)	Symptomatik (Schmerz)	Patientenberichtete Symptomatik (POEM)	Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Augenerkrankungen (SOC)	Konjunktivitis (broad CMQ)	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	Infektionen, die länger als 2 Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	
CHRONOS	N	N	H	H	- ^a	- ^b	H ^c	H ^c	H ^c	N	N	N	N	N	N	N	
<p>a: keine verwertbaren Daten b: Endpunkt in der Studie nicht erhoben c: Ergebnissicherheit wird nicht herabgesetzt (Erläuterung siehe Text)</p> <p>CMQ: Customized MedDRA query; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index, EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; N: niedrig; MedDRA: Standardisiertes Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; NRS: Numerical Rating Scale; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>																	

Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte Gesamtmortalität und aller berücksichtigten Nebenwirkungsendpunkte wird als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Für die Endpunkte Juckreiz (Peak Pruritus NRS), Schlafstörungen (SCORAD-VAS), patientenberichtete Symptomatik (POEM), Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen über den DLQI, wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Dieses ergibt sich jeweils aus der Verletzung des ITT-Prinzips durch einen relevanten, zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlichen Anteil fehlender Werte.

Da für die Symptomendpunkte patientenberichtete Symptomatik (POEM) und Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen über den DLQI, jeweils valide Sensitivitätsanalysen vorliegen, wird die Ergebnissicherheit dieser Endpunkte trotz hohem Verzerrungspotenzial nicht herabgestuft (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser für alle Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotenzial annimmt.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Dupilumab + TCS mit Placebo + TCS bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Für die Ableitung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie werden ausschließlich die Ergebnisse nach 52 Wochen herangezogen (siehe Abschnitt 2.3.2).

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dupilumab + TCS		Placebo + TCS		Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
CHRONOS					
Mortalität					
Gesamtmortalität	110	0 (0)	315	0 (0)	–
Morbidität					
Symptomatik					
Juckreiz – Peak Pruritus NRS Verbesserung um ≥ 4 Punkte ^a	76	53 (69,7)	198	73 (36,9)	1,89 [1,50; 2,39]; < 0,001 ^b Sensitivitätsanalyse ^d : 1,64 [1,27; 2,12]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
DLQI (0 oder 1)	99	45 (45,5)	264	47 (17,8)	2,55 [1,82; 3,58]; < 0,001 ^b Sensitivitätsanalyse ^d : 2,45 [1,74; 3,45]
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	110	101 (91,8)	315	278 (88,3)	–
SUEs	110	4 (3,6)	315	20 (6,3)	0,57 [0,20; 1,64]; 0,302 ^b
Abbruch wegen UEs	110	3 (2,7)	315	26 (8,3)	0,33 [0,10; 1,07]; 0,049 ^{b, c}
Augenerkrankungen	110	33 (30,0)	315	46 (14,6)	2,05 [1,39; 3,04]; < 0,001 ^e
Konjunktivitis (broad CMQ) ^f (ergänzend dargestellt)	110	27 (24,5)	315	35 (11,1)	2,21 [1,40; 3,47]; < 0,001 ^e
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	110	68 (61,8)	315	188 (59,7)	1,04 [0,87; 1,23]; 0,740 ^e
Infektionen, die länger als 2 Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen	110	1 (0,9)	315	6 (1,9)	0,48 [0,06; 3,92]; 0,594 ^e
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	110	29 (26,4)	315	53 (16,8)	1,57 [1,05; 2,33]; 0,033 ^e

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS (Fortsetzung)

<p>a: vergleichbare Ergebnisse für Juckreiz (Peak Pruritus NRS) Verbesserung um ≥ 3 Punkte: RR [95 %-KI]: 1,69 [1,40; 2,02]</p> <p>b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [18])</p> <p>c: Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden</p> <p>d: eigene Sensitivitätsanalyse: fehlende Werte in beiden Behandlungsarmen wurden gemäß dem Anteil von Patientinnen und Patienten mit Ereignis im Kontrollarm ersetzt und eine Varianzkorrektur gemäß dem Data Set Re-Sizing Approach (Ansatz W3 in [19]) vorgenommen.</p> <p>e: eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [18])</p> <p>f: Ergänzend wird eine vom pU im Rahmen der Studie festgelegte Operationalisierung zu Konjunktivitis mit 16 PTs dargestellt (Conjunctivitis broad CMQ). Die Untersuchung von Konjunktivitis-Ereignissen beruht auf dem erhöhten Auftreten von Konjunktividen sowie weiterer ausgewählter Augenerkrankungen unter einer Therapie mit Dupilumab.</p> <p>CMQ: Customized MedDRA query; DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TCS: topische Glukokortikoide; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
--

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dupilumab + TCS			Placebo + TCS			Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW ^b (SE)	
CHRONOS							
Morbidity							
Symptomatik							
patientenberichtete Symptomatik (POEM) ^c	106	20,3 (5,7)	-13,8 (0,66)	315	20,0 (6,0)	-6,7 (0,40)	-7,0 (-8,51; -5,57); < 0,001 Hedges' g ^d : -1,05 [-1,28; -0,81]
Schlafstörungen – SCORAD-VAS	99	5,7 (3,18)	-4,1 (0,19)	263	4,8 (3,29)	-2,9 (0,12)	-1,2 [-1,6; -0,7]; < 0,001 Hedges' g: -0,61 [-0,84; -0,38]
Gesundheitszustand							
EQ-5D-VAS ^c	106	57,8 (22,5)	21,4 (1,65)	319	56,5 (23,7)	15,2 (0,97)	6,2 [2,46; 9,85]; < 0,001 Hedges' g ^d : 0,37 [0,15; 0,59]
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: berechnet mit ANCOVA-Modell; Behandlung, Baselinewert, Region und Schweregrad der atopischen Dermatitis (IGA) als Faktoren</p> <p>c: Ersetzung fehlender Werte mittels MI</p> <p>d: eigene Berechnung aus Mittelwertdifferenz und KI</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; IGA: Investigator's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MI: multiple Imputation; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TCS: topische Glukokortikoide; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

Auf Basis der verfügbaren Daten können für die in Tabelle 14 und Tabelle 15 dargestellten Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für einzelne Endpunkte Belege ableitet.

Mortalität

Gesamtmortalität

Nach 52 Wochen trat in der Studie CHRONOS in den beiden relevanten Studienarmen kein Todesfall auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Symptomatik: Juckreiz (Peak Pruritus NRS)

Für den Symptomendpunkt Juckreiz (Peak Pruritus NRS) werden Responderanalysen für eine Verbesserung ≥ 4 Punkte zu Woche 52 herangezogen. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab in der relevanten Auswertung des pU. Dieses Ergebnis bestätigt sich in einer eigenen Sensitivitätsanalyse. Die Unsicherheit aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte von über 30 % kann jedoch durch die Sensitivitätsanalyse nicht vollständig aufgehoben werden. Angesichts des hierdurch bedingten hohen Verzerrungspotenzials (siehe Abschnitt 2.4.2) ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der neben den Ergebnissen zu Woche 52 auch die zu Woche 16 heranzieht und auf Basis der Ergebnisse der Studien CHRONOS und CAFE für diesen Endpunkt einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Symptomatik: Schlafstörungen (SCORAD-VAS)

Für den Endpunkt Schlafstörungen, gemessen über die VAS zu Schlafstörungen des SCORAD, zeigt sich für die mittlere Veränderung zu Woche 52 gegenüber Studienbeginn ein statistisch signifikanter und relevanter Unterschied zugunsten von Dupilumab. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) liegt dabei vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Das Verzerrungspotenzial ist für diesen Endpunkt allerdings hoch, da nur die Analysen des pU zu diesem Endpunkt ohne geeignete Ersetzung fehlender Werte vorliegen. Angesichts der hierdurch reduzierten Aussagesicherheit der Ergebnisse ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der neben den Ergebnissen zu Woche 52 auch die zu Woche 16 heranzieht und auf Basis der Ergebnisse der Studien CHRONOS und CAFE für diesen Endpunkt einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Patientenberichtete Symptomatik (POEM)

Für die mittels POEM erhobene patientenberichtete Symptomatik wird die mittlere Veränderung zu Woche 52 gegenüber Studienbeginn betrachtet. Für diesen Endpunkt zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %- KI liegt dabei vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der basierend auf einer Responderanalyse und den Ergebnissen der Studien CHRONOS und CAFE für diesen Endpunkt einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet. Zudem berücksichtigt der pU neben den Ergebnissen zu Woche 52 auch die zu Woche 16.

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) zeigt sich für die mittlere Veränderung zu Woche 52 gegenüber Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der primär basierend auf einer Responderanalyse und den Ergebnissen der Studien CHRONOS und CAFE für diesen Endpunkt einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet. Zudem berücksichtigt der pU neben den Ergebnissen zum Auswertzeitpunkt 52 Wochen auch die zu Woche 16.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

DLQI

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem DLQI-Wert von 0 oder 1 zu Woche 52 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der neben den Ergebnissen zum Auswertzeitpunkt 52 Wochen auch die zu Woche 16 heranzieht und auf Basis der Ergebnisse der Studien CHRONOS und CAFE für den DLQI einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Nebenwirkungen

SUEs sowie Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich nach Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein statistisch signifikanter Unterschied vor, allerdings wird von einem nicht mehr als geringfügigen Effekt ausgegangen. Daher gibt es für diese Endpunkte keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie. Ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der allerdings zusätzlich neben den Ergebnissen zum Auswertzeitpunkt 52 Wochen auch die zu Woche 16 heranzieht und die Ergebnisse der Studien CHRONOS und CAFE zugrunde legt.

Spezifische UEs

Augenerkrankungen (SOC)

Für den Endpunkt Augenerkrankungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dupilumab.

Zusätzlich wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend die CMQ (Customized MedDRA queries) Konjunktivitis betrachtet. Diese wurde in der Studie CHRONOS post hoc festgelegt, da unter der Therapie mit Dupilumab in vorangegangenen Phase 3-Studien vermehrt das Auftreten von Konjunktividen beobachtet wurde. Die CMQ besteht aus 16 PTs (broad CMQ), die das UE "Konjunktivitis" umfassender abbilden als die SOC Augenerkrankungen: So sind die PTs "Konjunktivitis", "Bindehautentzündung bakteriell" und "virale Konjunktivitis" in der Operationalisierung Konjunktivitis (broad CMQ) enthalten, die in der Studie CHRONOS in der SOC Augenerkrankungen nicht erfasst wurden. Die Ergebnisse zur Konjunktivitis (broad CMQ) sind mit denen zur SOC Augenerkrankungen vergleichbar.

Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der basierend auf der Auswertung zum Endpunkt „SOC Augenerkrankungen“, allerdings auf Basis der Ergebnisse der Studien CHRONOS und CAFE ebenfalls zum selben Ergebnis kommt. Zudem berücksichtigt der pU neben den Ergebnissen zum Auswertzeitpunkt 52 Wochen auch die zu Woche 16.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Infektionen, die länger als 2 Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen

Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Infektionen, die länger als 2 Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen, zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Folglich ergibt sich für die genannten Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, die allerdings auf den Ergebnissen der Studien CHRONOS und CAFE beruht. Zudem zieht der pU weitere Operationalisierungen heran und berücksichtigt neben den Ergebnissen zum Auswertzeitpunkt 52 Wochen auch die zu Woche 16.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Für den Endpunkt allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dupilumab. Allerdings ist der Effekt nicht mehr als geringfügig. Folglich ergibt sich für den genannten Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, die allerdings auf den Ergebnissen der Studien CHRONOS und CAFE beruht. Zudem berücksichtigt der pU neben den Ergebnissen zum Auswertzeitpunkt 52 Wochen auch die zu Woche 16.

Die häufigen UEs sind in Anhang B dargestellt.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der Nutzenbewertung werden folgende Effektmodifikatoren betrachtet (siehe auch Abschnitt 2.7.2.2):

- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Alter (≥ 18 bis < 40 Jahre / ≥ 40 bis < 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Region (Asien-Pazifik / Osteuropa / Nord- und Südamerika / Westeuropa)
- Krankheitsschwere zu Studienbeginn (IGA = 3 / IGA = 4)

Zudem wird Juckreiz zu Studienbeginn als relevanter Effektmodifikator erachtet. Diesen berücksichtigt der pU allerdings nicht und legt entsprechend hierzu keine Subgruppenanalysen vor. Da eigene Berechnungen auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich waren, ist der Einfluss dieses Effektmodifikators auf die Ergebnisse der Studie CHRONOS unklar.

Für das UE Infektionen, die länger als 2 Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen, das zur Beschreibung schwerer Verlaufsformen von Infektionen herangezogen wird, werden aufgrund der grundsätzlich geringen Ereigniszahlen (≤ 10 Ereignisse) keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Insgesamt wurden für die betrachteten Subgruppenmerkmale keine relevanten Effektmodifikationen beobachtet. Dies stimmt insofern mit dem Vorgehen des pU überein, als

dieser auf Basis der von ihm betrachteten Subgruppenmerkmale ebenfalls keine relevanten Effektmodifikationen beobachtet.

Der pU führt zudem Subgruppenanalysen zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Behandlung mit Ciclosporin nicht geeignet ist (CAFE-like), durch. Diese Teilpopulation wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht separat betrachtet (zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.2).

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [20].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus Modul 4 A des Dossiers hervor, ob sie nicht schwer/nicht schwerwiegend oder schwer/schwerwiegend sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Juckreiz

Der pU ordnet den Symptomendpunkt Juckreiz in die Endpunktkategorie schwere Symptome/Folgekomplikationen ein und begründet sein Vorgehen mit den medianen Ausgangswerten der Peak Pruritus NRS der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn von 7,7 (Dupilumab-Arm) bzw. 7,6 (Vergleichsarm). Der pU legt keine Unterlagen vor, die diese Einstufung begründen. Aus diesem Grund wird der Endpunkt Juckreiz abweichend von der Einschätzung des pU der Endpunktkategorie nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen zugeordnet.

Schlafstörungen

Die subjektive Bewertung des Endpunkts Schlaflosigkeit der Patientinnen und Patienten geht über eine VAS in den Gesamtscore des SCORAD ein [21]. Der höchstmögliche Wert liegt bei 10 und steht für eine maximale Ausprägung der Schlaflosigkeit. Analog zur Einschätzung der Endpunktkategorie des Symptoms Juckreiz, greift der pU für die Einschätzung des

Schweregrads des Symptoms Schlaflosigkeit auf die Daten zu Studienbeginn zurück. Basierend auf mittleren Ausgangswerten von 5,7 im Dupilumab-Arm bzw. 4,8 im Vergleichsarm auf der SCORAD-VAS ordnet der pU den Endpunkt Schlaflosigkeit der Endpunktkategorie schwere Symptome/Folgekomplikationen zu. Der pU legt keine Unterlagen vor, die diese Einstufung begründen. Daher wird der Endpunkt Schlafstörungen abweichend von der Einschätzung des pU der Endpunktkategorie nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen zugeordnet.

