



IQWiG-Berichte – Nr. 847

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

Dossierbewertung

Auftrag: A19-75
Version: 1.0
Stand: 28.11.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

29.08.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-75

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:

- Jennifer Freymann
- Katharina Hirsch
- Lisa Junge
- Florina Kerekes
- Stefan Kobza
- Dorothea Sow
- Carolin Weigel
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Dupilumab, Dermatitis – Atopische, Adolescent, Nutzenbewertung, NCT02260986

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
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	10
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	11
2.3.1 Eingeschlossene Studien	11
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	17
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	17
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	18
2.4.3 Ergebnisse	18
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	23
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	24
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	26
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	28
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 C, Abschnitt 3.1).....	28
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 C).....	29
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 C).....	31
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung	31
2.7.3.2 Studienpool.....	32
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 C)	32
2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 C).....	33
2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4)	33
2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 C).....	33

2.7.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 C).....	33
2.7.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	33
2.7.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	34
2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 C).....	35
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	35
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	35
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	35
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	35
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	36
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)	36
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	36
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	36
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	36
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	40
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3).....	40
3.2.1	Behandlungsdauer	41
3.2.2	Verbrauch	42
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	42
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	42
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	43
3.2.6	Versorgungsanteile	43
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	43
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	44
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	44
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	44
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	45
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	46
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	47

5	Literatur	51
	Anhang A – Patientencharakteristika des Altersstratums ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS.....	56
	Anhang B – Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Studie AD-1526).....	57
	Anhang C – Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Studie CHRONOS).....	59
	Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	60

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	9
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dupilumab	10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS	11
Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkung dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS	19
Tabelle 7: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS	20
Tabelle 8: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dupilumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS ^a	24
Tabelle 9: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	26
Tabelle 10: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	44
Tabelle 11: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	45
Tabelle 12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	46
Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulation (Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS...	56
Tabelle 14: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkung dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo (zVT nicht umgesetzt)	57
Tabelle 15: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo (zVT nicht umgesetzt)	58
Tabelle 16: Ergänzend dargestellte Ergebnisse zu EASI und SCORAD – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS.....	59

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC Klassifikation	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikation
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BSA	Body Surface Area
CDLQI	Children's Dermatology Life Quality Index
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EASI	Eczema Area and Severity Index
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IGA	Investigator's Global Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation carried forward
MI	Multiple Imputation
NRS	Numerical Rating Scale
OCS	Systemische Glukokortikoide
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
POEM	Patient-Oriented Eczema Measure
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SCORAD	Scoring Atopic Dermatitis
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
TCI	topische Calcineurininhibitoren
TCS	topische Glukokortikoide (Kortikosteroide)
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

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 29.08.2019 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 C (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 Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 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 Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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 29.08.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren 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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt	ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie 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)▪ Ciclosporin^b

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: ausschließlich für Jugendliche ab 16 Jahren zur Behandlung von schweren Formen einer länger bestehenden atopischen Dermatitis, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

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 und dass ein ausschließlicher Placebovergleich sowie eine unveränderte Beibehaltung der unzureichenden (Vor-)Therapie 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 die Hinweise des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu nennen.

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 24 Wochen herangezogen.

Studie AD-1526 zur Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet

Der pU zieht für seine Bewertung die Studie R668-AD-1526 (im Folgenden als Studie AD-1526 bezeichnet) mit Jugendlichen ab 12 Jahren heran. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, 3-armige Studie zum Vergleich von Dupilumab (in 2 verschiedenen Dosierungen) mit Placebo. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit seit mindestens 1 Jahr bestehender chronischer atopischer Dermatitis. Da die Studie AD-1526 mit einer Behandlungsdauer von 16 Wochen die Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht erfüllt, zieht der pU zusätzlich Daten der Studie R668-AD-1224 (im Folgenden als Studie CHRONOS bezeichnet) heran, um die Ergebnisse der Studie AD-1526 zu Woche 16 auf 24 Wochen fortzuschreiben. Die Studie AD-1526 ist jedoch nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im Mittel wiesen die Patientinnen und Patienten zu Studieneinschluss gemäß der Schweregradeinteilung nach Eczema Area and Severity Index (EASI) und Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) eine schwere Krankheitsausprägung auf. Nach der Einteilung des Schweregrades nach Investigator's Global Assessment (IGA) war die Krankheitsausprägung mittelschwer (IGA = 3) und schwer (IGA = 4) in beiden Behandlungsgruppen zu etwa gleichen Anteilen vertreten. Im Mittel waren etwa 56 % der Körperoberfläche von atopischer Dermatitis betroffen. Damit wiesen die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis auf. Für diese Patientenpopulation ist gemäß dem Stufenschema zur Behandlung der atopischen Dermatitis grundsätzlich eine spezifische medikamentöse Therapie angezeigt.

Während im Interventionsarm ab Tag 1 mit der Verabreichung von Dupilumab eine spezifische medikamentöse Therapie zur Behandlung der atopischen Dermatitis initiiert wurde, war im Vergleichsarm mit dem Einsatz einer Rescue-Therapie eine medikamentöse Behandlung erst bei einer nicht tolerierbaren Symptomatik erlaubt. So erhielten im Vergleichsarm in Woche 1 nur 5 von 85 (6 %) Patientinnen und Patienten trotz bestehender Behandlungsbedürftigkeit eine Rescue-Therapie. Zu Woche 16 lag der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Rescue-Therapie im Vergleichsarm bei 59 %. Zu diesem Zeitpunkt waren allerdings nur 4 von 85 (5 %) Patientinnen und Patienten läsionsfrei (IGA = 0) oder fast läsionsfrei (IGA = 1) und eine Nichtbehandlung vertretbar. Damit erhielt ein relevanter Teil der Patientinnen und Patienten

trotz behandlungsbedürftiger Symptomatik über den gesamten Studienverlauf keine medikamentöse Therapie.

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

Neben der nicht geeigneten Studie AD-1526 mit Jugendlichen liegt die Studie CHRONOS mit Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis vor. In der vorliegenden Datenkonstellation ist die Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen aus der Studie CHRONOS auf die jugendliche Zielpopulation möglich, da folgende Charakteristika des Anwendungsgebiets und der vorliegenden Studien die Übertragbarkeit stützen:

- Pathogenese und Krankheitsbild sind im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen und Erwachsenen hinreichend ähnlich.
- In der Studie CHRONOS wird keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter beobachtet.
- Innerhalb der Studie AD-1526 zeigen sich zu Woche 16 über die verschiedenen Endpunkte hinweg konsistente und große Effekte.

Um sich der Zielpopulation der Jugendlichen anzunähern, wird für die Bewertung aus der Studie CHRONOS das Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre berücksichtigt. Es werden die Ergebnisse zu Woche 24 herangezogen. Daten zu Woche 52 liegen für das relevante Altersstratum nicht vor. Als Grundlage für die Übertragung dienen die Endpunkte, die die Grundlage für das Fazit der Dossierbewertung A17-63 und den Beschluss zum Verfahren von Dupilumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten bildeten.

Ergebnisse

Studienpool

Für die Bewertung des Zusatznutzens wird das Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS herangezogen.

Studie CHRONOS

Studiencharakteristika

Bei der bereits bekannten Studie CHRONOS handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, 3-armige Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Dupilumab (in 2 verschiedenen Dosierungen) + topische Glukokortikoide (TCS) mit Placebo + TCS bei Erwachsenen über 52 Wochen. Für die Bewertung ist der Dupilumab-Arm relevant, in der Dupilumab in einer Dosierung von 300 mg alle 2 Wochen verabreicht wurde.

Spätestens 7 Tage vor der 1. Gabe der Studienmedikation mussten alle Patientinnen und Patienten 2-mal täglich Emollentien anwenden, weitere Therapien waren nicht erlaubt. Mit Beginn der Studienmedikation erhielten die Patientinnen und Patienten eine Hintergrundtherapie mit mittelstark wirksamen TCS, welche bei Bedarf patientenindividuell

abgesetzt bzw. reinitiiert werden konnte. Bei fortbestehender oder sich verschlechternder Symptomatik erfolgte eine als Rescue-Therapie bezeichnete Therapieeskalation mit stark oder sehr stark wirksamen TCS, systemischen Therapien oder Fototherapie. Für die ausführliche Beschreibung der Studien- und Interventionscharakteristika einschließlich der Einschränkungen der Studie siehe Dossierbewertung A17-63.

Verzerrungspotenzial

Für die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studie CHRONOS siehe Dossierbewertung A17-63. Für das Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre werden die herangezogenen Ergebnisse wegen fehlender Informationen als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Die ergänzend dargestellten Ergebnisse der Gesamtpopulation werden, mit Ausnahme des Endpunkts Juckreiz, für alle herangezogenen Endpunkte als niedrig verzerrt angesehen. Da die Effektschätzungen von Gesamt- und Teilpopulation hinreichend ähnlich sind, wird in der vorliegenden Datenkonstellation von einer Herabstufung der Ergebnissicherheit (mit Ausnahme des Endpunkts Juckreiz) abgesehen.

Ergebnisse des Altersstratums ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS

Morbidität – Symptomatik: Juckreiz (Peak Pruritus Numerical Rating Scale [NRS])

Für den Symptomendpunkt Juckreiz (Peak Pruritus NRS) werden Responderanalysen für eine Verbesserung ≥ 4 Punkte zu Woche 24 herangezogen. Für das relevante Altersstratum zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

Morbidität – Patientenberichtete Symptomatik (Patient-Oriented Eczema Measure [POEM])

Für die mittels POEM erhobene patientenberichtete Symptomatik wird die mittlere Veränderung zu Woche 24 gegenüber Studienbeginn betrachtet. Für diesen Endpunkt zeigt sich für das relevante Altersstratum ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD 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 – Symptomatik: Schlafstörungen (visuelle Analogskala [VAS] des SCORAD)

Für den Endpunkt Schlafstörungen, gemessen über die VAS zu Schlafstörungen des SCORAD, zeigt sich für das relevante Altersstratum für die mittlere Veränderung zu Woche 24 gegenüber Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt für das relevante Altersstratum jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$, daraus 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.

Morbidität – Gesundheitszustand (European Quality of Life – 5 Dimensions [EQ-5D] VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben über die EQ-5D VAS, liegen für das Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre keine Daten vor. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem DLQI-Wert von 0 oder 1 zu Woche 24 zeigt sich für das relevante Altersstratum ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

*Nebenwirkungen – Spezifische Unerwünschte Ereignisse (UEs)*Augenerkrankungen (SOC, UE)

Für den Endpunkt Augenerkrankungen (System Organ Class [SOC]) legt der pU für das Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre keine Daten vor. Für die ergänzend dargestellten Ergebnisse der Gesamtpopulation zeigt sich zu Woche 24 gegenüber Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

Die Ergebnisse des ergänzend betrachteten Endpunkts jegliche Konjunktivitis oder Blepharitis (Preferred Term [PT]) zeigen für das relevante Altersstratum und die ergänzend dargestellte Gesamtpopulation jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zum Nachteil von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

Zwar liegen für den Endpunkt Augenerkrankungen (SOC) keine Daten für das relevante Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre vor. Dennoch ergibt sich konsistent für das relevante Altersstratum und die Gesamtpopulation für den ergänzend dargestellten Endpunkt jegliche Konjunktivitis oder Blepharitis (PT) ein höherer Schaden von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie. Es wird in der vorliegenden Datensituation davon ausgegangen, dass für den Endpunkt Augenerkrankungen (SOC) für das Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre Effekte vorliegen, die mit denen der Gesamtpopulation vergleichbar sind. Damit ergibt sich insgesamt für den Endpunkt Augenerkrankungen (SOC) ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Gesamtschau ergeben sich auf Basis des Altersstratums ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS für die Zielpopulation der Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, positive Effekte in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

In der Gesamtpopulation zeigt sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ein negativer Effekt, der durch den Endpunkt Augenerkrankungen hervorgerufen wird. Dieser negative Effekt wird durch den ergänzend dargestellten Endpunkt jegliche Konjunktivitis oder Blepharitis im relevanten Altersstratum und in der Gesamtpopulation bestätigt. Da keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter vorliegt und die Endpunkte Augenerkrankungen und Konjunktivitis oder Blepharitis dasselbe Nebenwirkungsfeld beschreiben, ist davon auszugehen, dass der negative Effekt für die Zielpopulation ebenfalls besteht. Dieser negative Effekt stellt die positiven Effekte von Dupilumab jedoch nicht infrage.

