

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dupilumab (Dupixent[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.08.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526).....	14
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab bei jugendlichen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis.....	20
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	24
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	25
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-18: Dupilumab-Dosis zur subkutanen Anwendung bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren mit atopischer Dermatitis	27

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	Atopische Dermatitis
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CDLQI	Children's Dermatology Life Quality Index
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EASI	Eczema Area and Severity Index
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IGA	Investigator's Global Assessment
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
IL-13R α	IL-13-Rezeptor α
IL-4R α	IL-4-Rezeptor α
KI	Konfidenzintervall
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NRS	Numerical Rating Scale
OCS	Orale (systemische) Glukokortikosteroide (<i>Oral Corticosteroids</i>)
OLE	Offene Verlängerungsstudie (<i>Open Label Extension</i>)
OR	Odds Ratio
PDCO	Pädiatrieausschuss (<i>Paediatric Committee</i>)
PIP	Pädiatrischer Prüfplan (<i>Paediatric Investigation Plan</i>)
POEM	Patient-Oriented Eczema Measure
PT	Preferred Term
Q2W	Einmal alle zwei Wochen
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Risikodifferenz
RR	Risk Ratio

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis
SOC	Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TCI	Topische Calcineurininhibitoren
TCS	Topische Glukokortikosteroide (<i>Topical Corticosteroids</i>)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

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

Name:	Frau Dr.-Ing. Janine Garbe
Position:	Head Evidenzbasierte Medizin / HEOR
Adresse:	Potsdamer Straße 8 10785 Berlin
Telefon:	+49 (30) 25752512
Fax:	+49 (30) 25752876
E-Mail:	janine.garbe@sanofi.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Dupilumab
Handelsname:	Dupixent®
ATC-Code:	D11AH05
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

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

Die atopische Dermatitis (AD) ist eine chronische, systemisch immunvermittelte Hauterkrankung, der eine dauerhafte Entzündung zugrunde liegt. Die AD geht u.a. mit einem teilweise als unerträglich beschriebenen Juckreiz und einer starken Beeinträchtigung der Barrierefunktion der Haut einher.

Dupilumab ist ein rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG4-Antikörper, der die Signalwege von Interleukin (IL)-4 und IL-13 hemmt. IL-4 und IL-13 sind wichtige Treiber von humanen Erkrankungen, denen eine Typ-2-Inflammation zugrunde liegt, wie AD und Asthma. Als erstem Antikörper in dem Indikationsgebiet AD bei erwachsenen Patienten wurde Dupilumab am 26.09.2017 die Zulassung in Europa erteilt. Die Zulassung im Indikationsgebiet Asthma folgte am 06.05.2019.

Die relevante Zielpopulation für Dupilumab in diesem Nutzendossier umfasst Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Mit der Zulassungserweiterung des vollständig humanen Antikörpers Dupilumab steht nun auch für jugendliche Patienten ein langfristig anwendbarer und gut verträglicher neuer Wirkstoff zur Verfügung, der direkt und spezifisch in den Pathomechanismus vielfältiger Entzündungsprozesse eingreift. Anders als die bisher verfügbaren Therapien geht Dupilumab über die reine kurzfristige Symptombehandlung hinaus und adressiert damit den medizinischen Bedarf dieser schwer zu therapierenden jugendlichen Patientenpopulation.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Jugendlichen* ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	nein	01.08.2019	C
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. *Wortlaut der Fachinformation: „Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.“ Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf die Anwendungsgebietserweiterung für Jugendliche.</p>			

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen*, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	26.09.2017
<p>Dupixent ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO (siehe Abschnitt 5.1), das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.</p> <p>Verweis auf Abschnitt 5.1: <u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Asthma</u> In den Behandlungsleitlinien für Asthma ist eine Typ-2-Inflammation definiert als eine Eosinophilie mit ≥ 150 Zellen/μl und/oder FeNO-Werte ≥ 20 ppb. In den Studien DRI12544 und QUEST umfassten die präspezifizierten Subgruppenanalysen Eosinophilen-(EOS-)Werte im Blut von ≥ 150 und ≥ 300 Zellen/μl sowie FeNO Werte von ≥ 25 und ≥ 50 ppb.</p>	06.05.2019
*Wortlaut der Fachinformation: „Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.“	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie, in Abhängigkeit von der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie. Dabei sollen, unter Beachtung des Zulassungsstatus, folgende Therapien berücksichtigt werden: <ul style="list-style-type: none"> ○ Topische Glukokortikosteroide der Klassen II bis IV ○ Tacrolimus (topisch) ○ Ciclosporin.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Am 31. Januar 2019 fand unter der Vorgangsnummer 2018-B-256 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim G-BA statt. Dabei wurde wie bei den Erwachsenen ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime als zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet bei Jugendlichen benannt.