Patientenberichtete Symptomatik (POEM)

Der POEM ist ein Fragebogen zur subjektiven Erfassung der Häufigkeit von Symptomen der atopischen Dermatitis. Da der POEM nur die Häufigkeit und nicht die Schwere der Symptome erfasst, wird der POEM der Endpunktkategorie nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen zugeordnet. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS

Endpunktkategorie Endpunkt	Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtmortalität (Woche 52)	0 % vs. 0 %	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Juckreiz – Peak Pruritus NRS, Verbesserung um ≥ 4 Punkte	69,7 % vs. 36,9 % RR: 1,89 [1,50; 2,39]; $p < 0,001$ Sensitivitätsanalyse ^c : RR: 1,64 [1,27; 2,12] RR: 0,61 [0,47; 0,79] ^d Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Schlafstörungen SCORAD-VAS	-4,1 vs. -2,9 MD: -1,2 [-1,6; -0,7]; $p < 0,001$ Hedges' g ^e : -0,61 [-0,84; -0,38] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
patientenberichtete Symptomatik (POEM)	-13,8 vs. -6,7 MD: -7,0 [-8,51; -5,57]; $p < 0,001$ Hedges' g ^e : -1,05 [-1,28; -0,81] Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Gesundheitszustand EQ-5D-VAS	21,4 vs. 15,2 MD: 6,2 [2,46; 9,85]; $p < 0,001$ Hedges' g ^e : 0,37 [0,15; 0,59]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
DLQI (0 oder 1)	45,5 % vs. 17,8 % RR: 2,55 [1,82; 3,58]; $p < 0,001$ Sensitivitätsanalyse ^c : RR: 2,45 [1,74; 3,45] RR: 0,41 [0,29; 0,57] ^d Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI _o < 0,75 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
SUEs	3,6 % vs. 6,3 % RR: 0,57 [0,20; 1,64]; p = 0,302	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	2,7 % vs. 8,3 % RR: 0,33 [0,10; 1,07]; p = 0,049 ^f	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o höherer / geringerer Schaden nicht belegt ^g
Augenerkrankungen	30,0 % vs. 14,6 % RR: 2,05 [1,39; 3,04] RR: 0,49 [0,33; 0,72] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	61,8 % vs. 59,7 % RR: 1,04 [0,87; 1,23]; p = 0,740	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen, die länger als 2 Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen	0,9 % vs. 1,9 % RR: 0,48 [0,06; 3,92]; p = 0,594	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	26,4 % vs. 16,8 % RR: 1,57 [1,05; 2,33] RR: 0,64 [0,43; 0,95] ^d ; p = 0,033	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,0 höherer / geringerer Schaden nicht belegt ^g
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c: eigene Sensitivitätsanalyse</p> <p>d: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>e: Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>f: Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden</p> <p>g: Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; NRS: Numerical Rating Scale; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; RR: relatives Risiko; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TCS: topische Glukokortikoide; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dupilumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Juckreiz (Peak Pruritus NRS): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ patientenberichtete Symptomatik (POEM): Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▪ Schlafstörungen SCORAD-VAS: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar 	-
Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität: <ul style="list-style-type: none"> ▪ DLQI (0 oder 1): Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich 	-
-	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Augenerkrankungen: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
DLQI: Dermatology Life Quality Index; NRS: Numerical Rating Scale; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; TCS: topische Glukokortikoide; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus	

In der zusammenfassenden Betrachtung verbleiben positive Effekte für Dupilumab in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie ein negativer Effekt in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen.

Den positiven Effekten beträchtlichen und erheblichen Ausmaßes steht ein negativer Effekt beträchtlichen Ausmaßes gegenüber. Dieser negative Effekt stellt die positiven Effekte von Dupilumab nicht infrage.

Aufgrund der Einschränkungen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.3.2) ist unklar, inwieweit das beobachtete Ausmaß der Effekte bei den einzelnen Endpunkten bei einer vollständigen Umsetzung einer patientenindividuell optimierten Therapie in der Vergleichsgruppe erreicht worden wäre. Gleichzeitig wird wegen des Anteils der Patientinnen und Patienten, die potenziell nicht patientenindividuell optimiert behandelt wurden (etwa 16 %), nicht davon ausgegangen, dass die vorliegenden Effekte vollständig aufgehoben würden. Deshalb wird das Ausmaß des Zusatznutzens zusammenfassend als nicht quantifizierbar eingestuft. Hieraus ergibt sich insgesamt für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer

Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt	ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 4 ▪ Tacrolimus (topisch) ▪ UV-Therapie (UVA^b / NB-UVB) ▪ systemische Glukokortikoide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie) ▪ Ciclosporin 	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weist der G-BA darauf hin, dass bei der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorausgesetzt wird, dass bei einer Unverträglichkeit andere, alternative Wirkstoffe zur Anwendung kommen; dass der Ausschluss von topischen Therapien und / oder systemischen Therapien zur Behandlung der atopischen Dermatitis nicht einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht und dass eine unveränderte Beibehaltung der unzureichenden (Vor-)Therapie ebenfalls nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Der G-BA beschreibt, dass eine Therapieanpassung während der Schübe abzugrenzen ist von einer Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen und vorausgesetzt wird, diese jedoch nicht als patientenindividuell optimiertes Therapieregime im Rahmen des angestrebten Anwendungsgebietes anzusehen ist. Neben der Behandlung der Schübe sollte ebenso eine Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen im Rahmen der Studie möglich sein.</p> <p>b: UVA1 ist hiervon nicht umfasst, da ausgeschlossen</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UVB: Schmalband-Ultraviolett B-Licht (311 nm); pU: pharmazeutischer Unternehmer; UVA: Ultraviolett A-Licht</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Ergebnisse der Studien CHRONOS und CAFE einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Blauvelt A, De Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389(10086): 2287-2303.

Regeneron Pharmaceuticals. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to demonstrate the efficacy and long-term safety of dupilumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: study R668-AD-1224; statistical analysis plan amendment 1 [unveröffentlicht]. 2016.

Regeneron Pharmaceuticals. Study to assess the efficacy and long-term safety of dupilumab (REGN668/SAR231893) in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis (CHRONOS): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 17.10.2017 [Zugriff: 26.01.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02260986>.

Regeneron Pharmaceuticals. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to demonstrate the efficacy and long-term safety of dupilumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: study R668-AD-1224; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2016.

Regeneron Pharmaceuticals. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to demonstrate the efficacy and long-term safety of dupilumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 26.01.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003254-24/DE>.

Regeneron Pharmaceuticals. Study to assess the efficacy and long-term safety of dupilumab (REGN668/SAR231893) in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis (CHRONOS): study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 17.10.2017 [Zugriff: 26.01.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02260986>.

Regeneron Pharmaceuticals. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to demonstrate the efficacy and long-term safety of dupilumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: study R668-AD-1224; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Regeneron Pharmaceuticals. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to demonstrate the efficacy and long-term safety of dupilumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: study R668-AD-1224; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der G-BA hat für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

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

- topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 4
- Tacrolimus (topisch)
- UV-Therapie (UVA, wobei UVA1 hiervon nicht umfasst ist / NB-UVB)
- systemische Glukokortikoide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie)
- Ciclosporin

Zudem gibt der G-BA folgende Hinweise:

- Der Einsatz weiterer Therapieoptionen ist gesondert zu begründen.
- Ein ausschließlicher Placebovergleich entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
- Bei der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird vorausgesetzt, dass bei einer Unverträglichkeit andere, alternative Wirkstoffe zur Anwendung kommen.
- Es sollte dokumentiert werden, auf welche topischen Arzneimittel nicht angesprochen wurde und wie viele verschiedene Arzneimitteltherapien vor der Behandlung mit Dupilumab verwendet wurden. Weiterhin sollte die Basistherapie sowie die Therapie mit topischen Glukokortikoiden und / oder topischen Calcineurinhemmern dokumentiert werden.
- Eine Definition des Nichtansprechens ist im Dossier darzulegen und zu begründen.
- Das Vorliegen einer Unverträglichkeit ist zu dokumentieren.
- Der Ausschluss von topischen Therapien und / oder systemischen Therapien zur Behandlung der AD entspricht nicht einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
- Komorbiditäten und weitere Medikamente, die im Rahmen der Behandlung der Symptomatik der atopischen Dermatitis eingesetzt werden, sollten ebenso erfasst werden.

- Eine unveränderte Beibehaltung der unzureichenden (Vor-)Therapie entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Eine Therapieanpassung während der Schübe ist abzugrenzen von einer Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen und wird vorausgesetzt, ist jedoch nicht als patientenindividuell optimiertes Therapieregime im Rahmen des angestrebten Anwendungsgebietes anzusehen. Neben der Behandlung der Schübe sollte ebenso eine Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen im Rahmen der Studie möglich sein.

Der pU folgt grundsätzlich der Festlegung des G-BA, wobei er für die systemischen Glukokortikoide nicht explizit die nur kurzfristige Gabe im Rahmen einer Schubtherapie nennt. Zudem nennt der pU in Modul 3 A nicht die Hinweise des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. In Modul 4 A geht er in seiner Argumentation zur Relevanz der Studien CHRONOS und CAFE allerdings auf verschiedene Hinweise des G-BA ein.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung soll anhand patientenrelevanter Endpunkte zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität (krankheitsbedingt und therapieassoziiert), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit auf Basis von RCTs mit einer Behandlungsdauer von mindestens 12 Wochen erfolgen.

Den vom pU vorgenommenen Konkretisierungen der Fragestellung wird nur teilweise gefolgt. Abweichungen werden nachfolgend adressiert.

Patientenpopulation

Schweregrad der Erkrankung

Der pU erläutert, die Patientenpopulation in den durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien hinsichtlich des Schweregrads der Erkrankung zu beurteilen und mit der Population gemäß Zulassung abzugleichen. Er verweist hierzu auf verschiedene europäische und amerikanische Leitlinien [12,14,17,22,23], in denen jedoch zum einen unterschiedliche Instrumente zur Einstufung des Schweregrades einer atopischen Dermatitis empfohlen würden (SCORAD, EASI und IGA); zum anderen lägen in den Leitlinien für das gleiche Instrument teilweise unterschiedliche Angaben zu Schwellenwerten vor. So stufen die europäischen Leitlinien [24] einen SCORAD >40 als schwere Form der atopischen

Dermatitis ein, das Positionspapier der European Task Force on Atopic Dermatitis / European Academy of Dermatology and Venerology Eczema Task Force [12] schlage dagegen einen SCORAD > 50 oder das Vorliegen eines persistierenden Ekzems als schwere atopische Dermatitis vor.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für die eingeschlossenen Studien jeweils überprüft, inwieweit die jeweils eingesetzten Kriterien einem mittelschweren bis schweren Krankheitszustand entsprechen.

Eignung für eine systemische Therapie

Bezüglich der Eignung der Patientinnen und Patienten für eine systemische Therapie beruft sich der pU auf das Stufenschema der deutschen S2k-Leitlinie zur atopischen Dermatitis [9]. Aus Sicht des pU kommt eine systemische Therapie für Patientinnen und Patienten infrage, deren Erkrankung mit topischen Therapien (TCS, TCI) oder UV-Therapie nicht ausreichend kontrollierbar ist bzw. für die der Einsatz von topischen Therapien in der für einen ausreichenden klinischen Effekt notwendigen Wirkstoffstärke nicht oder nicht mehr ratsam ist. Der Einschätzung des pU wird nur teilweise gefolgt: Der pU lässt außer Acht, dass auch Patientinnen und Patienten, die in der Vergangenheit systemische Therapien zur Behandlung der atopischen Dermatitis erhalten haben, grundsätzlich für eine systemische Therapie geeignet sind. Da es sich bei der atopischen Dermatitis um eine fluktuierende Erkrankung handelt, besteht die Möglichkeit, dass bei einem Krankheitsschub aufgrund dessen Schwere oder Verschlechterung der Symptomatik eine systemische Therapie erforderlich wurde, auch wenn zu einem anderen Zeitpunkt die Gabe topischer Therapien ausreichend war.

Patientenpopulation mit hohem ungedecktem therapeutischen Bedarf („high unmet medical need“)

Der pU betrachtet in seinem Dossier separat die Patientenpopulation mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie mit Ciclosporin aufgrund von mangelnder Wirksamkeit, Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist. Für diese Patientinnen und Patienten sind laut pU die zugelassenen und empfohlenen Therapieoptionen weitgehend ausgeschöpft. Der pU bezeichnet diese Patientinnen und Patienten als solche mit hohem ungedecktem therapeutischen Bedarf („high unmet medical need“). Der pU beabsichtigt zu prüfen, inwieweit die von ihm für die Gesamtpopulation abgeleitete Aussage zum Zusatznutzen auch für diese spezifische Patientenpopulation Gültigkeit hat. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Die vom pU definierte Teilpopulation ist von der Zielpopulation für Dupilumab umfasst. Auch liegt für diese Teilpopulation keine separate zweckmäßige Vergleichstherapie vor. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden daher die Aussagen zum Zusatznutzen insgesamt für die Zielpopulation von Dupilumab abgeleitet.

Behandlungsdauer

Der pU schließt RCTs mit einer Behandlungsdauer von ≥ 12 Wochen ein. Als Begründung führt er an, dass in der Therapie der atopischen Dermatitis neben der langfristigen

Behandlung auch eine schnelle Symptombesserung relevant sei. Der pU verweist hierzu auf den schnellen Wirkungseintritt von Dupilumab sowie auf Studien [4,25,26], in denen sich erhebliche Effekte unter Dupilumab teilweise bereits in der ersten Behandlungswoche zeigten. Der größte Anteil des Behandlungseffekts von Dupilumab tritt nach Angaben des pU bereits bis Woche 8 auf, der maximale Behandlungseffekt werde nach 12 bis 16 Wochen erreicht.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden, abweichend vom Vorgehen des pU, Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 6 Monaten herangezogen. Eine solche Mindestbehandlungsdauer wurde auch vom G-BA empfohlen. Der Grund hierfür ist der chronisch-entzündliche Verlauf der atopischen Dermatitis. Insbesondere für die Zielpopulation der Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis stellen die dauerhafte Kontrolle der Erkrankung sowie die langfristige Schubprävention zentrale Therapieziele dar. Es ist nicht in Abrede zu stellen, dass neben einer langfristigen Krankheitskontrolle der atopischen Dermatitis auch schnelle Behandlungserfolge innerhalb eines Schubs von Bedeutung für die Patientinnen und Patienten sind, für eine umfassende Bewertung des Therapieerfolgs ist aber die vorgesehene Mindestbehandlungsdauer notwendig.

Eine Kommentierung der vom pU gewählten Endpunkte befindet sich in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Methodik des pU zur Darstellung von Studiendesign und zu Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befindet sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, das Studiendesign der eingeschlossenen RCT gemäß den Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statements zu beschreiben. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU beschreibt, welche Merkmale er zur Charakterisierung der Patientinnen und Patienten der eingeschlossenen Studien heranzieht. Diese Merkmale sind zur Beschreibung der Population ausreichend.

Endpunkte

Der pU beschreibt in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.2 des Dossiers die von ihm betrachteten Endpunkte und begründet darin auch deren Patientenrelevanz.

Die abschließende Auswahl der Endpunkte für die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung. Sie wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

Statistische Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Statistische Methodik und Effektmaße

Der pU legt für den Vergleich der Behandlungsgruppen für dichotome Endpunkte die lokal berechneten Effektmaße relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Risikodifferenz (RD) mit Konfidenzintervallen basierend auf einer Normalverteilungsapproximation sowie einer Nullzellenkorrektur vor, bei der zu jeder Zelle der Vierfeldertafel der Wert 0,5 hinzuaddiert wird. Zur Analyse stetiger Zielgrößen werden Analysis of covariance (ANCOVA)-Modelle adjustiert nach den Stratifikationsfaktoren der Randomisierung verwendet. Dieses Vorgehen ist adäquat.