Die Einschränkungen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie führten in der Dossierbewertung A17-63 zu einer Einstufung des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar; die Einstufung des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar wird für das relevante Altersstratum in der vorliegenden Nutzenbewertung beibehalten.

Abhängig von der Datenlage kann die Übertragung von Evidenz zwischen verschiedenen Patientengruppen zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit führen. In der vorliegenden Datenkonstellation wird hiervon abgesehen, da in der Studie AD-1526 durchgängig große Effekte vorliegen.

Zusammenfassend ergibt sich für Jugendliche ab 12 Jahren 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 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab.

Tabelle 3: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^b
Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt	ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie 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) ▪ Ciclosporin^c 	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 zudem darauf hin, dass bei der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorausgesetzt wird, dass bei einer Unverträglichkeit andere, alternative Wirkstoffe zur Anwendung kommen und dass ein ausschließlicher Placebovergleich sowie eine unveränderte Beibehaltung der unzureichenden (Vor-)Therapie 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: Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren wird das Stratum ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS herangezogen.</p> <p>c: ausschließlich für Jugendliche ab 16 Jahren zur Behandlung von schweren Formen einer länger bestehenden atopischen Dermatitis, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</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 Jugendlichen ab 12 Jahren 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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt	ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie 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) ▪ Ciclosporin^b
<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).</p> <p>b: ausschließlich für Jugendliche ab 16 Jahren zur Behandlung von schweren Formen einer länger bestehenden atopischen Dermatitis, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</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 und dass ein ausschließlicher Placebovergleich sowie eine unveränderte Beibehaltung der unzureichenden (Vor-)Therapie 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 die Hinweise des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu nennen (siehe Abschnitt 2.7.1).

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 24 Wochen herangezogen. Eine solche Mindestbehandlungsdauer wird auch vom G-BA regelhaft

gefordert. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für jugendliche Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren RCTs mit einer Mindestbehandlungsdauer von 16 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 28.06.2019)
- bibliografische Recherchen zu Dupilumab (letzte Suche am 04.07.2019)
- Suche in Studienregistern zu Dupilumab (letzte Suche am 28.06.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Dupilumab (letzte Suche am 10.09.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle 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, c})	nein	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. c: Für die Ableitung des Zusatznutzens für Jugendliche ab 12 Jahren wird das Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre herangezogen. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TCS: topische Glukokortikoide vs.: versus			

In der vorliegenden Datenkonstellation wird für die Nutzenbewertung von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren das Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS herangezogen. Die Studie CHRONOS ist bereits aus der Dossierbewertung A17-63 [3] bekannt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für seine Bewertung die Studie R668-AD-1526 (im Folgenden als Studie AD-1526 bezeichnet) mit Jugendlichen ab 12 Jahren einschließt. Da die Studie AD-1526 mit einer Behandlungsdauer von 16 Wochen die Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht erfüllt, zieht der pU zusätzlich Daten

der Studie CHRONOS heran, um die Ergebnisse der Studie AD-1526 zu Woche 16 auf 24 Wochen fortzuschreiben. Die Studie AD-1526 ist jedoch nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten (siehe unten).

Zusätzlich stellt der pU ergänzend die 1-armige Extensionsstudie R668-AD-1434 [4-9] (im Folgenden als Studie AD-1434 bezeichnet) dar. Diese Studie wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.7).

Studie AD-1526 zur Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet

Die vom pU herangezogene Studie AD-1526 ist zur Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Dies wird im Folgenden begründet.

Studiencharakteristika

Studiendesign

Bei der Studie AD-1526 [10-17] handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, 3-armige Studie zum Vergleich von Dupilumab (in 2 verschiedenen Dosierungen) mit Placebo. Die Behandlungsdauer betrug 16 Wochen. Die geplante Dauer der Nachbeobachtung lag für die einzelnen Endpunkte bei 12 Wochen. Alternativ bestand für Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren die Möglichkeit an der offenen, 1-armigen Extensionsstudie AD-1434 teilzunehmen. Patientinnen und Patienten, die im Verlauf der Studie AD-1526 das Alter von 18 Jahren überschritten, konnten in die Studie R668-AD-1225 mit Erwachsenen wechseln.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit seit mindestens 1 Jahr bestehender chronischer atopischer Dermatitis. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss unzureichend auf topische Therapien angesprochen haben. Alternativ konnten Jugendliche eingeschlossen werden, für die eine topische Therapie medizinisch nicht ratsam war (z. B. aufgrund von fehlender Verträglichkeit oder Sicherheitsrisiken). Unzureichendes Ansprechen war definiert als Nichterreichen und Nichtaufrechterhalten einer Remission oder einer niedrigen Krankheitsaktivität (Investigator's Global Assessment [IGA] 0 bis 2) trotz täglicher Behandlung mit mittelstark bis stark wirksamen topischen Glukokortikoiden (TCS) mit oder ohne Calcineurininhibitoren (TCI) über mindestens 28 Tage oder die maximal erlaubte Behandlungsdauer entsprechend Zulassung. Eine dokumentierte systemische Behandlung in den letzten 6 Monaten vor Studieneinschluss wurde ebenfalls als unzureichendes Ansprechen auf topische Therapien gewertet.

Der Schweregrad der Erkrankung wurde anhand folgender Kriterien definiert: Anteil der betroffenen Körperoberfläche (Body Surface Area [BSA]) $\geq 10\%$, 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).

Die insgesamt 251 Patientinnen und Patienten der Studie wurden randomisiert (1:1:1) einer Behandlung mit Dupilumab 1-mal alle 2 Wochen (N = 82), Dupilumab 1-mal alle 4 Wochen¹ (N = 84) oder Placebo 1-mal alle 2 Wochen subkutan (N = 85) zugewiesen. Die Dosierung erfolgte gewichtsabhängig, Patientinnen und Patienten < 60 kg erhielten 200 mg, Patientinnen und Patienten ≥ 60 kg 300 mg. An Tag 1 erfolgte in den Dupilumab-Armen eine zulassungsgemäße Gabe einer Anfangsdosis von 400 mg (< 60 kg) bzw. 600 mg (≥ 60 kg) subkutan [18,19].

Hintergrundtherapie und Rescue-Therapie

Spätestens 7 Tage vor der 1. Gabe der Studienmedikation mussten alle Patientinnen und Patienten mindestens 2-mal täglich Emollientien als Hintergrundtherapie anwenden, weitere Therapien waren nicht erlaubt. Bei nicht tolerierbarer Symptomatik wurde nach Ermessen des Prüfarztes ab Tag 1 eine medikamentöse Therapie initiiert, die in der Studie als Rescue-Therapie bezeichnete wurde. Nach Möglichkeit sollte mit einer topischen Behandlung mit mittelstark bis stark wirksamen TCS und / oder TCI begonnen und nur bei den Patientinnen und Patienten auf systemische Therapien eskaliert werden, bei denen nach einer topischen Therapie über mindestens 7 Tage keine angemessene Verbesserung eintrat. Der Einsatz von TCI war auf Problembereiche (z. B. Gesicht, Hals, Genitalbereich) beschränkt. Die Anwendung von systemischen Glukokortikoiden und systemischen nicht steroidalen Immunsuppressiva wie Ciclosporin führte zu einem Behandlungsabbruch. Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch wurden gebeten weiterhin an allen geplanten Studienvisiten teilzunehmen.

Fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im Mittel wiesen die Patientinnen und Patienten zu Studieneinschluss gemäß der Schweregrad-einteilung nach EASI [20] und SCORAD [21] eine schwere Krankheitsausprägung auf. Nach der Einteilung des Schweregrades nach IGA [22] war die Krankheitsausprägung mittelschwer (IGA = 3) und schwer (IGA = 4) in beiden Behandlungsgruppen zu etwa gleichen Anteilen vertreten. Im Mittel waren etwa 56 % der Körperoberfläche von atopischer Dermatitis betroffen. Für die Patientenpopulation mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis ist gemäß dem Stufenschema zur Behandlung der atopischen Dermatitis grundsätzlich eine spezifische medikamentöse Therapie angezeigt [21,23].

Während im Interventionsarm ab Tag 1 mit der Verabreichung von Dupilumab eine spezifische medikamentöse Therapie zur Behandlung der atopischen Dermatitis initiiert wurde, war im Vergleichsarm mit dem Einsatz einer Rescue-Therapie eine medikamentöse Behandlung erst bei einer nicht tolerierbaren Symptomatik erlaubt. So erhielten im Vergleichsarm in Woche 1 nur 5 von 85 (6 %) Patientinnen und Patienten trotz bestehender Behandlungsbedürftigkeit eine Rescue-Therapie. Zu Woche 16 lag der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Rescue-Therapie im Vergleichsarm bei 59 %. Zu diesem Zeitpunkt waren allerdings nur 4 von 85 (5 %)

¹ Eine Dosierung von 200 bzw. 300 mg alle 4 Wochen ist in Deutschland nicht zugelassen und wird daher nicht weiter betrachtet.

Patientinnen und Patienten läsionsfrei (IGA = 0) oder fast läsionsfrei (IGA = 1) und eine Nichtbehandlung vertretbar. Damit erhielt ein relevanter Teil der Patientinnen und Patienten trotz behandlungsbedürftiger Symptomatik über den gesamten Studienverlauf keine medikamentöse Therapie.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime) umfasst im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis sowohl einen reaktiven als auch einen proaktiven Therapieansatz. Beim reaktiven Therapieansatz werden die topischen Therapien nach Abklingen der akuten Läsionen abgesetzt, erst bei Wiederauftreten von Läsionen werden diese erneut eingesetzt. Beim proaktiven Therapieansatz werden betroffene Hautareale auch nach Abklingen der Hautveränderung mit topischen Therapien weiterbehandelt (intermittierende Nachbehandlung; 1- bis 2-mal pro Woche) [21,23,24]. Eine Rescue-Therapie kann grundsätzlich Teil eines patientenindividuell optimierten Therapieregimes im Sinne eines reaktiven Therapieansatzes darstellen. Allerdings wurde in der Studie AD-1526 mit der erst bei nicht tolerierbarer Symptomatik eingesetzten Rescue-Therapie weder der reaktive noch der proaktive Therapieansatz im Vergleichsarm umgesetzt. Inwieweit für einen Teil der Patientinnen und Patienten der proaktive Therapieansatz die patientenindividuell optimierte Therapiestrategie dargestellt hätte, geht aus den Studienunterlagen nicht hervor. Zusammenfassend ist die zweckmäßige Vergleichstherapie eines patientenindividuell optimierten Therapieregimes in der Studie AD-1526 nicht umgesetzt.