In der für die frühe Nutzenbewertung relevanten Studie AD-1526 bei jugendlichen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab (subkutane Injektion) im Vergleich zu Placebo (Scheininjektion) untersucht. In beiden Studienarmen erhielten die Patienten eine begleitende Basistherapie und zusätzlich die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Möglichkeit zur Anwendung einer Rescue-Therapie nach Maßgabe des Arztes. Diese Form der Rescue-Therapie konnte patientenindividuell sowohl beim Auftreten von Ekzemen als auch bei ausbleibender Verbesserung vom Arzt initiiert werden. Bei unzureichender Antwort auf topische Rescue-Therapien (nach 7 Tagen) standen den Patienten zusätzlich systemische Therapien zur Verfügung.

Die vom G-BA festgelegte zVT (patientenindividuell optimiertes Therapieregime) wird daher in der Studie als leitliniengerechte Hintergrund- und Rescue-Therapie bei Jugendlichen umgesetzt und bildet den Versorgungsalltag jugendlicher Patienten adäquat ab.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Für die Nutzenbewertung von Dupilumab bei jugendlichen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis wurden die Studien AD-1526, CHRONOS und AD-1434 als relevante Studien identifiziert.

Bei der Studie AD-1526 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblindete, placebokontrollierte Studie mit parallelem Studiendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei jugendlichen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis mit einer Studiendauer von 16 Wochen. In Zusammenarbeit mit dem Pädiatrieausschuss (PDCO) der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) wurde im pädiatrischen Prüfplan (PIP) die 16-wöchige RCT (AD-1526) in Verbindung mit einer einarmigen Verlängerungsstudie (AD-1434) für die klinische Prüfung bei Jugendlichen festgelegt und als ausreichend und adäquat betrachtet.

Um die im Rahmen der frühen Nutzenbewertung für chronische Erkrankungen geltende formale Anforderung einer Ergebnisdarstellung über 24 Wochen zu erfüllen, werden neben den Ergebnissen der AD-1434 zusätzlich auch die Langzeitdaten der Erwachsenen (CHRONOS) – auf deren Grundlage ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet worden ist – bei Jugendlichen herangezogen. Dazu werden die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Jugendlichen zu Woche 16 mit Hilfe der Langzeitdaten der Erwachsenen auf Woche 24 fortgeschrieben.

Die Eignung der Daten für eine Fortschreibung wird anhand des EMA-Konzepts der Vergleichbarkeit und der Anforderungen des G-BA für einen Evidenztransfer geprüft. Im Unterschied zu einem Evidenztransfer gemäß AM-NutzenV § 5 Abs. 5a, der in der Regel zum Tragen kommt, wenn keine relevanten Studiendaten in der zugelassenen Population vorliegen, wird im hier vorgelegten Dossier eine Datenfortschreibung durchgeführt. Aus Sicht von Sanofi können hierfür aufgrund der besonderen Anforderungen an die Durchführung pädiatrischer Studien die gleichen Kriterien wie bei einem Evidenztransfer als Voraussetzung gelten:

Der Wirkmechanismus ist vergleichbar

In Modul 2 ist dargelegt, dass der monoklonale Antikörper Dupilumab in dem hier betrachteten Anwendungsgebiet bei Jugendlichen den gleichen Wirkmechanismus aufweist wie bei Erwachsenen. Entsprechend der wissenschaftlichen Erkenntnis gibt es keinen altersabhängigen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unterschied hinsichtlich des Wirkmechanismus, wodurch die Vergleichbarkeit des Wirkprinzips gegeben ist.