Metaanalysen

Da nur 1 relevante Studie für die Nutzenbewertung herangezogen wird, wird auf die Bewertung der vom pU beschriebenen Methodik von Metaanalysen verzichtet.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu Sensitivitätsanalysen. Der pU führt aus, dass die primäre Analyse der Studie CHRONOS eine Non-Responder-Imputation bei binären Variablen bzw. bei stetigen Variablen eine Multiple-Imputation(MI)-Methode mit Zensierung für Patientinnen und Patienten nach Erhalt einer Rescue-Behandlung oder fehlenden Werten vorsieht. Diese Art der Imputation wird vom pU als nicht geeignet angesehen, einen

Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber einem patientenindividuell optimierten Therapieregime zu untersuchen, da eine Therapieeskalation (etwa eine Rescue-Behandlung) als Teil der patientenindividuellen Therapieanpassung (Optimierung) zu sehen sei. Eine für die Nutzenbewertung relevante Auswertungsstrategie sei diejenige, die die zweckmäßige Vergleichstherapie am besten umsetzt und die die höchste Relevanz für den Versorgungsalltag hat. Eine solche Analyse verwende die tatsächlich beobachteten Werte für jede Patientin oder jeden Patienten unabhängig davon, ob zuvor eine Rescue-Behandlung benötigt oder die Behandlung mit der Studienmedikation bereits abgebrochen wurde. Dieser generellen Einschätzung wird gefolgt.

In Anbetracht dieser Überlegungen betrachtet der pU zur Beurteilung des Zusatznutzens solche Analysen als relevant, die unabhängig von der Durchführung einer Rescue-Therapie auf den tatsächlich beobachteten Werten ohne Ersetzung fehlender Werte basieren. Dies sind folgende in der Studie präspezifizierte Sensitivitätsanalysen:

- dichotome Endpunkte: keine Non-Responder-Imputation für Patienten nach Erhalt der Rescue-Behandlung und keine Imputation für fehlende Werte (All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use; in der Studie präspezifizierte Sensitivitätsanalyse Nr. 3)
- stetige Endpunkte: keine Verwendung von Imputationsmethoden (All Observed Values Regardless Rescue Treatment Use [ANCOVA]; in der Studie präspezifizierte Sensitivitätsanalyse Nr. 5)

Ergänzend zu diesen Analysen stellt der pU die Ergebnisse der primären Analyse der Studie dar. Darüber hinaus präsentiert der pU noch eine weitere von ihm als „hochkonservativ“ bezeichnete Sensitivitätsanalyse, bei der im Interventionsarm die primäre Ersetzungsstrategie der Studie und im Vergleichsarm die oben beschriebene Sensitivitätsanalyse eingesetzt wird.

Nach Einschätzung des pU wird bei den von ihm als relevant bezeichneten Analysen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Diese Einschätzung wird nicht geteilt. Bei den für die Nutzenbewertung relevanten Nutzenendpunkten (EQ-5D-VAS, POEM, DLQI, Schlafstörungen [SCORAD-VAS]) zeigt sich ein relevanter, zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlicher Anteil fehlender Werte von etwa 7 % im Dupilumab-Arm und 16 % im Kontrollarm. Beim Endpunkt Juckreiz (Peak Pruritus NRS) liegt ein Anteil fehlender Werte von insgesamt über 30 % vor.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher abweichend vom pU als adäquate Analyse eine Auswertungsstrategie gewählt, bei der nach einer Rescue-Behandlung die beobachteten Werte herangezogen werden, fehlende Werte jedoch geeignet ersetzt werden.

Im Falle stetiger Endpunkte entspricht dies einer weiteren in der Studie CHRONOS prädefinierten (aber vom pU nicht herangezogenen) Sensitivitätsanalyse, bei der fehlende Werte mittels multipler Imputation ersetzt werden. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse

werden für die Nutzenbewertung verwendet. Bei dichotomen Zielgrößen werden basierend auf der relevanten Analyse des pU eigene Sensitivitätsanalysen durchgeführt, bei denen die fehlenden Werte in beiden Behandlungsarmen gemäß dem Ereignisanteil in der Kontrollgruppe ersetzt werden. Um der Unsicherheit der Ersetzung von fehlenden Werten bei der Schätzung der Varianz Rechnung zu tragen, wird diese gemäß dem Data Set Re-Sizing Approach (Ansatz W3 in [19]) angepasst. Für die dichotomen Endpunkte werden in der vorliegenden Nutzenbewertung sowohl die Ergebnisse der vom pU betrachteten Analyse sowie die der eigenen Berechnung dargestellt. Die Ausmaßbestimmung erfolgt auf Basis der eigenen Sensitivitätsanalyse.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Der pU gibt an, Subgruppen mittels Interaktionstests mit Signifikanzniveau 0,05 zu bewerten. Dieser Methodik wird gefolgt.

Der pU legt keine Subgruppenergebnisse für den 2. Datenschnitt basierend auf der für die vorliegende Nutzenbewertung als adäquat eingeschätzten Auswertestrategie vor. Gemäß Einschätzung des pU und den zitierten Aussagen der EMA liefern beide Datenschnitte konsistente Ergebnisse, was sich auch in den vorliegenden Ergebnissen widerspiegelt. Da zudem die vom pU vorgelegten Subgruppenergebnisse des 1. Datenschnitts zu den relevanten Effektmodifikatoren die Signifikanzschwelle von 0,05 wesentlich überschreiten, ist davon auszugehen, dass sich für die entsprechenden Subgruppenergebnisse des 2. Datenschnitts ebenfalls keine signifikanten Effektmodifikationen ergeben. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden daher näherungsweise die Subgruppenergebnisse des 1. Datenschnitts herangezogen.

Der pU führt für die von ihm ausgewählten UEs von besonderem Interesse aufgrund der grundsätzlich geringen Ereigniszahlen (≤ 10 Ereignisse) keine Subgruppenanalysen durch. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren werden in Abschnitt 2.7.2.4.3 kommentiert.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Die Prüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Es wurden keine weiteren relevanten Studien zu Dupilumab im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, umfasst die RCTs CHRONOS und CAFE. Beide Studien vergleichen Dupilumab + TCS mit Placebo + TCS.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird, abweichend vom pU, ausschließlich die Studie CHRONOS herangezogen. Die Studie CAFE ist nicht geeignet, den Zusatznutzen von

Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.2.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Die folgenden Kommentare beziehen sich ausschließlich auf die Ausführungen des pU zur Studie CHRONOS.

Studiendesign

Das Design und die Studienpopulation der Studie CHRONOS sind in Abschnitt 2.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung beschrieben.

Bei der Studie CHRONOS handelt es sich um eine RCT zum Vergleich von Dupilumab mit Placebo. Zusätzlich erhielten alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Hintergrundtherapie, die zu Beginn der Studie aus mittelstark wirksamen TCS bestand und patientenindividuell angepasst werden konnte. Dies umfasste sowohl eine mögliche Therapieeskalation bei gleichbleibender oder sich verschlechternder Symptomatik als auch eine Reduktion bzw. Beendigung der Therapie nach Abklingen akuter Läsionen. Damit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie, einem patientenindividuell optimierten Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, in der Studie CHRONOS grundsätzlich umgesetzt. Einschränkungen sind in Abschnitt 2.3.2 beschrieben.

Population

In die Studie CHRONOS sollten Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, eingeschlossen werden. Einschlusskriterien für die Studie waren dabei ein IGA ≥ 3 , ein EASI-Wert ≥ 16 sowie ≥ 10 % von atopischer Dermatitis betroffene Körperoberfläche.

Für die Beurteilung des Schweregrads der atopischen Dermatitis gibt es derzeit keine einheitlichen Empfehlungen. Am häufigsten wird die Bewertung mittels der Instrumente SCORAD, EASI und IGA empfohlen [27]. Angaben zu konkreten Schwellenwerten für die Einstufung des Schweregrads liegen in den Leitlinien jedoch teilweise nicht vor [9,13], oder es werden je nach Leitlinie unterschiedliche Schwellenwerte für die Instrumente [12,14,17,22] oder die Anzahl der Schweregrade genannt. So liegt beispielsweise bei Betrachtung des EASI laut Leshem 2015 bei Werten zwischen 7,1 und 21,0 eine mittelschwere atopische Dermatitis vor [17], während nach Chopra 2017 ein entsprechender

Schweregrad bei Werten zwischen 6,0 und 22,9 vorliegt [22]. Zudem stellt bei den letztgenannten Autoren die Kategorie „sehr schwer“ den höchsten Schweregrad dar, während bei Leshem 2015 der höchste Schweregrad eine schwere atopische Dermatitis darstellt [17,22].

Die in den Einschlusskriterien der Studie CHRONOS genannten Schwellenwerte verschiedener Instrumente waren so definiert, dass von einer mindestens mittelschweren atopischen Dermatitis auszugehen ist – unabhängig davon, welchen Schwellenwert man zugrunde legt.

Patientenpopulation mit hohem ungedecktem therapeutischen Bedarf in der Studie CHRONOS (CAFE-like)

Neben den Auswertungen zur Gesamtpopulation der Studie CHRONOS legt der pU auch Analysen zu einer Teilpopulation der Patientinnen und Patienten dieser Studie mit nach seiner Ansicht hohem, bisher ungedecktem therapeutischen Bedarf vor („high unmet medical need“; siehe Abschnitt 2.7.2.1). Der pU bezeichnet diese Teilpopulation der Studie CHRONOS als „CAFE-like“, da in die Studie CAFE ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen sind, die seinen Kriterien für einen bisher ungedeckten therapeutischen Bedarf entsprechen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation abgeleitet. Eine separate Betrachtung der Patientenpopulation mit bisher ungedecktem therapeutischen Bedarf erfolgt nicht. Die Begründung ist Abschnitt 2.3.1 zu entnehmen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU bewertet in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) die Ergebnisse der von ihm herangezogenen Studien CHRONOS und CAFE als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext. Der pU vergleicht dazu die Parameter Alter, Geschlechterverteilung und Dauer der atopischen Dermatitis der Patientinnen und Patienten in den Studien CHRONOS und CAFE mit den Angaben aus 2 Querschnittsstudien (Atopic Health [28]; Epi AWARE [29]) und 1 nicht interventionellen prospektiven Kohortenstudie (TREATgermany-Register [30]). Aus der vom pU vorgelegten Referenz zur letztgenannten Kohortenstudie TREATgermany gehen die Angaben des pU allerdings nicht hervor.

Das Alter der Patientinnen und Patienten in den Studien CHRONOS und CAFE entspricht aus Sicht des pU dem der Patientinnen und Patienten in Deutschland. Für den Frauenanteil weist der pU darauf hin, dass die von ihm herangezogenen Quellen unterschiedliche Angaben liefern. Da die Subgruppenanalysen für das Geschlecht keine relevanten Effektmodifikationen zeigen, geht der pU jedoch davon aus, dass die Wirkung von Dupilumab geschlechtsunabhängig und die Übertragbarkeit auf die gesamte Zielpopulation gegeben ist, selbst wenn der Frauenanteil in den Studien von dem der deutschen Zielpopulation abweichen sollte.

Für die Dauer der Erkrankung liegen lediglich Angaben aus der Querschnittsstudie Atopic Health vor (Mittelwert: 22,1 Jahre). In den Studien CHRONOS und CAFE war die mittlere Dauer der Erkrankung von etwa 30 Jahren etwas höher. Da es sich in den beiden Studien und

der Querschnittsstudie jedoch jeweils um jahrzehntelang erkrankte Patientinnen und Patienten handelt, geht der pU von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse aus.

Ergänzend weist der pU darauf hin, dass es für das Merkmal Region keine Effektmodifikation gibt.

Zudem beschreibt er für jeden Endpunkt, dass sich die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen.

Weitere Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext legt der pU nicht vor.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial als niedrig. Der Einschätzung des pU wird gefolgt.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Der pU stuft das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig ein. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial der Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), POEM, DLQI, Schlafstörungen (SCORAD-VAS) und Juckreiz (Peak Pruritus NRS) als niedrig und damit die Ergebnissicherheit als hoch. Dieser Bewertung wird teilweise gefolgt. Aufgrund der Verletzung des ITT-Prinzips durch einen relevanten, zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlichen Anteil fehlender Werte (etwa 7 % im Dupilumab-Arm, 16 % im Vergleichsarm) wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Für die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), POEM und DLQI liegen valide Sensitivitätsanalysen vor, sodass die Ergebnissicherheit dieser Endpunkte trotz hohem Verzerrungspotenzial nicht herabgestuft wird. Für den Endpunkt Schlafstörungen (SCORAD-VAS) liegen keine Auswertungen mit adäquater Ersetzung vor, sodass hier von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen wird. Für den Endpunkt Juckreiz (Peak Pruritus NRS) liegen zwar Ergebnisse aus Analysen mit Ersetzung fehlender Werte vor. Aufgrund des hohen Anteils ersetzter Werte von über 30 % wird bei diesem Endpunkt die Ergebnissicherheit jedoch herabgestuft.

Die Schadenendpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs, Augenerkrankungen, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Infektionen, die länger als 2 Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen, sowie allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort werden – in Übereinstimmung mit dem pU – als niedrig verzerrt eingestuft. Der weitere in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellte Endpunkt Konjunktivitis (broad CMQ) wird ebenfalls als niedrig verzerrt bewertet.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

Morbidität

- Eczema Area and Severity Index (EASI): nicht eingeschlossen
 - Response (EASI 90, EASI 75): nicht eingeschlossen, ergänzend dargestellt

Der EASI ist ein Instrument, welches zur objektiven Erhebung des Schweregrades der atopischen Dermatitis eingesetzt wird [27,31,32]. Dabei bewertet der Arzt die Symptome Erythem, Ödem / Papelbildung, Abschürfungen sowie Lichenifikation der Haut jeweils getrennt für die Körperregionen Kopf und Hals, Rumpf, Arme und Beine mit einem Symptomwert zwischen 0 (keine Symptome) und 3 (schwere Symptome). Zusätzlich schätzt der Arzt den Anteil der betroffenen Körperoberfläche prozentual zur Gesamtkörperoberfläche. Aus diesen beiden Werten wird der Gesamtscore errechnet, wobei die verschiedenen Körperregionen unterschiedlich gewichtet werden. Der EASI kann Werte zwischen 0 und 72 erreichen. Höhere Werte bedeuten ein schwereres Krankheitsbild. Der EASI leitet sich vom im Anwendungsgebiet Psoriasis etablierten Instrument Psoriasis Area Severity Index (PASI) ab.

Der pU legt Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit EASI 90 und EASI 75 jeweils zu Woche 16 und zu Woche 52 vor. EASI 90 und EASI 75 bedeuten eine 90%ige beziehungsweise 75%ige Reduktion des EASI-Ausgangswertes (Response) und somit eine Reduktion der äußerlichen Anzeichen von atopischer Dermatitis.

Der pU führt aus, dass für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis eine Verbesserung des EASI um 90 % bzw. 75 % einen erheblichen Behandlungserfolg darstelle. Zudem weist der pU darauf hin, dass der G-BA sowohl die 75%ige als auch 90%ige Verbesserung des PASI, von dem sich der EASI ableitet, als patientenrelevant eingestuft hat [33]. Auch die EMA habe in der Beratung zur Zulassung von

Dupilumab eine Verbesserung des EASI um 75 % als ausreichend eingestuft, um einen Behandlungserfolg dazustellen [34]. Aus diesem Grund sei der EASI 75 als co-primärer Endpunkt in den Zulassungsstudien von Dupilumab definiert worden.