Fortschreibung der Daten nicht sachgerecht

Da die Behandlungsdauer in der Studie AD-1526 nicht der Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen im vorliegenden Anwendungsgebiet entspricht, zieht der pU die Ergebnisse der Studie CHRONOS mit erwachsenen Patientinnen und Patienten heran, um die Ergebnisse der Studie AD-1526 auf 24 Wochen fortzuschreiben. Eine Fortschreibung der Ergebnisse der Studie AD-1526 auf Woche 24 nimmt der pU nur dann vor, sofern zu Woche 16 signifikante Effekte vorliegen. Ergebnisse zu Nebenwirkungsendpunkten werden darüber hinaus auch dann fortgeschrieben, wenn signifikante Ergebnisse bei Erwachsenen in der Studie CHRONOS zu Woche 24 vorliegen. Eine Fortschreibung erfolgt in beiden Fällen nur bei einer homogenen Datenlage.

Im Gegensatz zu der Studie AD-1526 erhielten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie CHRONOS – mit Einschränkungen – ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime (siehe unten). Damit vergleichen die Studien AD-1526 und CHRONOS Dupilumab mit unterschiedlichen Therapien (AD-1526: Dupilumab vs. Placebo, CHRONOS: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS). Dies wird auch daraus ersichtlich, dass in der Studie CHRONOS mit etwa 16 % im Placeboarm sowie etwa 39 % im Interventionsarm ein höherer Anteil der Patientinnen und Patienten zu Woche 16 läsionsfrei oder fast läsionsfrei (IGA 0 oder 1) war als in der Studie AD-1526 (Placeboarm: etwa 5 %, Interventionsarm: etwa 24 %). Die vom pU vorgenommene Fortschreibung der Daten der Studie AD-1526 von Woche 16 mittels der Daten der Studie CHRONOS auf Woche 24 ist daher nicht sachgerecht.

Darüber hinaus ist unklar, aus welchem Grund der pU die Fortschreibung der Daten auf Woche 24 vornimmt, obwohl in der Studie CHRONOS Daten zu Woche 52 und somit zu einem deutlich längeren Behandlungsverlauf vorliegen.

Studie CHRONOS

Die Studie CHRONOS wurde bereits in der Dossierbewertung A17-63 [3] zur Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, herangezogen. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, 3-armige Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Dupilumab (in 2 verschiedenen Dosierungen) + TCS mit Placebo + TCS über 52 Wochen. Insgesamt wurden 740 Patientinnen und Patienten 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.

Spätestens 7 Tage vor der 1. Gabe der Studienmedikation mussten alle Patientinnen und Patienten 2-mal täglich Emollentien anwenden, weitere Therapien waren nicht erlaubt. Mit Beginn der Studienmedikation erhielten die Patientinnen und Patienten eine Hintergrundtherapie mit mittelstark wirksamen TCS, welche bei Bedarf patientenindividuell abgesetzt bzw. reinitiiert werden konnte. Bei fortbestehender oder sich verschlechternder Symptomatik erfolgte eine als Rescue-Therapie bezeichnete Therapieeskalation mit stark oder sehr stark wirksamen TCS, systemischen Therapien oder Fototherapie.

Für die ausführliche Beschreibung der Studien- und Interventionscharakteristika der bereits bekannten Studie CHRONOS siehe Dossierbewertung A17-63 [3].

Übertragung der Ergebnisse des Altersstratums ≥ 18 bis < 40 Jahre auf Jugendliche

Unter bestimmten Umständen ist eine Übertragbarkeit von Ergebnissen von einer Population auf eine andere Population möglich, für die keine oder nur unzureichende Daten zur Verfügung stehen. In der vorliegenden Situation liegen für Jugendliche mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, Ergebnisse aus der RCT AD-1526 vor. Diese Studie ist allerdings nicht geeignet die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung zu beantworten, da als zentraler Punkt die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde (siehe oben). Zudem war die Behandlungsdauer nicht ausreichend lang, um Aussagen zum Zusatznutzen einer langfristigen Dupilumab-Gabe bei atopischer Dermatitis zu treffen.

In der vorliegenden Datenkonstellation ist die Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen aus der Studie CHRONOS auf die jugendliche Zielpopulation möglich, da folgende Charakteristika des Anwendungsgebiets und der vorliegenden Studien die Übertragbarkeit stützen:

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

- Pathogenese und Krankheitsbild sind im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen und Erwachsenen hinreichend ähnlich. [23,25,26].
- In der Studie CHRONOS wird keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter beobachtet.
- Innerhalb der Studie AD-1526 zeigen sich zu Woche 16 über die verschiedenen Endpunkte hinweg konsistente und große Effekte.

Um sich der Zielpopulation der Jugendlichen anzunähern, wird für die Bewertung aus der Studie CHRONOS das Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre berücksichtigt. Dieses umfasst im relevanten Interventionsarm 52 und im Vergleichsarm 189 Patientinnen und Patienten. Es werden die Ergebnisse zu Woche 24 herangezogen. Daten zu Woche 52 liegen für das relevante Altersstratum nicht vor. Als Grundlage für die Übertragung dienen die Endpunkte, die die Grundlage für das Fazit der Dossierbewertung A17-63 [3] und den Beschluss zum Verfahren von Dupilumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten [27,28] bildeten. Die Patientencharakteristika des Altersstratums ≥ 18 bis < 40 Jahre werden in Tabelle 13 in Anhang A dargestellt, sie sind insbesondere in Bezug auf die Krankheitsschwere zu Studienbeginn mit denen der Gesamtpopulation vergleichbar. Angaben zu Vortherapien liegen für das relevante Altersstratum nicht vor. Für die Patientencharakteristika und Vortherapien der Gesamtpopulation siehe Dossierbewertung A17-63 [3].

Die Ergebnisse der Studie AD-1526 zu den in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkten aus der Dossierbewertung A17-63 werden ergänzend in Anhang B dargestellt.

Einschränkungen der Studie CHRONOS

In der Studie CHRONOS stand den Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms die Option eines proaktiven Therapieansatzes nicht zur Verfügung. Während die Patientinnen und Patienten des Dupilumab-Arms durch kontinuierliche Gabe von Dupilumab eine dem proaktiven Therapieansatz vergleichbare Therapiestrategie erhielten, erhielten die Patientinnen und Patienten des Vergleichsarm eine ausschließlich reaktive Therapie.

Darüber hinaus erhielten alle Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms – trotz vorigem unzureichendem Ansprechen auf topische (und / oder systemische Therapien) – zu Studienbeginn eine einheitlich vorgegebene Therapie mit mittelstark wirksamen TCS und / oder TCI ohne Berücksichtigung der Vortherapie. Eine patientenindividuelle Therapiestrategie war damit zu Studieneintritt nicht vorgesehen.

Innerhalb der ersten 2 Behandlungswochen führte der Einsatz einer Rescue-Therapie zu einem Abbruch der Studienmedikation. Unklar bleibt, ob die Hintergrundtherapie für diese Patientinnen und Patienten weitergeführt wurde, in diesem Fall wäre kein Vergleich von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie, sondern von Hintergrundtherapien erfolgt.

Diese Einschränkungen werden bei der Ableitung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie berücksichtigt.

Eine ausführliche Darstellung der Einschränkungen der Studie CHRONOS ist in der Dossierbewertung A17-63 zu finden [3].

Zusammenfassung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, wird das Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS herangezogen. Die Studie AD-1526 ist nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Die Ergebnisse der Studie AD-1526 werden ergänzend in Anhang B dargestellt.

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

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In der vorliegenden Datenkonstellation werden ausschließlich die Endpunkte herangezogen, die die Grundlage für das Fazit der Dossierbewertung A17-63 und den Beschluss zum Verfahren von Dupilumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten bildeten. Es handelt sich um folgende patientenrelevante Endpunkte:

- Morbidität
 - Juckreiz, gemessen über eine Peak Pruritus Numerical Rating Scale (NRS)
 - patientenberichtete Symptomatik, erhoben über den Patient-Oriented Eczema Measure (POEM)
 - Schlafstörungen, erhoben über die visuelle Analogskala (VAS) des SCORAD
 - Gesundheitszustand, gemessen über die VAS des European Quality of Life – 5 Dimensions (EQ-5D) Fragebogens
- gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen über den Dermatology Life Quality Index (DLQI)
- Nebenwirkungen
 - Augenerkrankungen (System Organ Class [SOC])
 - ergänzend dargestellt: Konjunktivitis oder Blepharitis (Preferred Term [PT])

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.4).

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Zur Bewertung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials der Studie CHRONOS siehe Dossierbewertung A17-63 [3].

Da das relevante Altersstratum (≥ 18 bis < 40 Jahre) lediglich 60 % der Gesamtpopulation der Studie CHRONOS umfasst, und Angaben zu Therapie- und Studienabbrüchen sowie Rücklaufquoten der Fragebogen für das Altersstratum nicht vorliegen, kann die Einhaltung des ITT-Prinzips für diese nicht bewertet werden. Aus diesem Grund werden die herangezogenen Ergebnisse der Teilpopulation als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Die ergänzend dargestellten Ergebnisse der Gesamtpopulation werden, mit Ausnahme des Endpunkts Juckreiz, für alle herangezogenen Endpunkte als niedrig verzerrt angesehen. Grund hierfür sind die ausreichend hohen Rücklaufquoten sowie adäquate Ersetzungsstrategien (Last Observation carried forward [LOCF] bei dichotomen sowie Multiple Imputation [MI] bei stetigen Endpunktoptimalisierungen). Da die Effektschätzungen der Gesamtpopulation und des relevanten Altersstratums hinreichend ähnlich sind, wird in der vorliegenden Datenkonstellation von einer Herabstufung der Ergebnissicherheit der Effekte im relevanten Altersstratum abgesehen.

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Juckreiz in der Gesamtpopulation werden als potenziell hochverzerrt angesehen, da der Anteil an zu ersetzenden Werten bis Woche 24 über 20 % liegt bzw. der Gruppenunterschied über 5 Prozentpunkte beträgt. Entsprechend wird auch im relevanten Altersstratum von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen und die Ergebnissicherheit herabgestuft.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 6 und Tabelle 7 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Dupilumab + TCS mit Placebo + TCS zu Woche 24 bei erwachsenen Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 18 bis < 40 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, zusammen. Ergänzend werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation dargestellt. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

In Anhang C werden ergänzend die Ergebnisse zu den Endpunkten EASI 75, EASI 90, SCORAD 75 und SCORAD 90 jeweils für das Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre sowie für die Gesamtpopulation der Studie CHRONOS dargestellt.

Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkung 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 ^a
CHRONOS (Woche 24)					
Morbidity					
Symptomatik					
Juckreiz – Peak Pruritus NRS Verbesserung um ≥ 4 Punkte					
Stratum ≥ 18 bis < 40 Jahre	50	31 (62,0)	182	57 (31,3)	1,94 [1,43; 2,62]; $< 0,001$
<i>Gesamtpopulation (ergänzend dargestellt)</i>	<i>102</i>	<i>66 (64,7)</i>	<i>299</i>	<i>100 (33,4)</i>	<i>1,91 [1,54; 2,36]; $< 0,001$</i>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
DLQI (0 oder 1)					
Stratum ≥ 18 bis < 40 Jahre	52	17 (32,7)	189	29 (15,3)	2,13 [1,27; 3,55]; 0,004
<i>Gesamtpopulation (ergänzend dargestellt)</i>	<i>106</i>	<i>35 (33,0)</i>	<i>315</i>	<i>47 (14,9)</i>	<i>2,24 [1,54; 3,27]; $< 0,001$</i>
Nebenwirkungen^b					
Augenerkrankungen (SOC, UEs)					
Stratum ≥ 18 bis < 40 Jahre				k. A.	
<i>Gesamtpopulation (ergänzend dargestellt)</i>	<i>110</i>	<i>26 (23,6)</i>	<i>315</i>	<i>26 (8,3)</i>	<i>2,86 [1,74; 4,72]^c; $< 0,001^d$</i>
ergänzend: jegliche Konjunktivitis oder Blepharitis ^e (PT, UEs)					
Stratum ≥ 18 bis < 40 Jahre	55	7 (12,7)	189	8 (4,2)	3,01 [1,14; 7,94] ^c ; 0,023 ^d
<i>Gesamtpopulation (ergänzend dargestellt)</i>	<i>110</i>	<i>14 (12,7)</i>	<i>315</i>	<i>17 (5,4)</i>	<i>2,36 [1,20; 4,63]^c; 0,011^d</i>
a: sofern nicht anders angegeben; RR, KI und p-Wert aus logistischer Regression adjustiert für Schweregrad der atopischen Dermatitis (IGA) zu Studienbeginn und Region					
b: Es werden die Ergebnisse des Safety Analysis Set dargestellt. Für diese Analyse wurden Patienten, die ein anderes als das zugeordnete Interventionsregime erhielten, der Interventionsgruppe mit der geringsten Dosierung zugeordnet. Daten des Full Analysis Set liegen nicht vor.					
c: RR Normalapproximation; KI asymptotisch					
d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [29])					
e: PTs zu Konjunktivitis oder Blepharitis, die im Studienverlauf aufgetreten sind					
DLQI: Dermatology Life Quality Index; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; IGA: Investigator's Global Assessment; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; TCS: topische Glukokortikoide; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 7: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dupilumab + TCS			Placebo + TCS			Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW (SE) ^b	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
CHRONOS (Woche 24)							
Morbidität							
Symptomatik							
patientenberichtete Symptomatik (POEM) ^{c, d}							
Stratum ≥ 18 bis < 40 Jahre	52	20,5 (5,2)	-12,9 (0,92)	189	20,4 (6,0)	-7,2 (0,49)	-5,71 [-7,72; -3,71]; < 0,001 Hedges' g ^e : -0,87 [-1,19; -0,56]
<i>Gesamtpopulation (ergänzend dargestellt)</i>	106	20,3 (5,7)	-13,5 (0,64)	315	20,0 (6,0)	-6,8 (0,38)	-6,62 [-8,05; -5,19]; < 0,001 Hedges' g ^e : -1,02 [-1,25; -0,79]
Schlafstörungen – SCORAD VAS ^{c, d}							
Stratum ≥ 18 bis < 40 Jahre	52	5,4 (3,3)	-3,7 (0,28)	189	4,9 (3,22)	-2,87 (0,15)	-0,83 [-1,43; -0,23]; 0,007 Hedges' g ^e : -0,42 [-0,73; -0,11]
<i>Gesamtpopulation (ergänzend dargestellt)</i>	106	5,6 (3,2)	-3,8 (0,20)	315	4,9 (3,3)	-2,8 (0,12)	-1,00 [-1,45; -0,55]; < 0,001 Hedges' g ^e : -0,49 [-0,71; -0,27]
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS ^{c, f}							
Stratum ≥ 18 bis < 40 Jahre					k. A.		
<i>Gesamtpopulation (ergänzend dargestellt)</i>	106	57,8 (22,5)	20,0 (1,67)	315	56,5 (23,7)	13,3 (0,99)	6,7 [2,93; 10,45]; < 0,001 Hedges' g ^e : 0,39 [0,17; 0,61]

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS (Fortsetzung)

<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 Patientinnen und Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: berechnet mit ANCOVA-Modell; Behandlung, Wert zu Studienbeginn, Region und Schweregrad der atopischen Dermatitis (IGA) als Faktoren</p> <p>c: Ersetzung fehlender Werte mittels MI</p> <p>d: Ein hoher Wert bedeutet eine schwere Symptomatik, ein negativer Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Dupilumab.</p> <p>e: eigene Berechnung aus Mittelwertdifferenz und KI</p> <p>f: Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand, ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Dupilumab.</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; IGA: Investigator's Global Assessment; k. A.: keine Angabe; 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>

Wie in Abschnitt 2.3.1 beschrieben, werden die Ergebnisse des Altersstratums ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS für Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab bei Jugendlichen ab 12 Jahren herangezogen.

Auf Basis der verfügbaren Daten können für den Endpunkt Juckreiz aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, für die übrigen Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Morbidity

Symptomatik: Juckreiz (Peak Pruritus NRS)

Für den Symptomendpunkt Juckreiz (Peak Pruritus NRS) werden Responderanalysen für eine Verbesserung ≥ 4 Punkte zu Woche 24 herangezogen. Für das relevante Altersstratum zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab. Dieser Effekt zeigt sich ebenfalls für die ergänzend dargestellte Gesamtpopulation. Aufgrund des hohen Anteils ersetzter Werte von über 20 % in der Gesamtpopulation ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie. Für das relevante Altersstratum liegen keine Angaben zum Anteil ersetzter Werte zu Woche 24 vor.

Analog zur Einschätzung in A17-63 [3] wird der Endpunkt Juckreiz (Peak Pruritus NRS) der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Patientenberichtete Symptomatik (POEM)

Für die mittels POEM erhobene patientenberichtete Symptomatik wird die mittlere Veränderung zu Woche 24 gegenüber Studienbeginn betrachtet. Für diesen Endpunkt zeigt sich für das relevante Altersstratum und für die ergänzend dargestellte Gesamtpopulation ein

statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab. Um die Relevanz des jeweiligen Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD liegt dabei für das relevante Altersstratum und die Gesamtpopulation vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Dies wird jeweils als relevanter Effekt interpretiert. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

Analog zur Einschätzung in A17-63 [3] wird der Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (POEM) der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Symptomatik: Schlafstörungen (SCORAD VAS)

Für den Endpunkt Schlafstörungen, gemessen über die VAS zu Schlafstörungen des SCORAD, zeigt sich für das relevante Altersstratum und für die ergänzend dargestellte Gesamtpopulation für die mittlere Veränderung zu Woche 24 gegenüber Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt für das relevante Altersstratum jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Im Unterschied dazu liegt das 95 %-KI der SMD der Gesamtpopulation vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert.

Insgesamt lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt für das Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre relevant ist. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben über die EQ-5D VAS, liegen für das Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre keine Daten vor. Für die ergänzend dargestellten Ergebnisse der Gesamtpopulation zeigt sich zu Woche 24 gegenüber Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

Insgesamt 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 24 zeigt sich für das relevante Altersstratum ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Dupilumab. Dieser Effekt zeigt sich ebenfalls für die ergänzend dargestellte

Gesamtpopulation. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

Nebenwirkungen

Spezifische unerwünschte Ereignisse (UEs)

Augenerkrankungen (SOC, UE)

Für den Endpunkt Augenerkrankungen legt der pU für das Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre keine Daten vor. Für die ergänzend dargestellten Ergebnisse der Gesamtpopulation zeigt sich zu Woche 24 gegenüber Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

Zusätzlich wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend der Endpunkt jegliche Konjunktivitis oder Blepharitis (PT) betrachtet. Dieser Endpunkt umfasst jegliche PTs zu Konjunktivitis bzw. Blepharitis, die im Studienverlauf aufgetreten sind. Die Erhebung dieses Endpunkts war in der Studie AD-1526 präspezifiziert. Die Erhebung dieses Endpunkts war in der Studie AD-1526 präspezifiziert. Für die Studie CHRONOS erfolgte die gemeinsame Auswertung der aufgetretenen Ereignisse der PTs zu Konjunktivitis und Blepharitis post hoc. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie. Die ergänzend dargestellten Ergebnisse der Gesamtpopulation sind mit denen des Altersstratums ≥ 18 bis < 40 Jahre vergleichbar.

Zwar liegen für den Endpunkt Augenerkrankungen (SOC) keine Daten für das relevante Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre vor. Dennoch ergibt sich konsistent für das relevante Altersstratum und die Gesamtpopulation für den ergänzend dargestellten Endpunkt jegliche Konjunktivitis oder Blepharitis (PT) ein höherer Schaden von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie. Es wird in der vorliegenden Datensituation davon ausgegangen, dass für den Endpunkt Augenerkrankungen (SOC) für das Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre Effekte vorliegen, die mit denen der Gesamtpopulation vergleichbar sind. Damit ergibt sich insgesamt für den Endpunkt Augenerkrankungen (SOC) ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Dupilumab gegenüber der Vergleichstherapie.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Erläuterungen zur Bewertung der Subgruppen und anderer Effektmodifikatoren für die Studie CHRONOS zu Woche 52 sind in der Dossierbewertung A17-63 zu finden [3].

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde zusätzlich eine mögliche Effektmodifikation durch das Alter zu Woche 24 betrachtet. Für den in Anhang C ergänzend dargestellten Endpunkt EASI-75 wurde eine Interaktion festgestellt ($p = 0,0406$). Diese Interaktion hat einen Einfluss auf die Bedeutung der Ergebnisse der Gesamtpopulation, da sie eine Zunahme des Effekts in Richtung eines höheren Alters andeutet.

Trotz dieser Interaktion liegt für die Studie CHRONOS zu Woche 24 über die betrachteten Endpunkte hinweg keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Damit ist die Übertragung der Ergebnisse des Altersstratums ≥ 18 bis < 40 Jahre auf die Zielpopulation der Jugendlichen ≥ 12 bis < 18 Jahre nicht infrage gestellt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Herleitung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Endpunktebene werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [30].

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.

Tabelle 8 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 8: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dupilumab + TCS im Vergleich zu Placebo + TCS^a

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 	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Augenerkrankungen: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich^b
Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität: <ul style="list-style-type: none"> ▪ DLQI (0 oder 1): Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	-
a: Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren wird das Stratum ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS herangezogen. b: Ableitung basiert auf Ergebnissen der Gesamtpopulation, da für das relevante Altersstratum für diesen Endpunkt keine Ergebnisse vorliegen. Es zeigen sich jedoch konsistente Effekte im ergänzend dargestellten Endpunkt jegliche Konjunktivitis oder Blepharitis für das relevante Altersstratum und die Gesamtpopulation, sodass in der vorliegenden Datensituation davon ausgegangen wird, dass für den Endpunkt Augenerkrankungen (SOC) für das Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre Effekte vorliegen, die mit denen der Gesamtpopulation vergleichbar sind. DLQI: Dermatology Life Quality Index; NRS: Numerical Rating Scale; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; SOC: Systemorganklasse; TCS: topische Glukokortikosteroide	

In der Gesamtschau ergeben sich auf Basis des Altersstratums ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS für die Zielpopulation der Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt, positive Effekte in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

In der Gesamtpopulation zeigt sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ein negativer Effekt, der durch den Endpunkt Augenerkrankungen hervorgerufen wird (Daten für diesen Endpunkt liegen für das relevante Altersstratum der Patienten ≥ 18 bis < 40 Jahre nicht vor). Dieser negative Effekt wird durch den ergänzend dargestellten Endpunkt jegliche Konjunktivitis oder Blepharitis im relevanten Altersstratum und in der Gesamtpopulation bestätigt. Da keine bedeutsame Effektmodifikation durch das Alter vorliegt und die Endpunkte Augenerkrankungen und jegliche Konjunktivitis oder Blepharitis dasselbe Nebenwirkungsfeld beschreiben, ist davon auszugehen, dass der negative Effekt für die Zielpopulation ebenfalls besteht. Dieser negative Effekt stellt die positiven Effekte von Dupilumab nicht infrage.