Das Krankheitsbild ist vergleichbar

Wie im Modul 3 beschrieben, ist die atopische Dermatitis sowohl bei Erwachsenen als auch bei Jugendlichen eine chronische oder chronisch-rezidivierende, nicht ansteckende, entzündliche Hauterkrankung. Bei der Pathogenese der AD spielen sowohl immunologische als auch epidermale Komponenten eine Rolle. Auf zellbiologischer Ebene findet ein komplexes Wechselspiel statt, das generell bei Jugendlichen und Erwachsenen von einer Typ-2-Immunreaktion geprägt ist. Somit ist das Krankheitsbild zwischen Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar.

Die Wirksamkeit und Sicherheit sind vergleichbar

Wie in Modul 4 beschrieben, sind die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar. Die Ergebnisse der Studie AD-1526 bei Jugendlichen und der Studie CHRONOS bei Erwachsenen zeigen zu Woche 16 gleichgerichtete klinische Effekte für die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab gegenüber der zVT.

Ein Zusatznutzen bei den Erwachsenen liegt vor

In der frühen Nutzenbewertung von Dupilumab zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen wurde ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen attestiert.

Die zVT ist vergleichbar

Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Jugendlichen wurde ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime als zVT bestimmt.

Da alle genannten Kriterien erfüllt sind, können die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Jugendlichen mit Hilfe der Langzeitdaten der Erwachsenen auf Woche 24 fortgeschrieben werden. Mit diesen fortgeschriebenen Daten zu Woche 24 wird der formalen Voraussetzung der Mindeststudiendauer von 24 Wochen bei chronischen Erkrankungen für die frühe Nutzenbewertung nachgekommen.

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (AD-1526)