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Die Veränderungen der Symptome Erythem, Ödem / Papelbildung, Abschürfung sowie Lichenifikation der Haut, die über den EASI geschätzt werden, sind zwar patientenrelevant. Wie oben dargestellt, werden beim EASI diese Symptome jedoch aus verschiedenen betroffenen Körperregionen zusammengeführt. Aufgrund derartiger Integration der Werte gibt der finale EASI-Wert allein keine genaue Auskunft über die Lokalisation der betroffenen Körperstellen. Diese ist für die Einschätzung des patientenrelevanten Behandlungserfolges einer Therapie der atopischen Dermatitis bedeutsam, da auch bei einer Reduktion des EASI-Wertes möglicherweise Symptomausprägung an bestimmten Körperregionen wie zum Beispiel am Kopf bestehen bleibt, deren Betroffenheit von den Patientinnen und Patienten als besonders beeinträchtigend empfunden wird. Aufgrund der Anlage des Instruments erlauben Auswertungen zu EASI 90 und EASI 75 deshalb keine Rückschlüsse darauf, wie belastend die verbleibenden Symptome für die Patientinnen und Patienten sind. Eine Einschätzung der klinischen Relevanz der Änderungen im EASI ist aufgrund der Gestaltung des Instruments schwierig. Um diese Unsicherheiten aufzuheben, ist die Betrachtung des EASI 100 notwendig, durch den eine vollständige Remission der Erkrankung abgebildet ist. Die Auswertung des EASI 100 war in der Studie CHRONOS nicht geplant, der pU legt auch keine post hoc definierte Auswertung des EASI 100 vor.

Die Endpunkte EASI 90 und EASI 75 werden für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab nicht herangezogen. Die Ergebnisse beider Endpunkte zu Woche 52 sind in Anhang A des vorliegenden Berichts ergänzend dargestellt.

- Juckreiz – Peak Pruritus NRS: eingeschlossen

Die Peak Pruritus NRS ist ein Selbsterhebungsinstrument zur Ermittlung des maximalen Juckreizes innerhalb der letzten 24 Stunden [35]. Die Erfassung erfolgt mittels einer numerischen Skala von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Juckreiz). Die Erhebung des Juckreizes über die Peak Pruritus NRS erfolgte in der Studie CHRONOS bis Woche 16 täglich, danach war eine 1-mal wöchentliche Erhebung vorgesehen. Sofern die Patientinnen und Patienten den Juckreiz an einem Tag mehrfach eingeschätzt hatten, wurde der Durchschnitt aller genannten Werte gebildet.

Der pU legt in Modul 4 A Responderanalysen für eine Verbesserung zu Woche 16 und Woche 52 vor. Als Responsekriterien zieht der pU dabei eine Verbesserung um ≥ 4 und ≥ 3 Punkte als individuelle MID heran. Beide MIDs waren in der Studie CHRONOS präspezifiziert. In den Responderanalysen wurden nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die bereits zu Studienbeginn einen NRS-Wert für Juckreiz von ≥ 4 bzw. ≥ 3 aufwiesen. Dies trifft auf nahezu alle in die Studie CHRONOS eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu: zu Studienbeginn wiesen 102 von 106 (96,2 %) randomisierten Patientinnen

und Patienten im relevanten Dupilumab-Arm einen NRS-Wert ≥ 4 auf, im Vergleichsarm waren es 299 von 315 (94,9 %).

Zusätzlich zu den Auswertungen als Responderanalysen betrachtet der pU die mittlere Veränderung der Peak Pruritus NRS für Juckreiz an Woche 16 und Woche 52 im Vergleich zu den Ausgangswerten zu Studienbeginn.

Das Symptom Juckreiz wurde in der Studie CHRONOS zusätzlich auch über die SCORAD-VAS zu Juckreiz erhoben. Hierfür liegen allerdings keine separaten Auswertungen vor.

Juckreiz wird als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Responderanalyse zur Peak Pruritus NRS mit der MID 4 zu Woche 52 herangezogen. Zusätzlich zu der Analyse des pU zur MID 4 wird zudem eine eigene Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der fehlende Werte adäquat ersetzt werden (siehe Abschnitt 2.7.2.2). Die Responderanalyse mit der MID 3 zeigt vergleichbare Ergebnisse wie jene mit der MID 4. Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als auch er primär die Verbesserung um ≥ 4 Punkte heranzieht, allerdings berücksichtigt der pU auch die Ergebnisse zu Woche 16.

- SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD)
 - Response (SCORAD 90, SCORAD 75, SCORAD 50): nicht eingeschlossen

Der SCORAD ist ein etabliertes Instrument zur Beurteilung des Schweregrads der atopischen Dermatitis [21,27,31]. Er setzt sich aus 3 Komponenten zusammen. Die Komponente A ist die Beurteilung des flächenhaften Ausmaßes der Hautveränderungen durch den Arzt. Als Komponente B beurteilt der Arzt die Intensität der Hautveränderungen für 6 Symptome der atopischen Dermatitis (Erythem, Ödem / Papelbildung, Nässen / Krustenbildung, Hautabschürfung, Lichenifikation sowie Trockenheit nicht befallener Haut) auf einer Skala von 0 (keine Symptome) bis 3 (schwere Symptome). Mit der Komponente C werden patientenberichtete Parameter erhoben, indem die Patientinnen und Patienten die durchschnittliche Schwere der beiden Symptome Schlaflosigkeit und Juckreiz der letzten 3 Tage oder Nächte jeweils auf einer VAS von 0 (keine Symptome) bis 10 (schwerste Symptome) bewerten [21]. Aus den 3 Komponenten des SCORAD (flächenhaftes Ausmaß, Intensität der Hautveränderungen und patientenberichtete Parameter) wird ein Gesamtscore errechnet, wobei die 3 Komponenten unterschiedlich gewichtet werden ($A/5 + 7B/2 + C$). Der SCORAD kann Werte zwischen 0 und 103 annehmen. Ein hoher Gesamtscore entspricht einem hohen Schweregrad.

Der pU führt aus, dass alle in den SCORAD eingehenden Komponenten von den Betroffenen wahrgenommen werden und zu einer erheblichen Beeinträchtigung führen können. Eine 50%ige, 75%ige oder 90%ige Reduktion des SCORAD gegenüber dem SCORAD-Wert zu Studienbeginn stellen aus Sicht des pU einen erheblichen Behandlungserfolg für die

Patientinnen und Patienten dar. Entsprechend zieht der pU den SCORAD 50, den SCORAD 75 und den SCORAD 90 zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Die Hautveränderungen sowie die Symptome Juckreiz und Schlaflosigkeit, die über den SCORAD bewertet werden, sind zwar patientenrelevant; allerdings werden bei dem SCORAD, ähnlich wie auch beim EASI (siehe oben), alle Symptome in einem Gesamtscore zusammengeführt. Aufgrund der Anlage des Instruments erlauben Auswertungen des Gesamtscores somit keine Rückschlüsse darauf, wie belastend die einzelnen Symptome (Hautveränderungen, Juckreiz, Schlaflosigkeit) separat für die Patientinnen und Patienten sind.

Für die Hautveränderungen gibt der SCORAD-Gesamtscore – zusätzlich zu der Tatsache, dass darin Juckreiz und Schlaflosigkeit miterfasst sind – keine genaue Auskunft über die Lokalisation der betroffenen Körperstellen. Diese ist für die Einschätzung des patientenrelevanten Behandlungserfolges einer Therapie der atopischen Dermatitis bedeutsam, da auch bei einer Reduktion des SCORAD-Gesamtscores möglicherweise eine Symptomausprägung an bestimmten Körperregionen wie zum Beispiel am Kopf bestehen bleibt, deren Betroffenheit von den Patientinnen und Patienten als besonders beeinträchtigend empfunden wird.

Für die beiden anderen im SCORAD-Gesamtscore enthaltenen Symptome (Schlaflosigkeit und Juckreiz) liegen in der Studie CHRONOS zudem separate, aussagekräftigere Auswertungen vor. So sind für den Endpunkt Schlaflosigkeit separate Auswertungen der SCORAD-VAS vorhanden. Für den Endpunkt Juckreiz ist dies nicht der Fall, allerdings wurde dieser Endpunkt in der Studie zusätzlich über die Peak Pruritus NRS erhoben.

Eine Einschätzung der klinischen Relevanz der Änderungen im SCORAD-Gesamtscore ist aufgrund der Gestaltung des Instruments schwierig. Um diese Unsicherheiten aufzuheben, ist die Betrachtung des SCORAD 100 notwendig, durch den eine vollständige Remission der Erkrankung abgebildet ist. Die Auswertung des SCORAD 100 war in der Studie CHRONOS nicht geplant, der pU legt auch keine post hoc definierte Auswertung des SCORAD 100 vor.

Die Endpunkte SCORAD 50, SCORAD 75 und SCORAD 90 werden für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab nicht herangezogen. Die Ergebnisse für SCORAD 75 und SCORAD 90 zu Woche 52 sind in Anhang A des vorliegenden Berichts ergänzend dargestellt.

- patientenberichtete Symptomatik (POEM): eingeschlossen

Der POEM ist ein Instrument zur Erfassung der Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit atopischer Dermatitis [31,36-38]. In dem Fragebogen wird die Häufigkeit des Auftretens 7 verschiedener Symptome der atopischen Dermatitis (Juckreiz, Schlafstörungen, Blutungen der Haut, nässende Haut, rissige Haut, schuppige Haut, trockene/raue Haut) innerhalb der vorangegangenen Woche erfasst [36]. Die Häufigkeit wird anhand einer Likert-Skala erhoben

(0 = kein Tag, 1 = 1 bis 2 Tage, 2 = 3 bis 4 Tage, 3 = 5 bis 6 Tage, 4 = jeder Tag). Es wird ein Gesamtscore gebildet, der Werte zwischen 0 und 28 annehmen kann. Ein hoher Wert entspricht hierbei einer schweren Symptomatik.

Der pU zieht Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Reduktion des POEM ≥ 4 und ≥ 3 Punkte jeweils zu Woche 16 und Woche 52 heran. Weiterhin stellt der pU die mittlere Veränderung des POEM zu Woche 16 und Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn dar.

Die vom pU ausgewählten Responsekriterien werden auf Grundlage der vom pU vorgelegten Publikation [38] als nicht valide erachtet, da sich hieraus keine eindeutige MID ableiten lässt. Je nach verwendeter Methodik zeigen sich unterschiedliche MIDs. Auch die Autoren selbst bezeichnen ihre Arbeit als erste Annäherung an eine MID, die es durch weitere Evidenz zu bestätigen gilt. Zudem waren die vom pU herangezogenen MIDs in der Studie CHRONOS nicht präspezifiziert. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die mittlere Veränderung des POEM zu Woche 52 im Vergleich zum Studienbeginn herangezogen.

- Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS): eingeschlossen

Die Erhebung des Gesundheitszustands über die EQ-5D-VAS erfolgt anhand einer VAS von 0 mm bis 100 mm, auf welcher die Patientin oder der Patient die Frage hinsichtlich ihres oder seines Gesundheitszustandes zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei steht 0 mm für den schlechtesten und 100 mm für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand.

Der pU legt Responderanalysen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme der EQ-5D-VAS $\geq 3,82$ Punkte (mm) zu Woche 16 und Woche 52 jeweils im Vergleich zu Studienbeginn vor. Weiterhin stellt er die mittlere Änderung der EQ-5D-VAS zu Woche 16 und Woche 52 jeweils im Vergleich zu Studienbeginn dar.

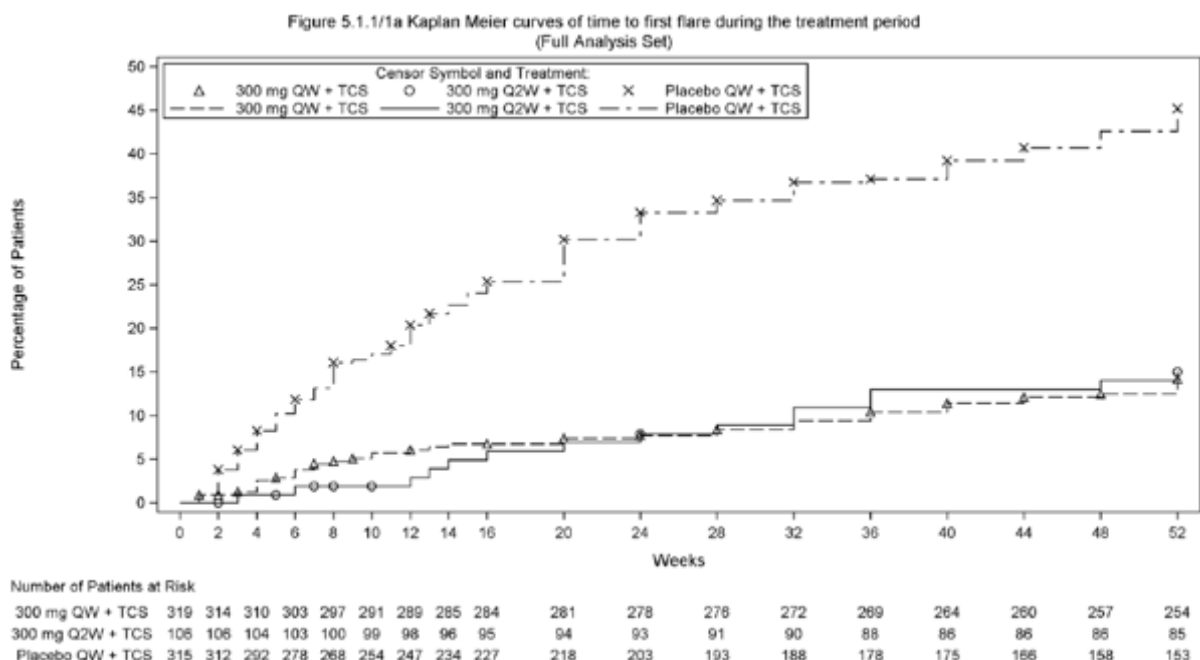
Die Erfassung des Gesundheitszustandes mittels einer VAS wird als patientenrelevant eingestuft. Zur Bestimmung des Zusatznutzens von Dupilumab wird die mittlere Veränderung des EQ-5D-VAS von Studienbeginn zu Woche 52 herangezogen. Die vom pU herangezogene MID wird als nicht valide erachtet, da sich auf Grundlage der vom pU vorgelegten Publikation [39] keine eindeutige MID ableiten lässt.