Die Einschränkungen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.3.1) führten in der Dossierbewertung A17-63 zu einer Einstufung des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar; die Einstufung des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar wird für das relevante Altersstratum in der vorliegenden Nutzenbewertung beibehalten.

Abhängig von der Datenlage kann die Übertragung von Evidenz zwischen verschiedenen Patientengruppen zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit führen. In der vorliegenden Datenkonstellation wird hiervon abgesehen, da in der Studie AD-1526 durchgängig große Effekte vorliegen.

Zusammenfassend ergibt sich für Jugendliche ab 12 Jahren 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 9 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 9: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^b
Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt	ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie 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) ▪ Ciclosporin^c 	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 zudem darauf hin, dass bei der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorausgesetzt wird, dass bei einer Unverträglichkeit andere, alternative Wirkstoffe zur Anwendung kommen und dass ein ausschließlicher Placebovergleich sowie eine unveränderte Beibehaltung der unzureichenden (Vor-)Therapie 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: Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren wird das Stratum ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS herangezogen.</p> <p>c: ausschließlich für Jugendliche ab 16 Jahren zur Behandlung von schweren Formen einer länger bestehenden atopischen Dermatitis, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Ergebnisse der Studie AD-1526 einen Hinweis auf einen beträchtlichen 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 [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 17.10.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003254-24.

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: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 24.08.2017 [Zugriff: 17.10.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003254-24/results>.

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 amendment 4 [unveröffentlicht]. 2015.

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; statistical analysis plan amendment 1 [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: study R668-AD-1224; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.

Regeneron Pharmaceuticals. Study to assess the efficacy and long-term safety of dupilumab (REGN668/SAR231893) in adult participants with moderate-to-severe atopic dermatitis (CHRONOS): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.10.2017 [Zugriff: 17.10.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02260986>.

Regeneron Pharmaceuticals. Study to assess the efficacy and long-term safety of dupilumab (REGN668/SAR231893) in adult participants with moderate-to-severe atopic dermatitis (CHRONOS): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.10.2017 [Zugriff: 17.10.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02260986>.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Der pU benennt für Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, folgende zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

- topische Glukokortikoide der Klassen 2 bis 4
- Tacrolimus (topisch)
- Ciclosporin

In Modul 4 C gibt der pU an, dass er grundsätzlich Studien berücksichtigt, die Dupilumab im Vergleich zu einer der vom G-BA benannten Therapieoptionen (Einzelkomponenten) oder Placebo untersuchen, wenn darüber hinaus eine patientenindividuell optimierte Anpassung der Therapie nach Maßgabe des Arztes möglich war.

Über die Ausführungen des pU hinaus weist der G-BA auf Folgendes hin:

- Ciclosporin stellt ausschließlich eine Therapieoption für Jugendliche ab 16 Jahre zur Behandlung von schweren Formen einer länger bestehenden atopischen Dermatitis, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind, dar. Nebenwirkungen und Kontraindikationen sind zu beachten. 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 Kortikosteroiden und / oder topischen Calcineurinhemmern dokumentiert werden.
- Eine Definition des Nichtansprechens ist im Dossier darzulegen und zu begründen.
- Das Vorliegen einer Unverträglichkeit ist zu dokumentieren.
- 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 als alleinige Anpassungsmöglichkeit 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 weder in Modul 3 C noch in Modul 4 C die Hinweise des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aufführt.

2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 C)

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

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Bewertung soll anhand patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität (krankheitsbedingt und therapieassoziiert), Lebensqualität und Sicherheit auf Basis von RCTs sowie weiteren nicht vergleichenden klinischen Studien erfolgen. Bezüglich der Behandlungsdauer unterscheidet der pU zwischen mindestens 16 Wochen für Jugendliche (< 18 Jahre) und mindestens 24 Wochen für Erwachsene (\geq 18 Jahre).

Der Fragestellung sowie den Ein- und Ausschlusskriterien des pU wird mit Einschränkungen gefolgt. Die Abweichungen werden im Folgenden erläutert.

Patientenpopulation

Schweregrad der Erkrankung

Der pU gibt an, die Patientenpopulation in den 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 [20,21,23,24,31,32], die unterschiedliche Instrumente zur Einstufung des Schweregrades einer atopischen Dermatitis empfehlen (SCORAD, EASI und IGA). Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für die eingeschlossenen Studien überprüft, inwieweit die jeweils eingesetzten Kriterien einem mittelschweren bis schweren Krankheitszustand entsprechen.

Eignung für eine systemische Therapie

Der pU gibt an, dass gemäß des Stufentherapieschemas [21,23] Patientinnen und Patienten für eine systemische Therapie in Betracht kommen, deren Erkrankung mit TCS oder TCI nicht ausreichend kontrollierbar ist bzw. für die der Einsatz topischer Therapien in der für einen ausreichend klinischen Effekt notwendigen Wirkstoffstärke nicht oder nicht mehr ratsam ist.

Der Einschätzung des pU wird nur teilweise gefolgt: Wie in der Nutzenbewertung A17-63 [3] erläutert, sind aufgrund des rezidivierenden Verlaufs der atopischen Dermatitis Patientinnen und Patienten, die in der Vergangenheit systemisch behandelt wurden, grundsätzlich für eine systemische Therapie geeignet.

Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Eine Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.7.4 zu finden.

Behandlungsdauer

Der pU schließt für Jugendliche RCTs und weitere Studien mit einer Behandlungsdauer von ≥ 16 Wochen sowie für Erwachsene RCTs mit einer Behandlungsdauer von ≥ 24 Wochen ein. Als Begründung für den Einschluss von Studien mit einer Mindestbehandlungsdauer von 16 Wochen bei Jugendlichen führt er die Erfassbarkeit aller Studien mit der Zielpopulation zum Vergleich von Dupilumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie an sowie die besondere Schutzbedürftigkeit von Kindern und Jugendlichen im Rahmen von klinischen Prüfungen [33]. Der pU verweist hierfür auf die Stellungnahme der Ethikkommission bei der Bundesärztekammer [33] sowie das Informationsblatt des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG), des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) [34], die Studien bei Kindern und Jugendlichen nur dann befürworten, wenn die Fragestellung durch vergleichbare Studien bei Erwachsenen nicht ausreichend beantwortet werden kann. Da für Erwachsene ein umfangreiches Studienprogramm mit RCTs mit einer Behandlungsdauer von > 24 Wochen vorliegt, ist aus Sicht des pU eine Behandlungsdauer von 16 Wochen bei Jugendlichen für die Ableitung eines Zusatznutzens ausreichend. Darüber hinaus trete der erste Behandlungseffekt von Dupilumab bereits nach 2 Wochen auf und der maximale Behandlungseffekt würde nach 12 bis 16 Wochen erreicht [35]. Um dennoch die Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen für chronische Erkrankungen auch bei Jugendlichen zu erfüllen, führt der pU aus, zusätzlich Langzeitdaten aus RCTs mit Erwachsenen für die frühe Nutzenbewertung heranzuziehen (zum Vorgehen des pU siehe Abschnitt 2.3.1).

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden, abweichend vom Vorgehen des pU, Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen herangezogen. Eine solche Mindestbehandlungsdauer wird auch vom G-BA regelhaft gefordert. Der Grund hierfür ist der chronisch-entzündliche Verlauf der atopischen Dermatitis. Insbesondere für die Zielpopulation der jugendlichen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis stellen die dauerhafte Kontrolle der Erkrankung sowie die langfristige Schubprävention zentrale Therapieziele dar.

2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 C)

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 C (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

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

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.

Weitere Untersuchungen

Für die weiteren Untersuchungen hat der pU nach Studien zu Dupilumab bei Jugendlichen gesucht. Die Informationsbeschaffung des pU zu weiteren Untersuchungen ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird deshalb nicht weiter kommentiert.

2.7.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 C (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 von Dupilumab bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, umfasst die Studie AD-1526. Der pU zieht zusätzlich Ergebnisse der Studie CHRONOS mit Erwachsenen heran, um die Ergebnisse der Studie AD-1526 von Woche 16 auf Woche 24 fortzuschreiben.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird, abweichend vom pU, das Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS herangezogen. Die Studie AD-1526 ist nicht geeignet den Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.1.

2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 C)

Die vom pU eingeschlossene Studie AD-1526 ist zur Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3.1).

In der vorliegenden Datenkonstellation wird das Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS eingeschlossen. Dieses stellt rund 60 % der Gesamtpopulation der Studie CHRONOS dar. Da in der Studie CHRONOS keine bedeutende Effektmodifikation durch das Alter vorliegt, und die Studienergebnisse, einschließlich der in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Endpunkte, bereits in der Nutzenbewertung A17-63 [3] kommentiert wurden, wird in der vorliegenden Nutzenbewertung auf eine erneute Kommentierung des Studiendesigns, der Population und der Ergebnisse verzichtet. Für die Bewertung des Verzerrungspotenzials siehe Abschnitt 2.4.2.

Die in A17-63 beschriebenen Limitationen der Analysen von dichotomen und stetigen Endpunkten berücksichtigt der pU im vorliegenden Dossier. Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf Auswertungsstrategien des pU, bei denen alle beobachteten Werte, unabhängig von einer Rescue-Therapie, herangezogen werden, und fehlende Werte geeignet ersetzt werden.

Für die Ableitung des Zusatznutzens für Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis werden die Endpunkte, die die Grundlage für das Fazit der Dossierbewertung A17-63 [3] und den Beschluss zum Verfahren von Dupilumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten [27,28] bildeten, herangezogen, und die entsprechenden Ergebnisse für das Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS zu Woche 24 dargestellt (siehe Abschnitt 2.4.3). Ergänzend werden die Ergebnisse zu EASI 75, EASI 90, SCORAD 75 und SCORAD 90 in Anhang C dargestellt. Da die auf Basis der Studie AD-1526 vom pU herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte im Wesentlichen denen im

Dossier zu Dupilumab bei Erwachsenen mit atopischer Dermatitis entsprechen [36], wird auf eine Kommentierung der vom pU eingeschlossenen Endpunkte verzichtet.

Zusätzlich werden die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen sowie ergänzend dargestellten Endpunkte (EASI 75, EASI 90, SCORAD 75 und SCORAD 90) für die Studie AD-1526 in Anhang B dargestellt.