Endpunkt RCT		Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe	
		Woche 16	Woche 24*
Mortalität			
UE mit Todesfolge	OR	- [-; -], -	- ¹
	RR	- [-; -], -	
	RD	0,00 [-2,31; 2,31], 1,000	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT		Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe	
		Woche 16	Woche 24*
Morbidität			
EASI			
EASI 75	OR	4,66 [2,22; 9,78], < 0,0001	3,55 [1,77; 7,11], 0,0004
	RR	2,89 [1,66; 5,01], 0,0002	2,40 [1,45; 3,96], 0,0006
	RD	29,83 [16,62; 43,04], < 0,0001	26,30 [12,69; 39,90], 0,0002
EASI 90	OR	8,52 [2,39; 30,41], 0,0010	6,53 [2,12; 20,09], 0,0011
	RR	6,44 [1,99; 20,84], 0,0019	5,18 [1,85; 14,51], 0,0017
	RD	19,64 [9,70; 29,58], 0,0002	19,68 [9,36; 30,01], 0,0002
Juckreiz - Peak Pruritus NRS			
Peak Pruritus NRS ≥ 4 Punkte	OR	4,18 [2,03; 8,61], 0,0001	3,97 [1,96; 8,06], 0,0001
	RR	2,76 [1,62; 4,70], 0,0002	2,60 [1,55; 4,34], 0,0003
	RD	28,46 [15,06; 41,85], < 0,0001	28,48 [14,94; 42,03], < 0,0001
Veränderung Peak Pruritus NRS	MWD	-2,07 [-2,75; -1,39], < 0,0001	-2,22 [-2,95; -1,49], < 0,0001
	H _g	-0,942 [-1,25; -0,64]	-1,03 [-1,40; -0,67]
SCORAD			
SCORAD 50	OR	5,38 [2,61; 11,08], < 0,0001	4,31 [2,15; 8,64], < 0,0001
	RR	3,02 [1,79; 5,10], < 0,0001	2,66 [1,62; 4,34], < 0,0001
	RD	34,75 [21,36; 48,14], < 0,0001	31,18 [17,53; 44,82], < 0,0001
SCORAD 75	OR	3,83 [1,19; 12,32], 0,0245	4,18 [1,47; 11,95], 0,0075
	RR	3,41 [1,16; 9,99], 0,0255	3,52 [1,36; 9,11], 0,0093
	RD	11,15 [2,05; 20,25], 0,0189	14,85 [4,75; 24,95], 0,0040
SCORAD 90	OR	2,10 [0,19; 23,64], 0,5476	- ¹
	RR	2,07 [0,19; 22,43], 0,5483	
	RD	1,26 [-2,79; 5,31], 0,5451	
POEM			
POEM ≥ 6 Punkte	OR	5,89 [2,95; 11,76], < 0,0001	4,70 [2,41; 9,17], < 0,0001
	RR	2,08 [1,53; 2,83], < 0,0001	1,90 [1,42; 2,55], < 0,0001
	RD	39,47 [25,57; 53,37], < 0,0001	35,85 [21,81; 49,90], < 0,0001
Veränderung des POEM	MWD	-5,28 [-7,39; -3,17], < 0,0001	-5,21 [-7,43; -2,99], < 0,0001
	H _g	-0,769 [-1,08; -0,46]	-0,73 [-1,05; -0,41]
Schlafstörungen			
Schlafstörung VAS des SCORAD	MWD	-1,52 [-2,35; -0,70], 0,0003	-1,28 [-2,09; -0,47], 0,0020
	H _g	-0,566 [-0,87; -0,26]	-0,49 [-0,81; -0,17]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT		Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe	
		Woche 16	Woche 24*
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
CDLQI			
CDLQI 0-1	OR	4,24 [1,60; 11,21], 0,0037	2,48 [1,01; 6,13], 0,0483
	RR	3,39 [1,44; 8,01], 0,0053	2,18 [0,99; 4,76], 0,0516
	RD	17,25 [6,44; 28,05], 0,0024	11,21 [0,42; 22,00], 0,0417
Veränderung des CDLQI	MWD	-2,82 [-4,21; -1,43], <0,0001	-2,71 [-4,59; -0,83], 0,0047
	H'g	-0,622 [-0,93; -0,32]	-0,45 [-0,77; -0,13]
Sicherheit			
Gesamtrate aller UE	OR	1,14 [0,58; 2,24], 0,7110	
	RR	1,04 [0,86; 1,25], 0,7109	- ¹
	RD	2,58 [-11,12; 16,28], 0,7107	
UE nach Schweregrad - mild	OR	0,58 [0,29; 1,15], 0,1212	
	RR	0,68 [0,41; 1,11], 0,1249	- ¹
	RD	-10,95 [-24,61; 2,72], 0,1160	
UE nach Schweregrad - moderat	OR	1,66 [0,89; 3,10], 0,1098	
	RR	1,35 [0,93; 1,95], 0,1122	- ¹
	RD	12,27 [-2,64; 27,17], 0,1063	
UE nach Schweregrad - schwer	OR	2,10 [0,18; 23,90], 0,5484	
	RR	2,07 [0,19; 22,69], 0,5490	- ¹
	RD	1,26 [-2,81; 5,33], 0,5418	
SUE	OR	0,34 [0,01; 8,50], 0,5124	
	RR	0,35 [0,01; 8,36], 0,5132	- ¹
	RD	-1,14 [-4,37; 2,09], 0,4883	
UE, die zum Abbruch führen	OR	0,34 [0,01; 8,50], 0,5124	0,20 [0,01; 4,28], 0,3049
	RR	0,35 [0,01; 8,36], 0,5132	0,21 [0,01; 4,25], 0,3072
	RD	-1,14 [-4,37; 2,09], 0,4883	-2,31 [-6,23; 1,62], 0,2494
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
Überempfind- lichkeits- reaktionen	OR	3,15 [0,13; 78,37], 0,4846	
	RR	3,11 [0,13; 75,23], 0,4854	- ¹
	RD	1,23 [-2,06; 4,51], 0,4646	
Suizidales Verhalten	OR	3,15 [0,13; 78,37], 0,4846	
	RR	3,11 [0,13; 75,23], 0,4854	- ¹
	RD	1,23 [-2,06; 4,51], 0,4646	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT		Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe	
		Woche 16	Woche 24*
<i>Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class</i>			
Beschwerden am Verabreichungsort	OR	1,83 [0,63; 5,31], 0,2661	1,91 [0,71; 5,12], 0,1985
	RR	1,73 [0,65; 4,56], 0,2682	1,78 [0,74; 4,29], 0,2011
	RD	5,14 [-3,84; 14,11], 0,2609	6,40 [-3,23; 16,03], 0,1927
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	OR	0,97 [0,52; 1,79], 0,9169	- ¹
	RR	0,98 [0,70; 1,38], 0,9169	
	RD	-0,80 [-15,95; 14,34], 0,9169	
Verletzung, Vergiftung und Komplikationen ²	OR	5,12 [1,06; 24,64], 0,0419	- ¹
	RR	4,66 [1,03; 21,10], 0,0455	
	RD	8,62 [1,09; 16,15], 0,0250	
Erkrankungen des Nervensystems	OR	1,04 [0,44; 2,49], 0,9243	- ¹
	RR	1,04 [0,49; 2,18], 0,9243	
	RD	0,52 [-10,18; 11,21], 0,9243	
Erkrankungen Atemwege, Brustraums und Media.	OR	0,52 [0,19; 1,38], 0,1855	- ¹
	RR	0,56 [0,23; 1,33], 0,1888	
	RD	-6,76 [-16,56; 3,04], 0,1757	
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes	OR	0,88 [0,45; 1,73], 0,7190	0,90 [0,48; 1,70], 0,7534
	RR	0,92 [0,57; 1,47], 0,7192	0,94 [0,62; 1,41], 0,7536
	RD	-2,54 [-16,41; 11,33], 0,7187	-2,32 [-16,82; 12,17], 0,7533
<i>Unerwünschte Ereignisse nach Preferred Term</i>			
Dermatitis atopisch	OR	0,68 [0,32; 1,44], 0,3161	0,68 [0,34; 1,36], 0,2813
	RR	0,74 [0,41; 1,34], 0,3183	0,76 [0,46; 1,26], 0,2838
	RD	-6,41 [-18,89; 6,06], 0,3122	-7,42 [-20,81; 5,97], 0,2777
Konjunktivitis oder Blepharitis	OR	1,73 [0,54; 5,56], 0,3559	1,62 [0,55; 4,78], 0,3797
	RR	1,66 [0,56; 4,89], 0,3574	1,55 [0,58; 4,17], 0,3810
	RD	3,87 [-4,31; 12,05], 0,3519	3,92 [-4,77; 12,60], 0,3767