- symptomatischer Schub: eingeschlossen, aber keine verwertbaren Daten
 - Anzahl symptomatischer Schübe: keine verwertbaren Daten
 - Zeit bis zum 1. symptomatischen Schub: keine verwertbaren Daten

Die atopische Dermatitis ist unter anderem charakterisiert durch Krankheitsschübe unterschiedlicher Dauer und Schwere [9]. Symptomatische Krankheitsschübe werden grundsätzlich als patientenrelevant eingestuft. Die in der Studie beobachteten Ergebnisse zu diesem Endpunkt sind jedoch nicht interpretierbar und werden entgegen dem Vorgehen des pU für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

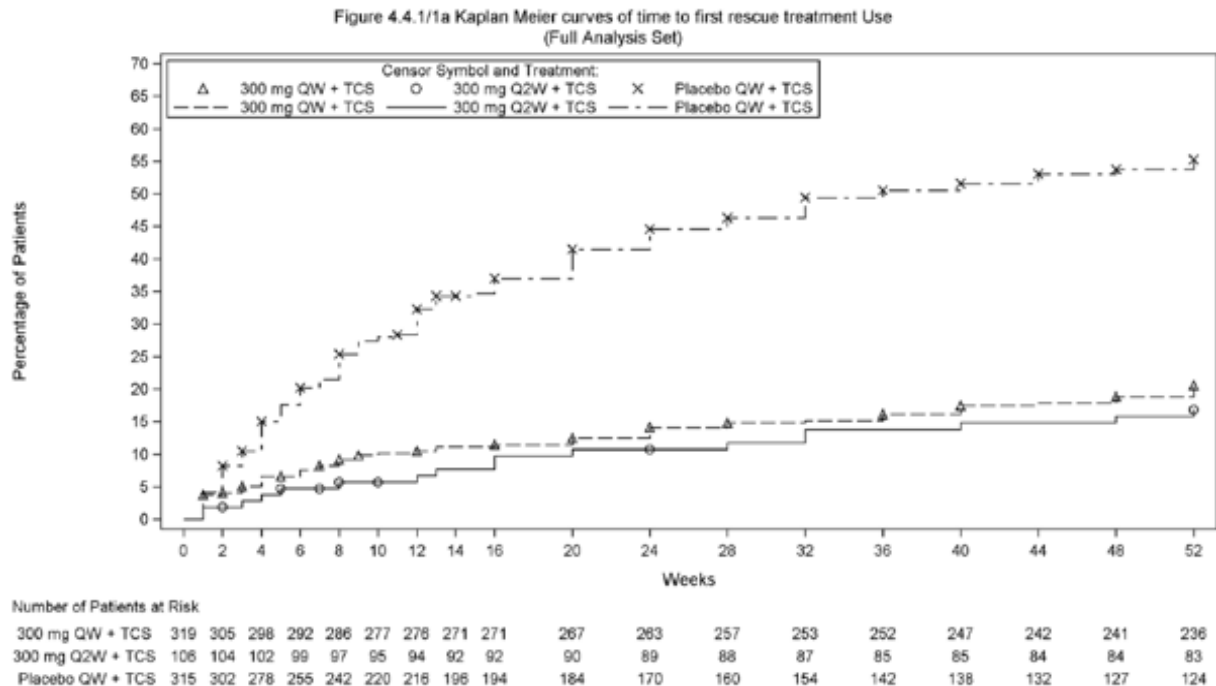
Dies liegt darin begründet, dass ein Schub in der Studie CHRONOS definiert war als eine Verschlechterung der Erkrankung, die eine Therapieeskalation bzw. -intensivierung erforderlich machte. Aus dem Einschlusskriterium „erkennbares Nicht-Ansprechen der Therapie oder Schub, welche eine Intensivierung der Therapie erforderlich macht“ geht hervor, dass zu Studienbeginn alle Patientinnen und Patienten unzureichend behandelt waren. Gemäß der Vorgabe im Studienprotokoll begannen alle Patientinnen und Patienten mit mittelstark wirksamen TCS. Da diese Vorgabe für alle Patientinnen und Patienten unabhängig von der Krankheitsintensität galt, stellt sich insbesondere für den Studienbeginn die Frage, ob diese Therapie jeweils die patientenindividuell optimierte Therapie war, oder ob im Einzelfall eine intensivere Therapie zur Schubvermeidung erforderlich gewesen wäre (siehe auch Abschnitt 2.3.2).

Der in Abbildung 2 dargestellten Kaplan-Meier-Kurve ist zu entnehmen, dass die Schübe vor allem innerhalb der ersten Studienwochen auftreten und im zeitlichen Verlauf seltener werden. Dies wird gestützt durch den gesteigerten Einsatz an Rescue-Therapien in den ersten Wochen der Studie (Abbildung 3). Es ist möglich, dass ein Teil der Krankheitsschübe zu Beginn der Studie auf eine unzureichende Therapieeinstellung der Patientinnen und Patienten zurückzuführen sind. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Schübe nicht interpretierbar und werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Dies widerspricht dem Vorgehen des pU, der die Anzahl symptomatischer Schübe sowie Auswertungen der Zeit bis zum 1. symptomatischen Schub zu Woche 16 und Woche 52 betrachtet.



Anmerkung: für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Studienarme relevant: 300 mg Q2W + TCS (Dupilumab 300 mg alle 2 Wochen subkutan) sowie Placebo + TCS

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum 1. Schub (2. Datenschnitt 16.12.2016)



Anmerkung: für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Studienarme relevant: 300 mg Q2W + TCS (Dupilumab 300 mg alle 2 Wochen subkutan) sowie Placebo + TCS

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur 1. Rescue-Behandlung (2. Datenschnitt 16.12.2016)

- Schlafstörungen (SCORAD-VAS): eingeschlossen

Schlafstörungen wurden in der Studie CHRONOS mittels der VAS zu Schlafstörungen des SCORAD sowie durch die Frage 2 des Fragebogens POEM durch die Patientin oder den Patient erfasst. Die VAS des SCORAD umfasst eine Skala von 0 (keine Schlaflosigkeit) bis 10 (schlimmste vorstellbare Schlaflosigkeit).

Der pU legt zur SCORAD-VAS die mittlere Veränderung zu Woche 16 und Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn vor.

Zur Frage 2 des POEM stellt der pU im Dossier folgende Auswertungen zu Woche 16 und Woche 52 dar:

- Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung ≥ 1 Kategorie/Punkt der Frage 2 des POEM zu Woche 16 und Woche 52 jeweils im Vergleich zu Studienbeginn
- Anteil der Patientinnen und Patienten, die Frage 2 des POEM zu Woche 16 bzw. Woche 52 mit „an keinem Tag“ oder „an 1 bis 2 Tagen“ beantworten und zwischen Studienbeginn und Woche 16 bzw. Woche 52 eine Verbesserung ≥ 2 Kategorien/Punkte zeigen

Die Erfassung der Schlaflosigkeit mittels der SCORAD-VAS wird als patientenrelevant eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird die

mittlere Veränderung der VAS von Studienbeginn zur Behandlungswoche 52 herangezogen. Die Auswertungen zur Frage 2 des POEM werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Eine separate Betrachtung einzelner Fragen eines Instruments kann bei einem Symptomfragebogen sinnvoll sein. Für die Auswertung des POEM ist jedoch nur ein Gesamtscore vorgesehen (siehe hierzu auch die Beschreibung des POEM).

- Schmerz: eingeschlossen

Der pU erläutert, dass bei einer globalen Umfrage unter Patientinnen und Patienten mit atopischer Dermatitis (HOME-Initiative; Harmonising Outcome Measures for Eczema) Schmerz (pain/soreness) neben Juckreiz das am häufigsten als ziemlich oder sehr wichtig eingestufte Symptom war. Auf dem internationalen Konsens-Meeting der HOME-Initiative sei jedoch kein Konsens erzielt worden, ob Schmerz ein eigenes Symptom der atopischen Dermatitis darstellt oder lediglich als Folge anderer Symptome wie rissiger Haut auftritt. Daher sei Schmerz letztendlich nicht in den Katalog der wesentlichen Symptome der atopischen Dermatitis aufgenommen worden [40]. Zudem sei über einen webbasierten Fragebogen zur Untersuchung von Juckreiz-Charakteristika eine Korrelation zwischen Juckreiz und Schmerz gezeigt worden [41]. Der pU weist darauf hin, dass aus diesem Grund keine der Studien zu Dupilumab eine Erfassung des Symptoms Schmerz vorsah. Eine Bewertung der Schmerzempfindung der Patientinnen und Patienten über die Dokumentation unerwünschter Ereignisse stuft der pU als nicht geeignet ein, da diese den Ist-Zustand zu Behandlungsbeginn außer Acht ließen sowie keine differenzierte Betrachtung von Schmerzempfindungen der betroffenen Hautareale ermöglichten. Aus diesem Grund berücksichtigt der pU den Endpunkt Schmerz in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Der Endpunkt Schmerz wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als patientenrelevanter Endpunkt eingeschlossen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- DLQI: eingeschlossen

Der DLQI ist ein validiertes Instrument zur Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Hauterkrankungen. Das Instrument besteht aus 10 Fragen und 6 Domänen, die verschiedene Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfragen [42,43]. Jede Frage wird auf einer Likert-Skala von 0 bis 3 bewertet. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 30 annehmen, wobei höhere Werte eine höhere Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität darstellen.

Der pU legt, jeweils zu Woche 16 und Woche 52, folgende Auswertungen zum DLQI vor:

- Anteil an Patientinnen und Patienten, die einen DLQI Gesamtscore von 0 oder 1 (kaum oder nicht mehr beeinträchtigte Lebensqualität) erreichen
- Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Reduktion des DLQI ≥ 4 Punkte
- Änderung des DLQI im Vergleich zu Studienbeginn

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität spezifisch für Hautkrankheiten durch den DLQI wird als patientenrelevant eingestuft.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Analysen basierend auf dem Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zur Behandlungswoche 52 herangezogen. Zusätzlich zu der Analyse des pU zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 52 wird zudem eine eigene Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der fehlende Werte adäquat ersetzt werden (siehe Abschnitt 2.7.2.2).

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUEs: eingeschlossen
- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen
- UEs nach Schweregrad: nicht eingeschlossen

Der pU stellt in seinem Dossier UEs nach den Schweregraden mild, moderat und schwer dar. Diese werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da der Schweregrad bereits über die Einteilung schwerwiegend (SUE) und nicht schwerwiegend erfolgt.

- UEs mit einem Gruppenunterschied von $\geq 5\%$: nicht eingeschlossen

Zudem stellt der pU UEs dar, bei denen hinsichtlich deren Auftretens ein Gruppenunterschied von $\geq 5\%$ beobachtet wurde. Eine Beurteilung der jeweiligen Patientenrelevanz nimmt der pU nicht vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden spezifische UEs gemäß dem nachfolgend beschriebenen Vorgehen ausgewählt.

- spezifische UEs: eingeschlossen, mit Abweichungen von der Auswahl des pU

Der pU zeigt in Modul 4 A eine Auswahl spezifischer UEs bzw. UEs von besonderem Interesse. Diese umfassen Infektionen, die mit parenteralen Antibiotika behandelt werden müssen; abdominale und gastrointestinale Infektionen; Infektionen, die länger als 2 Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen; opportunistische Infektionen; schwere Infektionen; akute allergische Reaktionen; Mycosis fungoides oder andere Formen kutaner T-Zell-Lymphome; Superinfektionen (Hautinfektionen [ohne Herpesinfektionen]). Das Vorgehen des pU wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht übernommen.

Die Auswahl spezifischer UEs für die Nutzenbewertung erfolgte zum einen anhand der in der Studie CHRONOS aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und der Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Zum

anderen konnten auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik wurden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- Augenerkrankungen (SOC); ergänzend: Konjunktivitis (broad CMQ)
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)
- Infektionen, die länger als 2 Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen (schwere Infektionen)
- allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)

Das Auftreten von Augenerkrankungen (SOC) stellt für die vorliegende Nutzenbewertung einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Zudem wird ergänzend der Endpunkt Konjunktivitis dargestellt. Dieser Endpunkt wurde in der Studie CHRONOS nachträglich als „broad CMQ“ ausgewertet, da in vorangegangenen Phase-3-Studien ein vermehrtes Auftreten von Konjunktividen unter Dupilumab beobachtet worden war. Die Operationalisierung dieser CMQ bildet das UE „Konjunktivitis“ umfassender ab als die SOC Augenerkrankungen: So sind die PTs „Konjunktivitis“, „Bindehautentzündung bakteriell“ und „virale Konjunktivitis“, die in der Studie CHRONOS in der SOC Augenerkrankungen nicht erfasst wurden, in der Operationalisierung Konjunktivitis (broad CMQ) enthalten.

Das Heranziehen der Operationalisierung „Infektionen, die länger als 2 Wochen mit oralen Antibiotika, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen behandelt werden müssen“ dient einer übergreifenderen Auswertung von „Infektionen und parasitären Erkrankungen“ und wird zur Beschreibung schwerer Verlaufsformen von Infektionen herangezogen. Als SUE eingestufte Infektionen sind nur sehr selten aufgetreten (siehe Tabelle 24).

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Im Studienprotokoll zur Studie CHRONOS wurden keine Subgruppenmerkmale präspezifiziert. Allerdings finden sich eine Reihe von präspezifizierten Subgruppenmerkmalen im statistischen Analysenplan zur Studie. Der pU untersucht in Modul 4 A verschiedene Subgruppenmerkmale. Von diesen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende Effektmodifikatoren als relevant erachtet:

- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Alter (≥ 18 bis < 40 Jahre / ≥ 40 bis < 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Region (Asien-Pazifik / Osteuropa / Nord- und Südamerika / Westeuropa)
- Krankheitsschwere zu Studienbeginn (IGA = 3 / IGA = 4)

Als weiterer relevanter Effektmodifikator wurde abweichend vom pU zudem das Merkmal Juckreiz (Peak Pruritus NRS < 7 / ≥ 7) zu Studienbeginn identifiziert. Allerdings lagen weder in Modul 4 A noch in den weiteren Studienunterlagen Auswertungen zu den für die

vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studienarmen vor. Eigene Berechnungen waren auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich. Der Einfluss dieses Effektmodifikators auf die Ergebnisse der Studie CHRONOS ist somit unklar.

Zum generellen Vorgehen bei der Bewertung der Subgruppenanalysen siehe Abschnitt 2.7.2.2.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dupilumab herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dupilumab herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dupilumab herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU zieht die beiden RCTs CHRONOS und CAFE zum Vergleich von Dupilumab + TCS mit Placebo + TCS heran.

Beide Studien ordnet er der Evidenzstufe 1b zu und stuft das Verzerrungspotenzial sowohl endpunktübergreifend als auch endpunktspezifisch jeweils als niedrig ein. Der pU leitet daraus eine hohe Ergebnissicherheit ab (Evidenzstufe Ib). Zudem sei die vorliegende Evidenz durch eine metaanalytische Zusammenfassung beider Studien mit homogenen Therapieeffekten in fast allen Endpunkten der Evidenzstufe Ia zuzuordnen.

Der pU hebt bei seiner Beurteilung das verblindete Studiendesign, die Präspezifizierung der Analysen, die Erhebung patientenrelevanter Endpunkte, die hohe interne und externe Validität der Studien sowie die präspezifizierte Selektion der Teilpopulation mit hohem therapeutischen Bedarf („CAFE-like“-Population) der Studie CHRONOS hervor. Insbesondere betont der pU die geringe Abbruchrate und die aus seiner Sicht dadurch bedingte nahezu vollständige Datenerfassung. Die niedrige Abbruchrate weist zudem darauf hin, dass die im

Kontrollarm gegebene Intervention nicht als Untertherapie (Fortführung einer nicht ausreichenden Therapie) anzusehen sei.

Aus Sicht des pU können auf Basis von 2 RCTs mit hoher Ergebnissicherheit Belege für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Die Aussage zum Zusatznutzen treffe dabei aufgrund homogener Therapieeffekte in der CHRONOS- und CAFE-Studie gleichermaßen für die Gesamtpopulation wie auch für die Teilpopulation mit hohem therapeutischen Bedarf zu.

Abweichend vom Vorgehen des pU wird nur die Studie CHRONOS in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Die vom pU zusätzlich dargestellte Teilpopulation der Studie CHRONOS mit hohem ungedeckten therapeutischen Bedarf wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht separat betrachtet. Zur Begründung des Ausschlusses der Studie CAFE siehe Abschnitt 2.3.2.

Bezüglich der Einschätzung der Patientenrelevanz sowie des Verzerrungspotenzials der Endpunkte der Studie CHRONOS wird dem pU in Teilen gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird dem pU folgend als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie CHRONOS bestehen Einschränkungen für den Behandlungsbeginn sowie den Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, für die eine proaktive Therapie die patientenindividuell optimierte Therapie dargestellt hätte. Dies ist umfassend in Abschnitt 2.3.2 beschrieben.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Anhand der Ergebnisse der direkt vergleichenden Studien CHRONOS und CAFE leitet der pU für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ab. Maßgeblich bei der Erwägung sind der abgeleitete Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für die vom pU eingeschlossenen Endpunkte, EASI 90, Juckreiz, SCORAD 50, SCORAD 75 und DLQI. Für die Endpunkte EASI 75, POEM, Schlafstörungen (erfasst über SCORAD-VAS und Frage 2 des POEM) beansprucht der pU jeweils einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für symptomatische Schübe (Anzahl symptomatischer Schübe, Zeit bis zum 1. symptomatischen Schub) leitet der pU einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab sowie für den Gesundheitszustand (erfasst über EQ-5D-VAS) einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen. Ein Hinweis auf einen höheren Schaden mit dem Ausmaß

beträchtlich liege einzig beim spezifischen UE Augenerkrankungen vor. Diese seien allerdings gut behandelbar und stellen den Zusatznutzen von Dupilumab nicht infrage.