2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 C)

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

2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4)

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

2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 C)

Der pU führt in Modul 4 C, Abschnitt 4.3.2.3, die laufende, 1-armige Studie R668-AD-1434 mit Jugendlichen ab 12 Jahren auf. Bei der Studie handelt es sich um eine Extensionsstudie unter anderem zu der vom pU in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie AD-1526 (siehe Abschnitt 2.3.1). Der pU legt Ergebnisse zu Woche 12, Woche 24 und Woche 36 vor. Aus Sicht des pU bestätigen die Ergebnisse der Studie R668-AD-1434 die langanhaltende Wirksamkeit und gute Verträglichkeit von Dupilumab bei Jugendlichen, allerdings zieht der pU die Studie nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Die Studie wird nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da sie keine Aussage zum Verlauf unter der Vergleichstherapie erlaubt. In der vorliegenden Datenkonstellation wird das Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS herangezogen, um deren Ergebnisse auf die Zielpopulation der Jugendlichen zu übertragen (siehe Abschnitt 2.3.1). Die Ausführungen des pU zu weiteren Untersuchungen werden daher nicht weiter kommentiert.

2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 C)

2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU zieht die RCT AD-1526 zum Vergleich von Dupilumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie heran.

Der pU ordnet die Studie AD-1526 der Evidenzstufe 1b zu und stuft das Verzerrungspotenzial sowohl endpunktübergreifend als auch endpunktspezifisch jeweils als niedrig ein. Für die fortgeschriebenen Daten der Studie AD-1526 von Woche 16 auf Woche 24 geht der pU von einem hohen Verzerrungspotenzial aus.

Der pU hebt bei seiner Beurteilung die Präspezifizierung der von ihm verwendeten Analysen und die Erhebung patientenrelevanter Endpunkte hervor. Zudem unterstütze die geringe Abbruchrate insbesondere im Kontrollarm die Einschätzung des pU, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat umgesetzt sei.

Abweichend vom Vorgehen des pU wird die Studie AD-1526 nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, sondern Ergebnisse des Altersstratums ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS auf Jugendliche übertragen. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.1.

Zur Einschätzung der Patientenrelevanz sowie der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Studie CHRONOS siehe Dossierbewertung A17-63 [3]. Für die Bewertung des Verzerrungspotenzials siehe Abschnitt 2.4.2.

2.7.8.2 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 C (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

In der Gesamtschau leitet der pU für Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dupilumab ab. Hierzu zieht er die Ergebnisse der Studie AD-1526 zu Woche 16 sowie die mithilfe der Daten der Studie CHRONOS fortgeschriebenen Ergebnisse zu Woche 24 heran.

Der pU begründet seine Einschätzung mit den abgeleiteten Hinweisen auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die von ihm als patientenrelevant eingestuften Endpunkte zur Morbidität (EASI 90, EASI 75, Juckreiz, SCORAD 90, SCORAD 50, SCORAD 75, POEM, Schlafstörungen) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Children's Dermatology Life Quality Index [CDLQI]). Für die Nebenwirkungen zeigt sich aus Sicht des pU kein Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Nutzen von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Da der G-BA für Erwachsene auf Basis der Studie CHRONOS einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dupilumab abgeleitet hat und der Wirkmechanismus von Dupilumab sowie das Krankheitsbild der atopischen Dermatitis bei Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar seien, gibt es aus Sicht des pU keine medizinische Rationale dafür,

dass die Wirksamkeit und somit der Zusatznutzen zu Woche 16 nicht auch zu Woche 24 bestehen sollte. Die mittels der Studie CHRONOS auf Woche 24 fortgeschriebenen Daten der Studie AD-1526 würden dies bestätigen. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sei gegeben.

Der Einschätzung des pU bezüglich der Vergleichbarkeit von Jugendlichen und Erwachsenen im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis wird geteilt. Allerdings ist die Studie AD-1526 zur Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3.1).

Die zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, einschließlich dessen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit, ist in Abschnitt 2.5 dargestellt.

2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 C)

2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

2.7.9.2 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.

2.7.9.3 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.

2.7.9.4 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 2.7.4 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung atopische Dermatitis nachvollziehbar und plausibel dar. Dupilumab wird gemäß der Fachinformationen angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt [18,19]. In der vorliegenden Bewertung ist nur die Patientengruppe zu betrachten, die durch die Zulassungsweiterung neu zum Anwendungsgebiet hinzugekommen ist. Diese Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt als Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert einen hohen, bislang ungedeckten, therapeutischen Bedarf an systemischen Therapieoptionen für Jugendliche.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU stützt seine Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) auf eine Analyse von GKV-Routinedaten der Forschungsdatenbank Vilva Healthcare GmbH [37]. Der pU geht bei der Ermittlung der Zielpopulation schrittweise vor.

Schritt 1) Datenbasis

Die Datenbasis bilden Datensätze von ungefähr 3 Millionen Versicherten aus 6 gesetzlichen Krankenkassen. Für die Bestimmung der Zielpopulation wurden Patientinnen und Patienten herangezogen, die innerhalb des Analysezeitraums von 2011 bis 2015 in den Jahren 2013 bis 2015 durchgängig versichert und 12 bis 17 Jahre alt waren (im Jahr 2015). Diese Kriterien treffen laut pU auf 98 259 Patientinnen und Patienten zu.

Schritt 2) Atopische Dermatitis

Patientinnen und Patienten mit atopischer Dermatitis ermittelt der pU, indem er die Population einschränkt auf die Codierung von mindestens 2 ambulanten Diagnosen oder 1 stationären Diagnose (Haupt- oder Nebendiagnose) der Ziffer L20.- (atopische Dermatitis) der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (ICD-10). Um das Vorliegen eines persistierenden Verlaufs der Erkrankung sicherzustellen, berücksichtigt der pU nur Patientinnen und Patienten, die darüber hinaus im 3. oder 4. Quartal

2015 und zusätzlich mindestens 1-mal in 2011, 2012 oder 2013 eine entsprechende Diagnose erhalten hatten.

Laut pU erfüllen 2489 (2,53 %) Patientinnen und Patienten diese Kriterien.

Schritt 3) Verordnungen

In diesem Schritt betrachtet der pU die Art der bislang verordneten Therapie. Er geht zunächst davon aus, dass Patientinnen und Patienten ohne indikationstypische rezeptpflichtige Verordnung oder lediglich mit Verordnungen für topische Magistralrezepturen nicht für eine systemische Therapie infrage kommen. Daher stützt sich der pU in Schritt 4 auf Patientinnen und Patienten mit indikationstypischen und rezeptpflichtigen Fertigarzneimittelverordnungen in Quartal 3 oder 4 des Jahres 2015. Um einen Zusammenhang zur Diagnose herzustellen, wurden in diesem Schritt nur Fälle berücksichtigt, bei denen Diagnose und Verordnung im gleichen Quartal erfolgten. Dies trifft nach Aussage des pU auf 399 (16 %) Patientinnen und Patienten zu.

Schritt 4) Schweregrad

Um den Schweregrad der Erkrankung zu operationalisieren gliedert der pU die indikationstypischen Arzneimittel in folgende 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 (topisch), Tacrolimus (topisch)
- 3) systemische Glukokortikoide (OCS), 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 oben genannten Kategorien ordnet der pU die Patientinnen und Patienten anhand ihrer Verordnungen bestimmten Therapieverläufen zu. Dabei gilt in der Analyse das (gemäß den Kategorien des pU) wirkstärkste verordnete Arzneimittel in Quartal 3 oder 4 des Jahres 2015 als letzter Verordnungszustand.

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 der rezeptpflichtigen Verordnungen folgende 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)

Gemäß der Einteilung des pU haben Patientinnen und Patienten in der Therapiekategorie I 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 sie nicht für eine systemische Therapie in Betracht kommen. Er berücksichtigt diese Gruppe somit nicht für die Zielpopulation.

Bei Patientinnen und Patienten der Therapiekategorie II kann laut pU nicht ausgeschlossen werden, dass sie für eine systemische Therapie in Betracht kommen. Er führt aus, dass möglicherweise eine entsprechende Verordnung nicht erfolgte, da bislang keine zugelassenen bzw. empfohlenen Therapieoptionen für die Altersgruppe bestanden. Daher prüft der pU bei diesen Personen den Schweregrad des Krankheitsverlaufs. Sofern mindestens 2-mal im Jahr ein Arzneimittel der Therapiekategorie II verordnet wurde oder ein Krankenhausaufenthalt oder eine Rehabilitationsmaßnahme im Beobachtungszeitraum vorlag, wird vom pU ein schwerer Verlauf angenommen und die entsprechenden Personen werden zur Zielpopulation von Dupilumab gerechnet. Für diejenigen, auf die diese Kriterien nicht zutreffen, wird vom pU ein leichter Krankheitsverlauf angenommen und davon ausgegangen, dass sie nicht für eine systemische Therapie in Betracht kommen.

Patientinnen und Patienten der Therapiekategorien III bis V haben gemäß der Einteilung des pU entweder zum letzten Verordnungszustand (Kategorie III) oder davor bereits eine systemische Therapie erhalten (Kategorien 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.

Einschränkend weist der pU darauf hin, dass OCS in dieser Altersgruppe laut Leitlinie nur restriktiv eingesetzt werden sollen. Bei einer gleichzeitigen Asthmadignose ist laut pU mit einer hohen Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass die OCS-Verordnung zur Behandlung des Asthmas verschrieben wurde. Dieser Unsicherheit begegnet der pU mit Bildung einer Spanne. Patientinnen und Patienten, die beide Diagnosen aufweisen (atopische Dermatitis und Asthma mit der ICD-10-Ziffer J45.-) werden bei der Berechnung der unteren Grenze nicht berücksichtigt.

Der pU weist für diesen Schritt eine Spanne von 63 bis 133 Patientinnen und Patienten aus.

Schritt 5) Magistralrezepturen

Zu den in Schritt 3 betrachteten Patientinnen und Patienten mit indikationstypischen rezeptpflichtigen Verordnungen ergänzt der pU an dieser Stelle eine weitere Therapiekategorie VI. Der pU ordnet dieser Therapiekategorie Patientinnen und Patienten zu, die aktuell ausschließlich mit Magistralrezepturen behandelt werden, jedoch vor dem Erhebungszeitpunkt (3. und 4. Quartal 2015) eine Verordnung mit indikationsspezifischen systemischen Arzneimitteln, eine Hospitalisierung, eine Rehabilitationsmaßnahme oder eine UV-Therapie aufwiesen. Der pU bezieht diese Therapiekategorie zusätzlich ein, um den eingeschränkten therapeutischen Möglichkeiten in der Altersgruppe Rechnung zu tragen. Für diejenigen Patientinnen und Patienten, die aufgrund einer Verordnung mit indikationsspezifischen systemischen Arzneimitteln vor dem Erhebungszeitpunkt (3. und 4. Quartal 2015) in die Therapiekategorie VI einfließen, bildet der pU eine zusätzliche Untergruppe. In dieser weist er, wie schon in Schritt 4, alle Patientinnen und Patienten aus, für die sowohl die Diagnose atopische Dermatitis als auch die Diagnose Asthma dokumentiert ist. Bei der Berechnung der unteren Grenze wird diese Untergruppe nicht berücksichtigt.

Der pU weist für diesen Schritt eine Spanne von 65 bis 126 Patientinnen und Patienten aus.