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT	Behandlungsunterschied Dupilumab- vs. Kontrollgruppe	
	Woche 16	Woche 24*
<p>*Fortgeschriebene Daten zu Woche 24: Für jeden Behandlungsarm und jeden Endpunkt wird die prozentuale Veränderung von Woche 16 zu Woche 24 in der Studie CHRONOS ermittelt und auf die jeweiligen Werte der Studie AD-1526 zu Woche 16 übertragen. Die daraus resultierenden Werte für Jugendliche zu Woche 24 werden genutzt um die jeweiligen Effektschätzer zu ermitteln (Details siehe Modul 4 C, Abschnitt 4.2.5.2.1.2).</p> <p>-¹: Im Falle von nicht signifikanten Ergebnissen bei Jugendlichen zu Woche 16 wird von einer Fortschreibung abgesehen. Bei den Sicherheitsendpunkten wird auch dann fortgeschrieben, wenn signifikante Ergebnisse bei den Erwachsenen zu Woche 24 vorliegen.</p> <p>-²: Die UE nach SOC <i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i> scheinen nicht im Zusammenhang mit der Dupilumab-Behandlung zu stehen.</p> <p>CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; KI: Konfidenzintervall; Media: Mediastinum; MWD: Mittelwertdifferenz; NRS: Numerical Rating Scale; OR: Odds Ratio; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; PT: Preferred Term RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</p>		

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der Zusatznutzen von Dupilumab zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Jugendlichen ab 12 Jahren wird im vorliegenden Nutzendossier basierend auf der Zulassungsstudie AD-1526 untersucht.

Da es sich bei der AD-1526 um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Vergleichsstudie handelt, entspricht diese der **Evidenzstufe Ib**. In der Studie wurde die vom G-BA genannte zVT, ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime, als leitliniengerechte Hintergrund- und Rescue-Therapie umgesetzt.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene der AD-1526 sowie Endpunktebene wird als niedrig eingestuft. Die Fortschreibung der Daten von Woche 16 auf Woche 24 erfolgt mit Hilfe der 52-wöchigen, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten doppelblinden Phase-III-Studie CHRONOS bei Erwachsenen. Für die fortgeschriebenen Daten der Jugendlichen zu Woche 24 ist das Verzerrungspotenzial als hoch einzustufen. Die offene, einarmige Verlängerungsstudie AD-1434 bei Jugendlichen bestätigt jedoch die beschriebenen Effekte.