Der Zusatznutzen gelte sowohl für die Zulassungspopulation von Dupilumab als auch für die Teilpopulation mit hohem therapeutischen Bedarf (Patientinnen und Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Behandlung mit Ciclosporin nicht infrage kommt).

Bezüglich der Relevanz und Interpretation der Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte ergeben sich in der vorliegenden Nutzenbewertung Abweichungen von der Einschätzung des pU (siehe Abschnitte 2.4.3 und 2.7.2.4.3). Die vom pU zusätzlich betrachtete Teilpopulation mit hohem therapeutischen Bedarf wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht separat betrachtet. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.2.

Einzelheiten zur Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, sind in Abschnitt 2.5 dargestellt.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dupilumab eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dupilumab herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die atopische Dermatitis stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Dupilumab als erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt [11].

Der pU stellt im Dossier darüber hinaus eine eigens berechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten mit besonders hohem therapeutischen Bedarf dar. Da in der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie diese Unterteilung nicht vorgenommen wird, findet eine Berücksichtigung in der vorliegenden Dossierbewertung nicht statt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt den hohen medizinischen Bedarf im Hinblick auf die schweren Verlaufsformen der atopischen Dermatitis. Er hebt Patientinnen und Patienten mit Bedarf an systemischen Therapien hervor, bei denen die bisher verfügbaren Therapieoptionen nicht ausreichend wirksam oder aufgrund gravierender Nebenwirkungen für eine Langzeitanwendung ungeeignet sind.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU stützt seine Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf eine eigens durchgeführte Analyse von GKV-Routinedaten [44]. Die Datenbasis bildet die Arvato-Forschungsdatenbank, die Daten von etwa 3 Millionen Versicherten aus 7 verschiedenen gesetzlichen Krankenkassen beinhaltet. Der pU wählt als Analysezeitraum die Jahre 2011 bis 2015. Die Basispopulation bilden 1 306 637 Personen, die über die letzten 3 Jahre dieses Zeitraums (2013 bis 2015) durchgängig versichert waren. Darunter befinden sich laut pU 1 083 006 Erwachsene.

Innerhalb der Basispopulation bestimmt der pU zunächst die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit atopischer Dermatitis. Anschließend ermittelt er darunter die Personen, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt. Dazu nutzt er bestimmte Therapieverläufe auf Basis der Arzneimittel-Verordnungen. In Anlehnung an das Schema der Stufentherapie aus der Leitlinie Neurodermitis der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. [9], geht der pU davon aus, dass auf diese Weise eine Abgrenzung der mittelschweren/ schweren Erkrankung von den leichteren Verlaufsformen erfolgt. Es werden Anteilswerte für die verschiedenen Therapieverläufe ermittelt, die laut pU auf eine

Eignung der Personen für eine systemische Therapie schließen lassen. Abschließend führt der pU eine Hochrechnung der Anteile auf die gesamte GKV-Population durch, um die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zu bestimmen. Im Folgenden sind die einzelnen Berechnungsschritte genauer beschrieben.

Patientinnen und Patienten mit atopischer Dermatitis

Zur Identifikation von gesicherten Fällen atopischer Dermatitis verwendet der pU in der Routinedatenanalyse die Diagnosekategorie L20 (Atopisches [endogenes] Ekzem) gemäß International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10. Er berücksichtigt Patientinnen und Patienten mit mindestens einer stationären oder ambulant fachärztlichen L20-Diagnose im Jahr 2015. Da im Datensatz nicht direkt ersichtlich ist, durch welchen Facharzt die Diagnose der atopischen Dermatitis erfolgt ist, musste laut pU für eine ambulant fachärztliche Diagnose sowohl eine Diagnose durch einen Dermatologen als auch eine L20-Diagnose im Jahr 2015 vorliegen. Zusätzlich dazu mussten die berücksichtigten Patientinnen und Patienten in den vorherigen 4 Jahren (2011 bis 2014) mindestens 2 ambulante Diagnosen durch einen Arzt jedweder Fachrichtung oder eine stationäre Diagnose erhalten haben.

Unter den 1 083 006 Erwachsenen im Datensatz wurden für 4037 Personen entsprechende Diagnosen identifiziert.

Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt

Unter den Personen, bei denen nach den beschriebenen Kriterien eine gesicherte Diagnose vorliegt, wurden im nächsten Schritt die Arzneimittelverordnungen untersucht. Der pU bezieht in der Auswertung nur Patientinnen und Patienten ein, bei denen 2015 die Diagnosestellung und die Verordnung eines indikationstypischen Arzneimittels im gleichen Quartal stattgefunden haben. Die indikationstypischen Arzneimittel gliedert er in die folgenden Kategorien:

- 1) Topische Glukokortikoide (TCS) Klasse 1 (schwach wirksam)
- 2) TCS Klasse 2 (mittelstark wirksam), TCS Klasse 3 (stark wirksam), TCS Klasse 4 (sehr stark wirksam), TCS ohne Klasse, Pimecrolimus, Tacrolimus
- 3) Systemische Glukokortikoide, Ciclosporin, Off-Label Produkte (z. B. Azathioprin, Methotrexat, Mycophenolatmofetil)

Der pU gibt an, dass die Einteilung der Arzneimittel gemäß der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Klassifikation erfolgt. Auf Grundlage der 3 genannten Kategorien ordnet der pU die Patientinnen und Patienten bestimmten Therapieverläufen zu. Einbezogen werden dabei nur diejenigen, die in Quartal 3 oder 4 des Jahres 2015 die Verordnung eines indikationstypischen Arzneimittels erhalten haben. Das (gemäß den Kategorien des pU) wirkstärkste in diesem Zeitraum verordnete Arzneimittel gilt in der Analyse als letzter Verordnungszustand. Da der pU davon ausgeht, dass Patientinnen und Patienten ohne

indikationsspezifische Verordnung in den Quartalen 3 oder 4 des Jahres 2015 an einer leichten Form der Erkrankung leiden oder bei ihnen eine Behandlung mit topischen Magistralrezepturen ausreicht, werden diese für die Zielpopulation nicht berücksichtigt.

Bei der Zuordnung zu den verschiedenen Therapieverläufen bezieht der pU auch die Unterschiede innerhalb der 3 von ihm eingeteilten Arzneimittelkategorien als Unterkategorien ein (z. B. Kategorie 2 a: TCS Klasse 2). Welchem Therapieverlauf die Patientinnen und Patienten zugeordnet werden, hängt zum einen vom letzten Verordnungszustand und zum anderen von den vorherigen Verordnungsmustern (vor Quartal 3 oder 4 des Jahres 2015) ab. Der pU unterscheidet in seiner Analyse die folgenden 5 Therapieklassen:

- I) Topisch Grad 1
- II) Topisch Grad 2
- III) Systemische Therapie
- IV) Post-systemisch (Verordnung systemischer Arzneimittel \geq 180 Tage vor dem letzten Verordnungszustand)
- V) Verordnungspause systemisch (Verordnung systemischer Arzneimittel $<$ 180 Tage vor dem letzten Verordnungszustand)

Auch innerhalb dieser Therapieklassen berücksichtigt der pU zusätzlich unterschiedliche Kategorien (z. B. IV b: Post-Ciclosporin) in Abhängigkeit von den jeweiligen Unterkategorien der verordneten Arzneimittel. Auf die Beschreibung dieser Differenzierung wird in der vorliegenden Dossierbewertung verzichtet, weil sie dem pU dazu dient die zuvor erwähnte Patientenzahl mit besonders hohem therapeutischen Bedarf zu ermitteln, die hier nicht dargestellt wird.

Gemäß der Einteilung des pU haben Patientinnen und Patienten in den Therapieklassen I und II im Beobachtungszeitraum keine systemischen Arzneimittel erhalten. Aufgrund dessen geht der pU davon aus, dass bei diesen Personen eine Behandlung mit topischen Dermatika ausreichend ist und für sie keine systemische Therapie in Betracht kommt. Er berücksichtigt sie somit nicht für die Zielpopulation.

Patientinnen und Patienten der verbleibenden Therapieklassen haben gemäß der Einteilung des pU entweder zum letzten Verordnungszustand (Klasse III) oder davor bereits eine systemische Therapie erhalten (Klassen IV und V). Aus diesem Grund nimmt der pU für diese Gruppe an, dass auch weiterhin die Notwendigkeit einer systemischen Therapie bestehen könnte. Laut pU handelt es sich dabei somit um die Zielpopulation, die mit Dupilumab behandelt werden kann.

Nach eigener Berechnung auf Basis der Angaben des pU zu der Anzahl der Patientinnen und Patienten in den verschiedenen Untergruppen der Therapieklassen ermittelt er 427 Personen in Klasse III, 418 Personen in Klasse IV und 75 Personen in Klasse V.

Hochrechnung auf gesamte GKV-Population

Zur Bestimmung der Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation führt der pU eine Hochrechnung der in der Routinedatenanalyse ermittelten Anzahl in den Therapieklassen III, IV und V auf die gesamte GKV-Population durch. Er gibt an dabei eine Standardisierung nach Alter, Geschlecht und Bundeslandgruppen durchgeführt zu haben. Um die Zielpopulation auf die Erwachsenenbevölkerung einzuschränken, geht er bei der Hochrechnung von einer Altersgrenze von 15 oder 20 Jahren aus und stellt das Ergebnis als Spanne dar.

Auf diese Weise berechnet der pU eine Anzahl von 51 622 bis 53 036 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU basieren auf einer eigens von ihm durchgeführten Routinedatenanalyse [44]. Die Methodik der Auswertung ist überwiegend transparent beschrieben. Das Vorgehen in der Analyse ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der Größenordnung plausibel. Dennoch ist auf die folgenden Aspekte hinzuweisen:

Die Auswahl der ATC-Codes zur Identifikation der indikationstypischen Arzneimittel wurde nicht ausführlich erläutert.

Außerdem nennt der pU zwar die Datenquelle, macht aber keine Angaben zu den Charakteristika der Basispopulation, die für die Ermittlung der Zielpopulation herangezogen wurde (n = 1 306 637). Somit lässt sich die Repräsentativität der Stichprobe für die gesamte GKV-Population nicht abschließend bewerten.

Die standardisierte Hochrechnung auf die gesamte GKV-Population lässt sich aufgrund der Ergebnisdarstellung des pU (keine Differenzierung nach z. B. nach Alter) nicht vollständig reproduzieren.

Eine eigene Hochrechnung mithilfe der Anzahl der GKV-Mitglieder gemäß KM6-Statistik (Stichtag 01.07.2017) [45] führt bei Verzicht auf die Standardisierung jedoch zu Ergebnissen in der Größenordnung des pU. Die eigene Hochrechnung basiert zum einen auf den Anteilen der vom pU ermittelten Patientenzahlen in den verschiedenen Therapieklassen bezogen auf alle Erwachsenen in der Basispopulation der Analyse (n = 1 083 006). Zum anderen liegen die gleichen Altersgrenzen für die Erwachsenenbevölkerung zugrunde wie beim pU, da in der KM6-Statistik 5-Jahres-Altersgruppen ausgewiesen sind [45]. Es ist darauf hinzuweisen, dass mithilfe der KM6-Statistik eine Hochrechnung mit der vom pU angegebenen Standardisierung grundsätzlich möglich ist.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Laut pU bleiben sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz der atopischen Dermatitis bis zum Jahr 2021 weitgehend stabil. Er geht von einer gleichbleibenden Inzidenz- und Prävalenzrate aus, sodass sich in seiner Schätzung jeweils nur ein leichter Anstieg aufgrund der prognostizierten Entwicklung der Bevölkerungszahl ergibt [46].

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Dupilumab als zweckmäßige Vergleichstherapie ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien festgelegt:

- TCS der Klassen 2 bis 4,
- Tacrolimus (topisch),
- Ultraviolett (UV)-Therapie (UVA / NB-UVB),
- systemische Glukokortikoide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie) und
- Ciclosporin.

Zusätzlich wurde vom G-BA mit Bezug auf die UV-Therapie UVA1 ausgeschlossen.

Bei den TCS stellt der pU die Kosten jeweils eines Wirkstoffes der Klassen 2 (Triamcinolon 0,1 %), 3 (Mometason 0,1 %) und 4 (Clobetasol 0,5 mg/g) dar. Auch für die systemischen Glukokortikoide gibt er die Kosten eines Wirkstoffes exemplarisch an (Prednisolon). Die Auswahl der jeweiligen Wirkstoffe begründet er dabei mit der Verordnungsstärke gemäß dem Arzneiverordnungsreport für das Jahr 2016 [47,48].

Hinsichtlich der UV-Therapie macht der pU Angaben zu den Kosten der NB-UVB und der Therapie mit Psoralen und UVA (PUVA). Da das vom pU im Rahmen der Kosten der PUVA angegebene Methoxsalen nicht für die Behandlung der atopischen Dermatitis zugelassen ist [49], erfolgt hier nur eine Bewertung der Kosten der Behandlung mit NB-UVB.

Der pU stellt darüber hinaus auch die Kosten von Azathioprin, Methotrexat und Mycophenolatmofetil dar. Da diese ebenfalls nicht für die Behandlung der atopischen Dermatitis zugelassen sind [50-52], werden die Wirkstoffe Azathioprin, Methotrexat und Mycophenolatmofetil in der nachfolgenden Bewertung nicht berücksichtigt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Dupilumab entsprechen der Fachinformation [11]. Dupilumab wird alle 2 Wochen subkutan injiziert. Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel, da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist [11]. Der pU gibt somit 26 Behandlungstage pro Jahr an.

Für sämtliche Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie für die Behandlung mit NB-UVB nimmt der pU ebenfalls eine kontinuierliche Therapie an.

Gemäß den Fachinformationen werden Triamcinolon 2-mal täglich [53] und Mometason und Clobetasol 1-mal täglich dünn aufgetragen [54,55]. Der pU geht somit jeweils von 365 Behandlungstagen pro Jahr aus. Jedoch sollte laut Fachinformation die Behandlung mit Triamcinolon üblicherweise 4 Wochen nicht überschreiten [53]. Mometason sollte laut Fachinformation nicht länger als 3 Wochen angewendet werden [55]. Die Dauer der Behandlung mit Clobetasol ist gemäß Fachinformation auf maximal 2 Wochen zu beschränken [54]. Somit stellen die Angaben des pU zur Behandlungsdauer der angegebenen Wirkstoffe eine Überschätzung dar, auch wenn die Fachinformationen eine mehrmalige Behandlung innerhalb eines Jahres nicht ausdrücklich ausschließen [53-55].

Tacrolimus kann gemäß Fachinformation zur Kurzzeitbehandlung und intermittierenden Langzeitbehandlung angewendet werden [56]. Die Anwendung sollte bei Erwachsenen zum Beginn der Behandlung 2-mal täglich erfolgen und bis zur Abheilung der betroffenen Hautbereiche fortgesetzt werden. Für eine Erhaltungstherapie kommen Patientinnen und Patienten infrage, die auf eine bis zu 6 Wochen dauernde Behandlung ansprechen. Die Anwendung ist in der Erhaltungstherapie auf 1-mal täglich an 2 Tagen pro Woche zu reduzieren. Nach 12 Monaten wird über die Fortsetzung der Erhaltungstherapie entschieden. Der pU geht von einer Gabe pro Tag für 365 Behandlungstage aus. Laut Fachinformation soll die Behandlung ausdrücklich nicht langfristig kontinuierlich erfolgen [56]. Der pU berücksichtigt nicht die geringere Behandlungsintensität (2-mal pro Woche statt 1-mal täglich) in der Erhaltungstherapie und überschätzt so die Behandlungsdauer.