Schritt 6) Therapieklassen

Die Erkenntnisse aus Schritt 4 und 5 fasst der pU an dieser Stelle zusammen und ermittelt folgende Anzahl an Patientinnen und Patienten in den jeweiligen Therapieklassen, die nach seinen Angaben für die Zielpopulation zu berücksichtigen sind:

- Therapiekategorie II) Topisch Grad 2 mit schwerem Verlauf 18
- Therapiekategorie III) Systemische Therapie 21³ bis 64
- Therapiekategorie IV) Post-systemisch 22³ bis 46
- Therapiekategorie V) Verordnungspause systemisch 2³ bis 5
- Therapiekategorie VI) Magistralrezepturen 65 bis 126

Für die Untergrenze berücksichtigt der pU nur diejenigen Patientinnen und Patienten, die im Fall einer OCS-Verordnung neben der Diagnose atopische Dermatitis nicht zusätzlich die Diagnose Asthma aufweisen. Zusammenfassend weist der pU eine Spanne von 128 bis 259 Patientinnen und Patienten in diesem Schritt aus.

Schritt 7) Hochrechnung auf gesamte GKV-Population

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation führt der pU eine Hochrechnung dieser ermittelten Werte auf die gesamte GKV-Population der 12- bis 17-Jährigen durch. Er gibt an, dabei eine Standardisierung nach Alter, Geschlecht und

³ eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU

Bundeslandgruppen durchgeführt zu haben. Auf diese Weise berechnet der pU eine Anzahl von 5282 bis 10 632 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU zur GKV-Zielpopulation basieren auf einer Auswertung von GKV-Routinedaten. Die Methodik dieser 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. Folgende Aspekte führen jedoch zu Unsicherheit:

- Die Auswertung von Verordnungen aus lediglich 2 Quartalen kann zu einer Unterschätzung der entsprechenden Anteilswerte führen, da einige indikationsspezifische Arzneimittel einen patientenindividuellen Verbrauch haben. Dies kann dazu führen, dass die Patientinnen und Patienten länger als 2 Quartale mit einer Verordnung auskommen können, zumal Jugendliche eine geringere Körperoberfläche aufweisen als Erwachsene.
- Die Auswahl der ATC-Codes zur Identifikation der indikationstypischen Arzneimittel wurde nicht erläutert und kann daher nicht vollständig nachvollzogen werden.
- Der pU nennt zwar die Datenquelle, macht aber keine Angaben zu den Charakteristika der Basispopulation (n = 98 259), die für die Ermittlung der Zielpopulation herangezogen wurde. 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 nicht vollständig reproduzieren.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU ermittelt auf Basis einer weiteren Routinedatenanalyse [38] für atopische Dermatitis einen Inzidenzanteil von 0,41 % und einen Prävalenzanteil von 3,85 %. Auf dieser Grundlage geht er von einem konstanten Anteil der Prävalenz bis zum Jahr 2024 aus, sodass sich nach seiner Aussage Änderungen lediglich in Abhängigkeit der Entwicklung der Bevölkerungszahl ergeben.

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 GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für das neue Anwendungsgebiet von Dupilumab als zweckmäßige Vergleichstherapie ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien festgelegt:

- TCS der Klassen 2 bis 4,
- Tacrolimus (topisch) und
- Ciclosporin⁴.

Bei den TCS stellt der pU die Kosten jeweils eines Wirkstoffes der Klassen 2 (Triamcinolon), 3 (Mometason) und 4 (Clobetasol) dar.

Tacrolimus ist in den Wirkstärken 0,03 % und 0,1 % verfügbar [39,40]. Die Wirkstärke 1 mg ist für Jugendliche ab 16 Jahren zugelassen [40]. Für jüngere Patientinnen und Patienten steht die Wirkstärke 0,3 mg zur Verfügung [39].

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Dupilumab entsprechen den Fachinformationen [18,19]. 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. Der pU gibt somit 26 Behandlungstage pro Jahr an.

Gemäß den Fachinformationen werden Triamcinolon 1- bis 2-mal täglich [41], Mometason [42] und Clobetasol [43] 1-mal täglich dünn aufgetragen.

Tacrolimus wird laut Fachinformation 2-mal täglich angewendet. Der pU verweist auf einen Therapiehinweis des G-BA [44], nachdem nach einer Anwendungsdauer von 3 Wochen die Behandlungshäufigkeit auf 1-mal täglich reduziert werden soll. Der pU setzt daher 1 bis 2 Anwendungen täglich an.

Auf Basis der Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA zum Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Dupilumab aus dem Jahr 2018 [27] gibt der pU die Behandlungsdauer für Triamcinolon, Mometason, Clobetasol und Tacrolimus mit patientenindividuell unterschiedlich an. Dies ist aufgrund der Hinweise in den Fachinformationen nachvollziehbar [39-43].

Ciclosporin wird täglich in 2 getrennten Dosen eingenommen [45]. Der pU setzt 56 bis 365 Behandlungstage an. Die Spanne ergibt sich aus der Fachinformation, nach deren Angabe eine 8-wöchige Therapie ausreichend sein könnte aber auch eine Behandlung bis zu 1 Jahr wirksam und gut verträglich sein kann. In den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zum

⁴ ausschließlich für Jugendliche ab 16 Jahren zur Behandlung von schweren Formen einer länger bestehenden atopischen Dermatitis, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind

Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Dupilumab aus dem Jahr 2018 wurde die Behandlungsdauer von Ciclosporin mit patientenindividuell unterschiedlich ausgewiesen [27].

3.2.2 Verbrauch

Dupilumab ist als Fertigspritze zu 200 mg und zu 300 mg verfügbar. Die Angaben des pU zum Verbrauch von Dupilumab entsprechen den Fachinformationen [18,19]. Die empfohlene Dosierung richtet sich nach dem Körpergewicht. Dabei zieht der pU vor dem Hintergrund einer kontinuierlichen Behandlung ausschließlich die Folgedosen von alle 2 Wochen 1 Fertigspritze zu 200 mg (bei einem Körpergewicht unter 60 kg) oder 300 mg (bei einem Körpergewicht ab 60 kg) heran. Dies ist nachvollziehbar.

Für Triamcinolon, Mometason, Clobetasol und Tacrolimus geht der pU von einem patientenindividuell unterschiedlichen Verbrauch aus [39-43]. Dies ist auf Basis der Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA zum Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Dupilumab aus dem Jahr 2018 ebenfalls nachvollziehbar [27].

Die Behandlung mit Ciclosporin muss laut Fachinformation aufgrund der Variabilität der Erkrankung individuell eingestellt werden [45]. Die Fachinformation enthält zudem den Hinweis, dass für die Erhaltungstherapie die niedrigste wirksame und gut verträgliche Dosis individuell zu bestimmen ist. Der empfohlene Dosisbereich für eine orale Einnahme beträgt täglich 2,5 bis 5 mg/kg in 2 getrennten Dosen. Der Verbrauch von Ciclosporin richtet sich somit nach dem individuellen Körpergewicht. Der pU berechnet auf Basis der aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [46] eine Spanne von 163 mg bis 335 mg täglich, indem er für den unteren Wert ein durchschnittliches Körpergewicht von 65,2 kg für 16- bis unter 17-Jährige und für den oberen Wert ein durchschnittliches Körpergewicht von 67 kg für 17- bis unter 18-Jährige zugrunde legt. Dies ist ebenfalls nachvollziehbar. Der pU rundet die benötigte Einzeldosis von 81,5 mg ($65,2 \text{ kg} * 2,5 \text{ mg} / 2 \text{ Tagesdosen}$) auf 85 mg auf, die Einzeldosis von 167,5 mg ($67 \text{ kg} * 5 \text{ mg} / 2 \text{ Tagesdosen}$) rundet er auf 165 mg ab.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Dupilumab, Triamcinolon, Mometason, Clobetasol, Tacrolimus und Ciclosporin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.08.2019 wieder. Allerdings berücksichtigt der pU nicht den Herstellerrabatt für die Festbeträge von Mometason und Ciclosporin.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt mit Verweis auf den Beschluss des G-BA zum Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Dupilumab aus dem Jahr 2018 an, dass keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen anfallen [28].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Dupilumab in Höhe von 18 985,07 € sind plausibel.

Für Triamcinolon, Mometason, Clobetasol und Tacrolimus gibt der pU an, dass die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Die Angaben des pU basieren auf einem patientenindividuellen Verbrauch. Bei den Kosten pro Packung berücksichtigt der pU nicht den Herstellerrabatt für den Festbetrag von Mometason.

Die Jahrestherapiekosten von Ciclosporin richten sich nach dem durchschnittlichen Körpergewicht. Mit den in Abschnitt 3.2.2 hergeleiteten Angaben berechnet der pU Jahrestherapiekosten mit einer Spanne von 460,56 € bis 4967,12 €. Diese Spanne der Arzneimittelkosten stellt insgesamt eine Überschätzung dar, da der pU den Herstellerrabatt für den Festbetrag von Ciclosporin nicht berücksichtigt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU weist auf Zulassung von Dupilumab für Jugendliche und Erwachsene mit schwerem Asthma mit Typ -2-Entzündung hin. Da nach seiner Aussage für die Erkrankungen atopische Dermatitis und Asthma ein hoher Anteil an Komorbiditäten besteht, geht der pU davon aus, dass ein Teil der GKV-Zielpopulation bereits aufgrund ihrer Asthmaerkrankung mit Dupilumab behandelt werden. Der pU erläutert, dass die hergeleitete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus diesem Grund eine Obergrenze darstellt. Er macht jedoch keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Dupilumab.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur GKV-Zielpopulation basieren auf einer GKV-Routinedatenanalyse. Diese ist überwiegend transparent beschrieben, das Vorgehen ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Trotz einiger Unsicherheiten 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 Jahrestherapiekosten von Dupilumab sind plausibel.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Triamcinolon, Mometason, Clobetasol und Tacrolimus basieren auf einem patientenindividuellen Verbrauch. Bei den Kosten pro Packung berücksichtigt der pU nicht den Herstellerrabatt für den Festbetrag von Mometason.

Die vom pU angegebene Spanne der Jahrestherapiekosten von Ciclosporin stellt insgesamt eine Überschätzung dar, da der pU den Herstellerrabatt für den Festbetrag nicht berücksichtigt.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Dupilumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet: Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Jugendlichen ab 12 Jahren, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 10 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 10: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^b
Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt	ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie 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) ▪ Ciclosporin^c 	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 zudem darauf hin, dass bei der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorausgesetzt wird, dass bei einer Unverträglichkeit andere, alternative Wirkstoffe zur Anwendung kommen und dass ein ausschließlicher Placebovergleich sowie eine unveränderte Beibehaltung der unzureichenden (Vor-)Therapie 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: Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren wird das Stratum ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS herangezogen.</p> <p>c: ausschließlich für Jugendliche ab 16 Jahren zur Behandlung von schweren Formen einer länger bestehenden atopischen Dermatitis, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</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 11: 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	Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt	5282–10 632	Die Angaben des pU zur GKV-Zielpopulation basieren auf einer GKV-Routinedatenanalyse. Diese ist überwiegend transparent beschrieben, das Vorgehen ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Trotz einiger Unsicherheiten sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der Größenordnung plausibel.
<p>a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Dupilumab	Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt	18 985,07	Die Angaben des pU sind plausibel.
Ein patientenindividuell optimiertes Therapieregime aus topischer und systemischer Therapie in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie, unter Berücksichtigung folgender Therapien:			
TCS der Klassen 2–4	Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie in Betracht kommt	patientenindividuell unterschiedlich	Die Angaben des pU basieren auf einem patientenindividuellen Verbrauch. Bei den Kosten pro Packung berücksichtigt der pU nicht den Herstellerrabatt für den Festbetrag von Mometason.
Triamcinolon ^b			
Mometason ^b			
Clobetasol ^b			
Tacrolimus (topisch)			
Ciclosporin ^c		460,56–4967,12	Die vom pU angegebene Spanne der Jahrestherapiekosten von Ciclosporin stellt insgesamt eine Überschätzung dar, da der pU den Herstellerrabatt für den Festbetrag nicht berücksichtigt.
<p>a: Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten weisen ausschließlich die Arzneimittelkosten auf.</p> <p>b: Auswahl des pU</p> <p>c: ausschließlich für Jugendliche ab 16 Jahren zur Behandlung von schweren Formen einer länger bestehenden atopischen Dermatitis, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TCS: topische Glukokortikoide</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

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)
<i>unter 60 kg</i>	<i>400 mg (zwei Injektionen zu je 200 mg)</i>	<i>200 mg</i>
<i>ab 60 kg</i>	<i>600 mg (zwei Injektionen zu je 300 mg)</i>	<i>300 mg</i>

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.