Auf Basis der RCT AD-1526, die einen direkten Vergleich zur zVT und Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten beinhaltet, kann eine Aussage zum Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zVT abgeleitet werden. Dieser ist als **Hinweis** zu bewerten.

In der Studie AD-1526 zeigen sich bzgl. der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität signifikante und klinisch relevante Behandlungsunterschiede bei Jugendlichen (siehe Tabelle 1-8). Die offene Verlängerungsstudie AD-1434 bestätigt die langanhaltende Wirksamkeit von Dupilumab und die gute Verträglichkeit bei jugendlichen Patienten (siehe Modul 4).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab bei jugendlichen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis

Endpunkt	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität	
UE mit Todesfolge	Kein größerer oder geringerer Nutzen
Morbidität	
EASI	Beträchtlicher Zusatznutzen
Juckreiz	
SCORAD	
POEM	
Schlafstörungen	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
CDLQI	Beträchtlicher Zusatznutzen
Sicherheit	
Alle Sicherheitsendpunkte	Kein größerer oder geringerer Nutzen

In der frühen Nutzenbewertung von Dupilumab zur Behandlung der atopischen Dermatitis der Erwachsenen wurde basierend auf der Studie CHRONOS ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet. Der Wirkmechanismus von Dupilumab und das Krankheitsbild der atopischen Dermatitis sind bei Erwachsenen und Jugendlichen vergleichbar. Es gibt daher keine medizinische Rationale dafür, dass bei Jugendlichen die Wirksamkeit und somit der Zusatznutzen zu Woche 16 nicht auch zu Woche 24 bestehen sollte. Die mit Hilfe der Erwachsenen-Daten fortgeschriebenen Behandlungseffekte der Jugendlichen bestätigen dies zusätzlich.

In der Gesamtschau des Zusatznutzens von Dupilumab bei jugendlichen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis zeigt sich eine **bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung** des therapielevanten Nutzens mit einem **beträchtlichen** Ausmaß.

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

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

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

Die atopische Dermatitis ist eine chronische bzw. chronisch-rezidivierende Hautkrankheit, in deren Verlauf sich Phasen aus akuten Exazerbationen und Phasen der Verbesserung der Symptomatik abwechseln. Je nach Schwere der Erkrankung weisen die Exazerbationen unterschiedlich starke Symptomatik und Dauer auf. Insbesondere der Juckreiz und die damit einhergehenden Schlafstörungen sowie die sichtbaren Läsionen haben einen erheblichen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten.

Die relevante Zielpopulation für Dupilumab in diesem Nutzendossier umfasst Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Die deutsche Leitlinie Neurodermitis empfiehlt zur Objektivierung der Schweregradeinteilung die Verwendung von Schweregrad-Scores wie dem SCORAD, dem EASI oder dem einfacheren Investigator's Global Assessment (IGA), nennt jedoch keine quantitativen Grenzen zu Schweregraden oder Schwellenwerten. In Anlehnung an das Stufentherapieschema sprechen die Leitlinien von einer mittelschweren Ausprägung bei moderaten Ekzemen und von einer schweren atopischen Dermatitis bei persistierenden, schwer ausgeprägten Ekzemen.