Der pU geht bei Prednisolon von einer 1-mal täglichen Einnahme aus. Dies entspricht der Fachinformation [57]. Allerdings nimmt er 365 Behandlungstage pro Jahr an. So bleibt die Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unberücksichtigt, gemäß der sich die Einnahme von systemischen Glukokortikoiden nur auf eine kurzfristige Schubtherapie bezieht.

Ciclosporin wird täglich in 2 getrennten Dosen eingenommen [58]. Der pU setzt 365 Behandlungstage pro Jahr an. Dies ist als sinnvolle Obergrenze anzusehen, da gemäß der Fachinformation eine Behandlung bis zu 1 Jahr wirksam und gut verträglich sein kann, aber eine 8-wöchige Therapie ausreichend sein könnte [58].

Für die Behandlungsdauer der NB-UVB verweist der pU auf die Leitlinie zur UV-Fototherapie und Fotochemotherapie [59]. Demnach sollten 3 bis 6 Behandlungen pro Woche erfolgen. Der pU geht pro Jahr von 156 bis 312 Behandlungstagen aus. Dies ist allerdings als maximale Obergrenze anzusehen. Es liegen Hinweise darauf vor, dass üblicherweise eine geringere Behandlungsdauer anzunehmen ist. Laut der Leitlinie hängt zum einen die Dosierung der NB-UVB bei atopischer Dermatitis vom Hauttyp und der individuellen Erythemempfindlichkeit ab, zum anderen ist nach Erreichen der Erscheinungsfreiheit eine langfristig angelegte Erhaltungstherapie nicht angezeigt [59].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Dupilumab entsprechen der Fachinformation [11]. Die empfohlene Dosierung beträgt 600 mg als Anfangsdosis, gefolgt von 300 mg alle 2 Wochen. Da der pU eine kontinuierliche Therapie annimmt, berücksichtigt er die höhere Anfangsdosis in seiner Berechnung nicht. Auf diese Weise ergibt sich ein Verbrauch von 1 Fertigspritze pro Behandlungstag. Dies ist nachvollziehbar.

Für die Verbrauchsberechnung der topischen Arzneimittel gibt der pU zunächst auf Grundlage einer Publikation aus dem Jahr 1991 [60] an, dass der Salbenverbrauch für die gesamte Körperoberfläche (KOF) für Frauen und Männer im Mittel 18,4 g beträgt. Mit Verweis auf die CHRONOS-Studie [61] geht er davon aus, dass bei den Patientinnen und Patienten 56,1 % der KOF betroffen und somit auch zu behandeln sind. Auf diese Weise berechnet er einen Salbenverbrauch von 10,3 g pro Anwendung.

Bei Triamcinolon ergibt sich auf Basis der Angaben des pU aufgrund der 2-mal täglichen Gabe ein Verbrauch von 20,6 g Salbe pro Behandlungstag. Als Obergrenze des täglichen Verbrauchs sind 25 g Salbe anzusehen, da gemäß Fachinformation die Anwendung diese Menge nicht überschreiten sollte [53].

Für Mometason, Clobetasol und Tacrolimus geht der pU aufgrund der 1-mal täglichen Anwendung von einem Tagesverbrauch von 10,3 g Salbe aus. Für Mometason und Clobetasol ist aufgrund der Annahme des pU zur betroffenen KOF von einer Überschätzung auszugehen. Gemäß der Fachinformation sollte Mometason nicht auf mehr als 20 % der KOF und angewendet werden [55]. Bei Clobetasol darf die behandelte Fläche 10 % der KOF nicht überschreiten und als Obergrenze des wöchentlichen Verbrauchs sind 50 g Salbe anzusehen, da gemäß der Fachinformation die Anwendung diese Menge nicht übersteigen sollte [54]. Der vom pU für Tacrolimus angegebene Tagesverbrauch ist aufgrund der fraglichen Repräsentativität der für die Verbrauchsberechnung herangezogenen Publikationen [60,61] unsicher.

Die Angaben des pU zum täglichen Verbrauch von Prednisolon entsprechen den allgemeinen Dosierungsrichtlinien in der Fachinformation [57]. Beim atopischen Ekzem ist von einer mittleren bis hohen Dosierung auszugehen. Daher setzt der pU eine Dosis von 40 bis 100 mg pro Tag an. Es kann sich gegebenenfalls eine höhere Obergrenze ergeben, da gemäß der Fachinformation in Abhängigkeit von der Erkrankung hohe Tagesdosen auch auf 2 bis 4 mittlere Tagesdosen (2 bis 3 Einzeldosen) verteilt werden können [57].

Der Verbrauch von Ciclosporin richtet sich nach dem Körpergewicht. Für seine Berechnungen legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht (76,3 kg) gemäß der aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 zugrunde [62]. Gemäß der Fachinformation liegt der empfohlene Bereich der täglichen Dosis zwischen 2,5 bis 5 mg/kg in 2 getrennten Dosen [58]. Der pU geht unter Berücksichtigung der verfügbaren Wirkstärken somit pro Tag von 2 Dosen mit jeweils 95 bis 190 mg aus. Dies ist nachvollziehbar.

Bei der NB-UVB geht der pU von 1 Bestrahlung pro Behandlungstag aus. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Dupilumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.12.2017, der erstmaligen Listung, wieder.

Zu den Kosten von Triamcinolon, Mometason, Clobetasol, Tacrolimus, Prednisolon und Ciclosporin geben die Angaben des pU korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2017 wieder. Allerdings berücksichtigt der pU nicht den Herstellerrabatt der Festbeträge von Mometason, Prednisolon und Ciclosporin.

Für die Kosten je Sitzung der NB-UVB gibt der pU die Abrechnungsziffer 30430 des einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) an. Seine Angaben entsprechen dem Stand des EBM zum 4. Quartal 2017 [63].

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.

Allerdings setzt der pU bei Clobetasol und Prednisolon jeweils die Kosten einer augenärztlichen Untersuchung pro Quartal an. Die augenärztliche Untersuchung ist gemäß der Fachinformation von Prednisolon jedoch nur bei einer langandauernden Therapie angezeigt [57]. Laut Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bezieht sich die Gabe von systemischen Glukokortikoiden jedoch nur auf eine kurzfristige Schubtherapie. Gemäß der Fachinformation von Clobetasol ist eine augenärztliche Untersuchung nicht zwingend vorgesehen [54].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 21 in Abschnitt 4.4. Die Angaben des pU weisen bei Dupilumab, Triamcinolon, Mometason und Tacrolimus ausschließlich die Arzneimittelkosten und bei der NB-UVB ausschließlich die auf Basis des EBM berechneten Kosten auf. Für Clobetasol, Prednisolon und Ciclosporin beinhalten die Angaben hingegen die Arzneimittelkosten sowie die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Dupilumab sind plausibel.

Die vom pU ermittelten Arzneimittelkosten für Triamcinolon, Mometason und Clobetasol stellen eine Überschätzung dar. Dies liegt insbesondere an der jeweils zu hoch angesetzten Behandlungsdauer. Für Mometason und Clobetasol ist zusätzlich der Verbrauch überschätzt. Bei Triamcinolon geht der pU nicht vom maximalen täglichen Verbrauch aus. Darüber hinaus vernachlässigt der pU bei Mometason den Herstellerrabatt.

Hinsichtlich der Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Tacrolimus ist ebenfalls von einer Überschätzung auszugehen, weil der pU nicht berücksichtigt, dass die Anzahl der Behandlungstage in der Erhaltungstherapie gemäß Fachinformation [56] reduziert wird. Zusätzlich besteht Unsicherheit aufgrund der fraglichen Repräsentativität der vom pU für die Berechnung des Salbenverbrauchs herangezogenen Publikationen [60,61].

Auch die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Prednisolon stellen eine Überschätzung dar, weil der pU von einer kontinuierlichen Therapie ausgeht. So bleibt die Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unberücksichtigt, gemäß der sich die Einnahme von systemischen Glukokortikoiden nur auf eine kurzfristige Schubtherapie bezieht. Außerdem setzt der pU keinen Herstellerrabatt an.

Die Arzneimittelkosten von Ciclosporin sind als Obergrenze anzusehen, da er von 365 Behandlungstagen ausgeht. Diese Obergrenze ist überschätzt, weil der pU den Herstellerrabatt nicht berücksichtigt. Es könnten sich geringere Kosten ergeben, da gemäß der Fachinformation eine 8-wöchige Behandlung ausreichend sein könnte [58].

Die vom pU ermittelten Kosten für die NB-UVB sind als maximale Obergrenze anzusehen, da laut der Leitlinie zum einen die Dosierung der NB-UVB bei atopischer Dermatitis vom Hauttyp und der individuellen Erythemempfindlichkeit abhängt und zum anderen nach Erreichen der Erscheinungsfreiheit eine langfristig angelegte Erhaltungstherapie nicht angezeigt ist [59]. Es liegen zudem Hinweise darauf vor, dass üblicherweise eine geringere Behandlungsdauer anzunehmen ist.

Die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind mit Ausnahme der bei Clobetasol und Prednisolon angesetzten augenärztlichen Untersuchungen überwiegend nachvollziehbar.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erwartet, dass ein Teil der Zielpopulation weiterhin mit systemischen Glukokortikoiden und Immunsuppressiva behandelt wird. Er geht nicht davon aus, dass sich aufgrund von Kontraindikationen oder Therapieabbrüchen relevante Änderungen des Versorgungsanteils von Dupilumab ergeben. Der pU macht keine quantitativen Angaben zu dem von ihm erwarteten Versorgungsanteil bezogen auf die gesamte GKV-Zielpopulation. Jedoch erläutert er, dass es eine Patientengruppe mit besonders hohem medizinischen Bedarf gibt, bei denen zu erwarten ist, dass sie ihre Behandlung auf Dupilumab umstellen. Dazu zählen laut pU unter anderem Patientinnen und Patienten mit durchschnittlich mehr als 1 Verschreibung systemischer Glukokortikoide pro Jahr. Auf Basis der durchgeführten Routinedatenanalyse [44] geht er von 17 517 bis 17 906 Personen mit besonders hohem medizinischen Bedarf aus.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU zur Ermittlung der Patientenzahl durchgeführte GKV-Routinedatenanalyse ist überwiegend transparent beschrieben. Das Vorgehen ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Trotz einiger Kritikpunkte sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der Größenordnung plausibel.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Dupilumab sind plausibel.

Die vom pU ermittelten Arzneimittelkosten für Triamcinolon, Mometason, Clobetasol, Tacrolimus und Prednisolon sind – insbesondere aufgrund der jeweils zu hoch angesetzten Behandlungsdauer – überschätzt.

Die Arzneimittelkosten von Ciclosporin sind als Obergrenze anzusehen, da der pU von der höchsten Behandlungsdauer ausgeht. Die Obergrenze ist aufgrund des unberücksichtigten Herstellerrabatts überschätzt. Auf Basis der möglicherweise geringeren Behandlungsdauer gemäß Fachinformation [58] könnten sich geringere Kosten ergeben.

Die vom pU ermittelten Kosten für die NB-UVB sind als maximale Obergrenze anzusehen, da laut der Leitlinie die Dosierung der NB-UVB patientenindividuell erfolgt und nach Erreichen der Erscheinungsfreiheit eine langfristig angelegte Erhaltungstherapie nicht angezeigt ist [59]. Es liegen Hinweise darauf vor, dass üblicherweise eine geringere Behandlungsdauer anzunehmen ist.

Die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind mit Ausnahme der bei Clobetasol und Prednisolon angesetzten augenärztlichen Untersuchungen überwiegend nachvollziehbar.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Dupilumab wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt ^b	ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 4 ▪ Tacrolimus (topisch) ▪ UV-Therapie (UVA^c / NB-UVB) ▪ systemische Glukokortikoide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie) ▪ Ciclosporin 	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weist der G-BA darauf hin, dass bei der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorausgesetzt wird, dass bei einer Unverträglichkeit andere, alternative Wirkstoffe zur Anwendung kommen; dass der Ausschluss von topischen Therapien und / oder systemischen Therapien zur Behandlung der atopischen Dermatitis nicht einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht und dass eine unveränderte Beibehaltung der unzureichenden (Vor-)Therapie ebenfalls nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Der G-BA beschreibt, dass eine Therapieanpassung während der Schübe abzugrenzen ist von einer Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen und vorausgesetzt wird, diese jedoch nicht als patientenindividuell optimiertes Therapieregime im Rahmen des angestrebten Anwendungsgebietes anzusehen ist. Neben der Behandlung der Schübe sollte ebenso eine Anpassung der Therapie in den chronischen Phasen im Rahmen der Studie möglich sein.</p> <p>b: Voraussetzung ist, dass für die behandelten Patientinnen und Patienten eine alleinige topische Therapie nicht ausreichend ist.</p> <p>c: UVA1 ist hiervon nicht umfasst, da ausgeschlossen</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UVB: Schmalband-Ultraviolett B-Licht (311 nm); UVA: Ultraviolett A-Licht</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Dupilumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt	51 622–53 036	Die vom pU zur Ermittlung der Patientenzahl durchgeführte GKV-Routinedatenanalyse ist überwiegend transparent beschrieben. Das Vorgehen ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Trotz einiger Kritikpunkte sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der Größenordnung plausibel.
<p>a: Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Dupilumab		erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt	21 390,03 ^b	Die Angaben des pU sind plausibel.
Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien:				
TCS der Klassen 2–4	Triamcinolon ^c	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt	1779,75 ^b	Die vom pU ermittelten Arzneimittelkosten für Triamcinolon, Mometason und Clobetasol stellen eine Überschätzung dar. Dies liegt insbesondere an der jeweils zu hoch angesetzten Behandlungsdauer. Für Mometason und Clobetasol ist zusätzlich der Verbrauch überschätzt. Bei Triamcinolon geht der pU nicht vom maximalen täglichen Verbrauch aus. Darüber hinaus vernachlässigt der pU bei Mometason den Herstellerrabatt. Die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind mit Ausnahme der bei Clobetasol angesetzten augenärztlichen Untersuchungen nachvollziehbar.
	Mometason ^c		872,58 ^b	
	Clobetasol ^c		1297,12–1306,84 ^{d, e}	
Tacrolimus (topisch)			5413,68 ^b	Es ist von einer Überschätzung auszugehen, weil der pU nicht berücksichtigt, dass die Anzahl der Behandlungstage in der Erhaltungstherapie gemäß Fachinformation [56] reduziert wird. Zusätzlich besteht Unsicherheit aufgrund der fraglichen Repräsentativität der für den Salbenverbrauch herangezogenen Publikationen [60,61].