Für eine systemische Therapie der atopischen Dermatitis kommen gemäß Stufentherapieschema solche Patienten in Frage, deren Erkrankung mit rezeptpflichtigen topischen Therapien (TCS oder TCI) nicht ausreichend kontrollierbar ist bzw. für die der Einsatz topischer Therapien in der für einen ausreichenden klinischen Effekt notwendigen Wirkstoffstärke nicht oder nicht mehr ratsam ist.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine kurative Therapie der atopischen Dermatitis ist nach derzeitigem Stand der medizinischen Forschung noch nicht möglich. Zur Behandlung der Symptomatik gibt es eine Reihe von Therapieoptionen, denen jedoch kein immunspezifischer Wirkmechanismus zugrunde liegt. Vor allem bei jugendlichen Patienten mit chronischen, schwer ausgeprägten Formen der atopischen Dermatitis steht daher am Ende noch häufig ein unbefriedigender Therapieerfolg hinsichtlich des Entzündungsgeschehens und der klinischen Symptomatik. Die einzig verfügbaren Therapieoptionen für diese Patienten, bei denen topische Behandlungen alleine versagen, bestehen im Wesentlichen in der kurzfristigen Gabe von sehr stark wirksamen TCS oder im Ausnahmefall von OCS oder von Ciclosporin. Aufgrund der teilweise schwerwiegenden Nebenwirkungen muss eine Therapie mit diesen Arzneimitteln jedoch trotz des chronischen Charakters der atopischen Dermatitis zeitlich eng begrenzt werden.

Für jugendliche Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, bei denen die Besserung unter leitliniengerechter Therapie ausbleibt, ist der therapeutische Bedarf für eine wirksame Langzeittherapie mit gutem Sicherheitsprofil besonders hoch.

Mit der Zulassungserweiterung des vollständig humanen Antikörpers Dupilumab werden nun die bestehenden Therapiemöglichkeiten um einen Wirkstoff ergänzt, der erstmals eine längerfristige systemische Therapie ermöglicht und damit den therapeutischen Bedarf dieser schwer zu behandelnden jugendlichen Population adressiert.

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	5.282 – 10.632

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Beträchtlicher Zusatznutzen	5.282 – 10.632
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
C	Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	18.985,07 €	100.279.140 € - 201.849.264 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
100.279.140 € - 201.849.264 €

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen	18.985,07 €	100.279.140 € - 201.849.264 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
100.279.140 € - 201.849.264 €

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Ko-dierung ^a	Kurz-bezeichnung				
C	Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Topische Glukokortikosteroide			
		TCS Klasse II Triamcinolon (bspw. TriamGalen [®])	Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	<i>Patienten-individuell unterschiedlich</i>	<i>Patienten-individuell unterschiedlich</i>
		TCS Klasse III Mometason (bspw. MomeGalen [®])		<i>Patienten-individuell unterschiedlich</i>	<i>Patienten-individuell unterschiedlich</i>
		TCS Klasse IV Clobetasol (bspw. Karison [®])		<i>Patienten-individuell unterschiedlich</i>	<i>Patienten-individuell unterschiedlich</i>
		Tacrolimus			
		Tacrolimus (bspw. Protopic [®] , Takrozem [®])	Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	<i>Patienten-individuell unterschiedlich</i>	<i>Patienten-individuell unterschiedlich</i>
		Ciclosporin			
		Ciclosporin (bspw. Sandimmun [®] Optoral)	Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	460,56 € - 4.967,12 €	2.432.678 € - 52.810.420 €

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt begonnen werden, der in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen, bei denen Dupilumab angewendet wird (siehe Abschnitt 4.1 der Fachinformation), erfahren ist.

Atopische Dermatitis

Erwachsene

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab beträgt bei Erwachsenen 600 mg als Anfangsdosis (zwei Injektionen zu je 300 mg), gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen, als subkutane Injektion.

Jugendliche

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren ist in Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1-18: Dupilumab-Dosis zur subkutanen Anwendung bei Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren mit atopischer Dermatitis

Körpergewicht des Patienten	Anfangsdosis	Folgedosen (jede zweite Woche)
unter 60 kg	400 mg (zwei Injektionen zu je 200 mg)	200 mg
ab 60 kg	600 mg (zwei Injektionen zu je 300 mg)	300 mg

Dupilumab kann mit oder ohne topische Kortikosteroide (*Topical Corticosteroids*, TCS) angewendet werden. Topische Calcineurin-Inhibitoren (*Topical Calcineurin Inhibitors*, TCI) können angewendet werden, sollten aber auf Problemzonen wie Gesicht, Hals, intertriginöse Bereiche und den Genitalbereich beschränkt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei Patienten, deren atopische Dermatitis nach 16 Behandlungswochen kein Ansprechen aufweist, 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. Falls die Behandlung mit Dupilumab unterbrochen werden muss, können die Patienten dennoch erneut erfolgreich behandelt werden.

Besondere Patientengruppen*Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)*

Bei älteren Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer leichten oder mäßigen Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen nur sehr begrenzte Daten für Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine Daten für Patienten mit einer Leberfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 5.2).

Körpergewicht

Für Asthmapatienten ab 12 Jahren oder Erwachsene mit atopischer Dermatitis wird keine körperlsgewichtsbezogene Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten von 12 bis 17 Jahren mit atopischer Dermatitis beträgt die empfohlene Dosis alle 2 Wochen 200 mg (< 60 kg) bzw. 300 mg (≥ 60 kg).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern mit atopischer Dermatitis unter 12 Jahren sind nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern unter 12 Jahren mit schwerem Asthma sind nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Dupilumab wird subkutan in den Oberschenkel oder das Abdomen injiziert, außer in einem Umkreis von 5 cm um den Bauchnabel herum. Falls die Injektion durch eine andere Person erfolgt, kann auch der Oberarm als Injektionsstelle ausgewählt werden.

Die Anfangsdosis von 400 mg bzw. 600 mg ist in zwei Injektionen zu je 200 mg bzw. 300 mg Dupilumab an zwei unterschiedlichen Injektionsstellen nacheinander zu verabreichen.

Es wird empfohlen, bei jeder Injektion eine andere Injektionsstelle zu wählen. Dupilumab 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 Dupilumab durch den Patienten selbst oder durch eine Pflegeperson injiziert werden. Die Patienten und/oder

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Pflegepersonen sind vor der Anwendung gemäß den in der Packungsbeilage enthaltenen Hinweisen zur Anwendung zu unterweisen, wie Dupilumab vorzubereiten und zu verabreichen ist.

Gegenanzeigen

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In einer Studie, in der Patienten mit atopischer Dermatitis 16 Wochen lang einmal wöchentlich mit 300 mg Dupilumab behandelt wurden, wurden Immunantworten auf eine Impfung beurteilt. Nach einer zwölfwöchigen Anwendung von Dupilumab wurden die Patienten mit einem Tdap-Impfstoff (T-Zell-abhängig) und einem Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff (T-Zell-unabhängig) geimpft. Die Immunantworten wurden vier Wochen später beurteilt. Die Antikörperreaktionen auf sowohl den Tetanus-Impfstoff als auch auf den Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff waren im Dupilumab-Arm ähnlich wie im Placebo-Arm. In der Studie sind keine unerwünschten Wechselwirkungen zwischen den jeweiligen Totimpfstoffen und Dupilumab festgestellt worden.

Daher können mit Dupilumab behandelte Patienten gleichzeitig inaktivierte oder Totimpfstoffe erhalten. Für Informationen zu Lebendimpfstoffen siehe Abschnitt 4.4.

In einer klinischen Studie mit AD-Patienten wurden die Wirkungen von Dupilumab auf die Pharmakokinetik (PK) von CYP-Substraten (Cytochrom-P450-Substrate) bewertet. Die aus der Studie gewonnenen Daten zeigten keine klinisch relevanten Wirkungen von Dupilumab auf die Aktivität von CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP2C9.

Es ist nicht damit zu rechnen, dass sich Dupilumab auf die PK gleichzeitig verabreichter Arzneimittel auswirkt. Ausgehend von der Populationsanalyse hatten häufig angewendete Begleitmedikationen keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Dupilumab bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma.

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.

Dauer der Haltbarkeit

Dupilumab 200 mg Injektionslösung: 18 Monate

Dupilumab 300 mg Injektionslösung: 30 Monate

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Hinweise zur Vorbereitung und Anwendung von Dupixent in einer Fertigspritze sind in der Packungsbeilage enthalten.

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 200-mg-Fertigspritze aus dem Kühlschrank ist Dupixent erst nach 30 Minuten zu injizieren, wenn es Raumtemperatur angenommen hat.

Nach der Entnahme der 300-mg-Fertigspritze aus dem Kühlschrank ist Dupixent erst nach 45 Minuten zu injizieren, wenn es Raumtemperatur angenommen hat.

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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen. 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 risikominimierenden Aktivitäten erforderlich, die über die Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation und der Kennzeichnung hinausgehen.