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
UV-Therapie (UVA ^f / NB-UVB)		erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt	903,24–1806,48 ^{b, e, g}	Die ermittelten Kosten sind als maximale Obergrenze anzusehen. Laut der Leitlinie erfolgt die Dosierung zum einen patientenindividuell, zum anderen ist nach Erreichen der Erscheinungsfreiheit eine langfristig angelegte Erhaltungstherapie nicht angezeigt [59].
systemische Glukokortikoide (nur kurzfristig im Rahmen einer Schubtherapie)	Prednisolon ^c		195,98–491,56 ^{d, e}	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Prednisolon stellen eine Überschätzung dar, weil er von einer kontinuierlichen Therapie ausgeht. So bleibt die Festlegung des G-BA auf eine kurzfristige Einnahme der systemischen Glukokortikoide im Rahmen einer Schubtherapie unberücksichtigt. Außerdem vernachlässigt der pU den Herstellerrabatt. Die bei den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen angesetzten augenärztlichen Untersuchungen sind gemäß der Fachinformation [57] nur bei einer langdauernden Therapie angezeigt.
Ciclosporin			2929,77–5729,47 ^{d, e}	Die Arzneimittelkosten sind als Obergrenze anzusehen, die auf der höchsten Behandlungsdauer beruht. Diese Obergrenze ist aufgrund des unberücksichtigten Herstellerrabatts überschätzt. Auf Basis der möglicherweise geringeren Behandlungsdauer gemäß Fachinformation [58] könnten sich geringere Kosten ergeben.
<p>a: Angaben des pU b: Die Jahrestherapiekosten weisen ausschließlich die Arzneimittelkosten bzw. die auf Basis des EBM berechneten Kosten (NB-UVB) auf. c: Auswahl des pU d: Die Jahrestherapiekosten weisen die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen auf. e: Die Kostenspannen ergeben sich aufgrund der Behandlungsdauer, des Verbrauchs oder der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. f: UVA1 ist hiervon nicht umfasst, da vom G-BA ausgeschlossen g: Die Angaben des pU beziehen sich ausschließlich auf die NB-UVB. EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NB-UVB: Schmalband-UVB; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TCS: topische Glukokortikoide; UVA: Ultraviolett A-Licht</p>				

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„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, körperegewichtsbezogen 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.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Regeneron Pharmaceuticals. A phase 3 study investigating the efficacy, safety, and tolerability of dupilumab administered to adult patients with severe atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to oral cyclosporine A, or when this treatment is not medically advisable: study R668-AD-1424; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2015.
4. Regeneron Pharmaceuticals. A phase 3 study investigating the efficacy, safety, and tolerability of dupilumab administered to adult patients with severe atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to oral cyclosporine A, or when this treatment is not medically advisable: study R668-AD-1424; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
5. Regeneron Pharmaceuticals. A phase 3 study investigating the efficacy, safety, and tolerability of dupilumab administered to adult patients with severe atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to oral cyclosporine A, or when this treatment is not medically advisable [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 29.08.2016]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002653-35/PL>.
6. Regeneron Pharmaceuticals. A phase 3 study investigating the efficacy, safety, and tolerability of dupilumab administered to adult patients with severe atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to oral cyclosporine A, or when this treatment is not medically advisable: study R668-AD-1424; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2017.
7. De Bruin-Weller M, Thaci D, Smith CH, Reich K, Cork M, Radin A et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to ciclosporin A, or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase 3 clinical trial (LIBERTY AD CAFE). Br J Dermatol 28.11.2017 [Epub ahead of print].
8. Regeneron Pharmaceuticals. Study to assess the efficacy and long-term safety of dupilumab (REGN668/SAR231893) in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis (CHRONOS): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.10.2017 [Zugriff: 26.01.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02260986>.

9. Werfel T, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T et al. Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. J Dtsch Dermatol Ges 2016; 14(1): e1-e75.
10. Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, Cooper KD, Silverman RA, Berger TG et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis; section 4: prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. J Am Acad Dermatol 2014; 71(6): 1218-1233.
11. Sanofi Genzyme. Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. 09.2017 [Zugriff: 19.01.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
12. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B et al. ETFAD/EADV eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2016; 30(5): 729-747.
13. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis; section 2: management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. J Am Acad Dermatol 2014; 71(1): 116-132.
14. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis): part II. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26(9): 1176-1193.
15. Eichenfield LF, Boguniewicz M, Simpson EL, Russell JJ, Block JK, Feldman SR et al. Translating atopic dermatitis management guidelines into practice for primary care providers. Pediatrics 2015; 136(3): 554-565.
16. European Medicines Agency. Dupixent: European public assessment report [online]. 20.07.2017 [Zugriff: 25.01.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004390/WC500236509.pdf.
17. Leshem YA, Hajar T, Hanifin JM, Simpson EL. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study. Br J Dermatol 2015; 172(5): 1353-1357.
18. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
19. Higgins JPT, White IR, Wood AM. Imputation methods for missing outcome data in meta-analysis of clinical trials. Clin Trials 2008; 5(3): 225-239.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.

21. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index; consensus report of the European task force on atopic dermatitis. *Dermatology* 1993; 186(1): 23-31.
22. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Patel N, Immaneni S, White T et al. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, scoring atopic dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, atopic dermatitis severity index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2017; 177(5): 1316-1321.
23. Futamura M, Leshem YA, Thomas KS, Nankervis H, Williams HC, Simpson EL. A systematic review of investigator global assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: many options, no standards. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74(2): 288-294.
24. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26(8): 1045-1060.
25. Regeneron Pharmaceuticals. A phase 3 confirmatory study investigating the efficacy and safety of dupilumab monotherapy administered to adult patients with moderate to severe atopic dermatitis: study R668-AD-1334; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
26. Regeneron Pharmaceuticals. A phase 3 confirmatory study investigating the efficacy and safety of dupilumab monotherapy administered to adult patients with moderate to severe atopic dermatitis: study R668-AD-1416; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
27. Rehal B, Armstrong A. Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010. *PLoS One* 2011; 6(4): e17520.
28. Langenbruch A, Radtke M, Franzke N, Ring J, Foelster-Holst R, Augustin M. Quality of health care of atopic eczema in Germany: results of the national health care study AtopicHealth. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(6): 719-726.
29. Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi U. S., Sanofi Global. EPI AWARE epidemiology of adults patients with atopic dermatitis: study in the general population; study report. 2016.
30. Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C, Markau S, Stang A. The prevalence of renal failure: results from the German health interview and examination survey for adults; 2008-2011 (DEGS1). *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113(6): 85-91.
31. Schmitt J, Langan S, Williams HC. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(6): 1389-1398.
32. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The Eczema Area and Severity Index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis; EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol* 2001; 10(1): 11-18.

33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Secukinumab [online]. 27.11.2017 [Zugriff: 06.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf.
34. Ema. Follow-up scientific advice dupilumab (REGN668/SAR231893). 2014.
35. Gadkari A, Eckert L, Reaney M. Briefing book for patient-reported outcome instruments included in phase 3 clinical trials of dupilumab [unveröffentlicht]. 2016.
36. Charman CR, Venn AJ, Williams HC. The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. *Arch Dermatol* 2004; 140(12): 1513-1519.
37. Gerbens LAA, Prinsen CAC, Chalmers JR, Drucker AM, Von Kobyletzki LB, Limpens J et al. Evaluation of the measurement properties of symptom measurement instruments for atopic eczema: a systematic review. *Allergy* 2017; 72(1): 146-163.
38. Spuls PI, Gerbens LAA, Simpson E, Apfelbacher CJ, Chalmers JR, Thomas KS et al. Patient-oriented eczema measure (POEM), a core instrument to measure symptoms in clinical trials: a harmonising outcome measures for eczema (HOME) statement. *Br J Dermatol* 2017; 176(4): 979-984.
39. Shikhar R, Willian MK, Okun MM, Thompson CS, Revicki DA. The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. *Health Qual Life Outcomes* 2006; 4: 71.
40. Chalmers JR, Simpson E, Apfelbacher CJ, Thomas KS, Von Kobyletzki L, Schmitt J et al. Report from the fourth international consensus meeting to harmonize core outcome measures for atopic eczema/dermatitis clinical trials (HOME initiative). *Br J Dermatol* 2016; 175(1): 69-79.
41. Dawn A, Papoiu AD, Chan YH, Rapp SR, Rasette N, Yosipovitch G. Itch characteristics in atopic dermatitis: results of a web-based questionnaire. *Br J Dermatol* 2009; 160(3): 642-644.
42. Basra MK, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol* 2008; 159(5): 997-1035.
43. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19(3): 210-216.
44. Sanofi-Aventis Deutschland. Ergebnisse der Kassendatenanalyse zur Epidemiologie der Atopischen Dermatitis in Deutschland. 06.2017.

45. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) [online]. 29.12.2017 [Zugriff: 04.01.2018]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.
46. Statistisches Bundesamt. 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland: Bevölkerungspyramide [online]. [Zugriff: 17.05.2017]. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/>.
47. Günther J, Fricke U. Dermatika. In: Schwabe U, Paffrath D (Ed). Arzneiverordnungs-Report 2016: aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin: Springer; 2016. S. 427-470.
48. Schwabe U. Corticosteroide. In: Schwabe U, Paffrath D (Ed). Arzneiverordnungs-Report 2016: aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin: Springer; 2016. S. 421-426.
49. Galderma Laboratorium. Meladinine: Fachinformation. 11.2014.
50. Heumann Pharma. Azathioprin Heumann: Fachinformation. 08.2016.
51. Pfizer Pharma. Lantarel: Fachinformation. 08.2017.
52. Teva. Myfenax 500 mg: Fachinformation. 01.2016.
53. G. ALENpharma. TriamGalen: Fachinformation. 03.2015.
54. Dermapharm. Karison Salbe: Fachinformation [online]. 08.2017 [Zugriff: 13.12.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
55. G. ALENpharma. MomeGalen: Fachinformation. 11.2015.
56. L. E. O. Pharma A/S. Protopic 0,1% Salbe: Fachinformation. 06.2016.
57. acis Arzneimittel. Prednisolon acis: Fachinformation. 04.2017.
58. Novartis Pharma. Sandimmun Optoral Weichkapseln: Fachinformation [online]. 07.2015. URL: <https://www.fachinfo.de>.
59. Herzinger T, Berneburg M, Ghoreschi K, Gollnick H, Hölzle E, Hönigsmann H et al. S1-Leitlinie zur UV-Phototherapie und Photochemotherapie. J Dtsch Dermatol Ges 2016; 14(8): e1-e25.
60. Long CC, Finlay AY. The finger-tip unit: a new practical measure. Clin Exp Dermatol 1991; 16(6): 444-447.
61. Regeneron Pharmaceuticals. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to demonstrate the efficacy and long-term safety of dupilumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: study R668-AD-1224; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

62. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung [online]. 05.11.2014 [Zugriff: 18.04.2017]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.
63. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) [online]. 4. Quartal 2017 [Zugriff: 09.01.2018]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_4_Quartal_2017.pdf.

Anhang A – Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Studie CHRONOS)

Tabelle 22: Ergänzend dargestellte Ergebnisse zu EASI und SCORAD – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dupilumab + TCS		Placebo + TCS		Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
CHRONOS					
Morbidität					
Symptomatik					
Response (EASI 75)	99	72 (72,7)	265	127 (47,9)	1,52 [1,28; 1,81]; < 0,001 ^a Sensitivitätsanalyse ^b 1,48 [1,24; 1,77]
Response (EASI 90)	99	56 (56,6)	265	74 (27,9)	2,03 [1,56; 2,63]; < 0,001 ^a Sensitivitätsanalyse ^b 1,96 [1,50; 2,55]
Response (SCORAD 75)	99	39 (39,4)	263	46 (17,5)	2,25 [1,57; 3,22]; < 0,001 ^a Sensitivitätsanalyse ^b 2,17 [1,51; 3,12]
Response (SCORAD 90)	99	12 (12,1)	263	18 (6,8)	1,77 [0,89; 3,54]; 0,119 Sensitivitätsanalyse ^b 1,72 [0,85; 3,46]
a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [18]) b: eigene Sensitivitätsanalyse: fehlende Werte in beiden Behandlungsarmen wurden gemäß dem Anteil von Patientinnen und Patienten mit Ereignis im Kontrollarm ersetzt und eine Varianzkorrektur gemäß dem Data Set Re-Sizing Approach (Ansatz W3 in [19]) vorgenommen. EASI: Eczema Area and Severity Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis; TCS: topische Glukokortikoide; vs.: versus					

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Studie CHRONOS)

Tabelle 23: Häufige UEs (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	
	Dupilumab + TCS N = 110	Placebo + TCS N = 315
CHRONOS		
Gesamtrate UEs	101 (91,8)	278 (88,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	68 (61,8)	188 (59,7)
Nasopharyngitis	26 (23,6)	64 (20,3)
Infektion der oberen Atemwege	11 (10,0)	35 (11,1)
oralen Herpes	4 (3,6)	10 (3,2)
Harnwegsinfektion	3 (2,7)	15 (4,8)
Grippe	4 (3,6)	16 (5,1)
Gastroenteritis	5 (4,5)	12 (3,8)
Pharyngitis	3 (2,7)	10 (3,2)
Impetigo	1 (0,9)	10 (3,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	61 (55,5)	196 (62,2)
Dermatitis atopisch	51 (46,4)	179 (56,8)
Urtikaria	2 (1,8)	10 (3,2)
Augenerkrankungen	33 (30,0)	46 (14,6)
Konjunktivitis allergisch	12 (10,9)	17 (5,4)
Blepharitis	7 (6,4)	3 (1,0)
Augenjucken	4 (3,6)	5 (1,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	29 (26,4)	53 (16,8)
Reaktion an der Injektionsstelle	16 (14,5)	25 (7,9)
Ermüdung	1 (0,9)	10 (3,2)
Fieber	4 (3,6)	7 (2,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (14,5)	60 (19,0)
Diarrhoe	1 (0,9)	13 (4,1)
Uebelkeit	2 (1,8)	12 (3,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	20 (18,2)	53 (16,8)
Arthralgie	5 (4,5)	15 (4,8)
Rueckenschmerzen	2 (1,8)	12 (3,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	14 (12,7)	54 (17,1)
Husten	4 (3,6)	9 (2,9)
Schmerzen im Oropharynx	3 (2,7)	12 (3,8)
Asthma	6 (5,5)	19 (6,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Häufige UEs (in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS (Fortsetzung)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dupilumab + TCS N = 110	Placebo + TCS N = 315
SOC^a		
PT^a		
CHRONOS		
Erkrankungen des Nervensystems	10 (9,1)	39 (12,4)
Kopfschmerz	5 (4,5)	19 (6,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (10,0)	51 (16,2)
Untersuchungen	12 (10,9)	42 (13,3)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	3 (2,7)	10 (3,2)
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	4 (3,6)	6 (1,9)
Erkrankungen des Immunsystems	8 (7,3)	13 (4,1)
Jahreszeitbedingte Allergie	4 (3,6)	7 (2,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (5,5)	10 (3,2)
Psychiatrische Erkrankungen	10 (9,1)	19 (6,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	8 (7,3)	10 (3,2)
Gefaesserkrankungen	5 (4,5)	11 (3,5)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	5 (4,5)	10 (3,2)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	8 (7,3)	9 (2,9)
Herzerkrankungen	4 (3,6)	4 (1,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (4,5)	6 (1,9)
a: MedDRA Version 18.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TCS: topische Glukokortikoide; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Aufgrund der insgesamt nur wenigen aufgetretenen Ereignisse in beiden für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen werden alle SUEs in der SOC-Ebene aufgeführt.

Tabelle 24: SUEs (in der SOC in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS

Studie SOC ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dupilumab + TCS N = 110	Placebo + TCS N = 315
CHRONOS		
Gesamtrate SUEs	4 (3,6)	20 (6,3)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,9)	4 (1,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (0,9)	2 (0,6)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	1 (0,9)	3 (1,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0)	4 (1,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0)	1 (0,3)
Augenerkrankungen	0 (0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,9)	2 (0,6)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,9)	0 (0)
Herzkrankungen	0 (0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	1 (0,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0)	1 (0,3)
Untersuchungen	0 (0)	1 (0,3)
Gefaesskrankungen	0 (0)	2 (0,6)
a: MedDRA Version 18.0; SOC-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TCS: topische Glukokortikoide; vs.: versus		

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt, Enno	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?