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 körperrgewichtbezogene 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

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.“

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]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. 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. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dupilumab (atopische Dermatitis): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-63 [online]. 27.02.2018 [Zugriff: 26.03.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 601). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-63_Dupilumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
4. Regeneron Pharmaceuticals. An open-label extension study to assess the long-term safety and efficacy of dupilumab in patients ≥ 6 month to < 18 years of age with atopic dermatitis: study R668-AD-1434; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.
5. Regeneron Pharmaceuticals. An open-label extension study to assess the long-term safety and efficacy of dupilumab in patients ≥ 6 month to < 18 years of age with atopic dermatitis: study R668-AD-1434; clinical study protocol amendment 3 [unveröffentlicht]. 2017.
6. Regeneron Pharmaceuticals. An open-label extension study to assess the long-term safety and efficacy of dupilumab in patients ≥ 6 month to < 18 years of age with atopic dermatitis: study R668-AD-1434; clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.
7. Regeneron Pharmaceuticals. An open-label extension study to assess the long-term safety and efficacy of dupilumab in patients ≥ 6 month to < 18 years of age with atopic dermatitis: study R668-AD-1434; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2018.
8. Regeneron Pharmaceuticals. An open-label extension study to assess the long-term safety and efficacy of dupilumab in patients ≥ 6 to < 18 years of age with atopic dermatitis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 02.10.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001396-40.
9. Regeneron Pharmaceuticals. Study to assess the long-term safety of dupilumab administered in participants ≥ 6 months to < 18 years of age with atopic dermatitis (AD): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 31.07.2019 [Zugriff: 02.10.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02612454>.

10. Regeneron Pharmaceuticals. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of dupilumab monotherapy in patients ≥ 12 to < 18 years of age, with moderate-to-severe atopic dermatitis: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 15.05.2019 [Zugriff: 17.10.2019]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-004458-16/results>.
11. Regeneron Pharmaceuticals. Efficacy and safety of dupilumab in participants ≥ 12 to < 18 years of age, with moderate-to-severe atopic dermatitis: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.07.2019 [Zugriff: 17.10.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03054428>.
12. Regeneron Pharmaceuticals. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of dupilumab monotherapy in patients ≥ 12 to < 18 years of age, with moderate-to-severe atopic dermatitis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 17.10.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004458-16.
13. Regeneron Pharmaceuticals. Efficacy and safety of dupilumab in participants ≥ 12 to < 18 years of age, with moderate-to-severe atopic dermatitis: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.07.2019 [Zugriff: 17.10.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03054428>.
14. Regeneron Pharmaceuticals. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of dupilumab monotherapy in patients ≥ 12 to < 18 years of age, with moderate-to-severe atopic dermatitis: study R668-AD-1526; clinical study protocol amendment 3 [unveröffentlicht]. 2018.
15. Regeneron Pharmaceuticals. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of dupilumab monotherapy in patients ≥ 12 to < 18 years of age, with moderate-to-severe atopic dermatitis: study R668-AD-1526; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2018.
16. Regeneron Pharmaceuticals. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of dupilumab monotherapy in patients ≥ 12 to < 18 years of age, with moderate-to-severe atopic dermatitis: study R668-AD-1526; clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.
17. Regeneron Pharmaceuticals. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of dupilumab monotherapy in patients ≥ 12 to < 18 years of age, with moderate-to-severe atopic dermatitis: study R668-AD-1526; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.
18. Sanofi Genzyme. Dupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. 08.2019 [Zugriff: 15.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
19. Sanofi Genzyme. Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. 08.2019 [Zugriff: 15.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

20. 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.
21. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32(5): 657-682.
22. Abramovits W, Oquendo M. Hydrocortisone butyrate 0.1% lipocream in pediatric patients with atopic dermatitis. *Skinmed* 2010; 8(2): 72-79.
23. 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.
24. 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.
25. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL consensus report. *Allergy* 2006; 61(8): 969-987.
26. Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA, Traidl-Hoffmann C, Lauener R, Schappi G et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139(4 Suppl): S58-S64.
27. 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; Dupilumab [online]. 17.05.2018 [Zugriff: 29.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_TrG.pdf.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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; Dupilumab [online]. 17.05.2018 [Zugriff: 22.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3314/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_BAnz.pdf.
29. 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.
30. 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>.

31. 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.
32. 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.
33. Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer. Stellungnahme der Zentralen Kommission zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin und ihren Grenzgebieten (Zentrale Ethikkommission) bei der Bundesärztekammer zur Forschung mit Minderjährigen. *Dtsch Arztebl* 2004; 101(22): A1613-A1617.
34. Bundesministerium für Gesundheit. Klinische Prüfungen: sichere Arzneimittel für Kinder und Jugendliche. 2017.
35. European Medicines Agency. Dupixent: EPAR-public assessment report [online]. [Zugriff: 16.10.2019]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>.
36. Sanofi-Aventis Deutschland. Dupilumab (Dupixent): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen [online]. 01.12.2017 [Zugriff: 06.11.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2204/2017-12-01_Modul4A_Dupilumab.pdf.
37. Sanofi-Aventis Deutschland. Ergebnisse der Kassendatenanalyse zur Epidemiologie der atopischen Dermatitis in Deutschland anhand der deutschen Forschungsdatenbank für Abrechnungsinformationen der Krankenversicherungen der Vilua Healthcare GmbH (Paket 2). 2019.
38. Sanofi-Aventis Deutschland. Ergebnisse der Kassendatenanalyse zur Epidemiologie der atopischen Dermatitis in Deutschland anhand der deutschen Forschungsdatenbank für Abrechnungsinformationen der Krankenversicherungen der Vilua Healthcare GmbH (Paket 1). 2019.
39. Leo Pharma. Protopic 0,03% Salbe: Fachinformation [online]. 06.2018 [Zugriff: 09.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
40. Pierre Fabre Dermo-Kosmetik. Takrozem 1mg/g Salbe: Fachinformation [online]. 01.2018 [Zugriff: 09.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
41. GALENpharma. TriamGalen Salbe: Fachinformation [online]. 11.2018 [Zugriff: 01.03.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
42. GALENpharma. MomeGalen Salbe. 04.2018.

43. Dermapharm. Karison Salbe: Fachinformation [online]. 12.2018 [Zugriff: 09.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss. Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln [online]. 14.02.2019 [Zugriff: 18.03.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-519/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2019-02-14.pdf.
45. Novartis Pharma. Sandimmun Optoral Weichkapseln: Fachinformation [online]. 07.2015 [Zugriff: 09.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
46. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung [online]. [Zugriff: 17.10.2018]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.

Anhang A – Patientencharakteristika des Altersstratums ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulation (Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre der Studie CHRONOS) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab + TCS vs. Placebo + TCS

Studie	Dupilumab	Placebo
Charakteristika		
Kategorie		
CHRONOS, Altersstratum ≥ 18 bis < 40 Jahre	N ^a = 52	N ^a = 189
Alter [Jahre], MW (SD)	27,4 (5,9)	27,7 (6,1)
Abstammung, n (%)		
weiß	36 (69,2)	125 (66,1)
schwarz oder afro-amerikanisch	0 (0)	5 (2,6)
asiatisch	16 (30,8)	55 (29,1)
andere	0 (0)	4 (2,1)
Geschlecht [w / m], %	31 / 69	39 / 61
Region, n (%)		
Nord- und Süd-Amerika	12 (23,1)	47 (24,9)
Asien-Pazifik	13 (25,0)	51 (27,0)
Osteuropa	22 (42,3)	65 (34,4)
Westeuropa	5 (9,6)	26 (13,8)
Krankheitsdauer [Jahre], MW (SD)	21,9 (9,3)	22,2 (9,2)
EASI, MW (SD)	36,6 (13,4)	32,0 (12,9)
IGA, n (%)		
IGA = 3	26 (50,0)	105 (55,6)
IGA = 4	26 (50,0)	84 (44,4)
Peak Pruritus NRS, MW (SD)	7,6 (1,5)	7,4 (1,7)
NRS ≥ 3 , n (%)	52 (100)	187 (98,9)
NRS ≥ 4 , n (%)	50 (96,2)	182 (96,3)
betroffene Körperoberfläche (%), MW (SD)	61,5 (20,7)	55,6 (21,1)
SCORAD, MW (SD)	71,1 (15,3)	66 (12,8)
POEM, MW (SD)	20,5 (5,2)	20,4 (6,0)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant		
EASI: Eczema Area and Severity Index; IGA: Investigator's Global Assessment; k. A.: keine Angabe; 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		

Anhang B – Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Studie AD-1526)

Tabelle 14: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkung dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo (zVT nicht umgesetzt)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dupilumab		Placebo		Dupilumab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
AD-1526 (Woche 16)					
Morbidität					
Symptomatik					
Juckreiz –Peak Pruritus – NRS Verbesserung um \geq 4 Punkte	82	37 (45,1)	84	14 (16,7)	2,76 [1,62; 4,70]; < 0,001
Response (EASI 75)	82	37 (45,1)	85	13 (15,3)	2,89 [1,66; 5,01]; < 0,001
Response (EASI 90)	82	19 (23,2)	85	3 (3,5)	6,44 [1,99; 20,84]; 0,002
Response (SCORAD 75)	82	13 (15,9)	85	4 (4,7)	3,41 [1,16; 9,99]; 0,026
Response (SCORAD 90)	82	2 (2,4)	85	1 (1,2)	2,07 [0,19; 22,43]; 0,548
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
CDLQI (0 oder 1) ^b	82	20 (24,4)	84	6 (7,1)	3,39 [1,44; 8,01]; 0,005
Nebenwirkungen					
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	82	6 (7,3)	85	7 (8,2)	0,89 [0,31; 2,53]; 0,859 ^c
Konjunktivitis oder Blepharitis ^d (PT, UEs) (ergänzend dargestellt)	82	8 (9,8)	85	5 (5,9)	1,66 [0,56; 4,89] ^e ; 0,529 ^f
<p>a: sofern nicht anders angegeben; RR, KI und p-Wert aus logistischer Regression adjustiert für Schweregrad der atopischen Dermatitis (IGA) und Gewicht jeweils zu Studienbeginn</p> <p>b: In der Studie AD-1526 wurde statt des DLQI der CDLQI verwendet. Dieser unterscheidet sich insbesondere darin, dass die Frage zur Sexualität des DLQI durch eine Frage zu Schlaf ersetzt wurde. Im vorliegenden Fall ist dies von untergeordneter Relevanz, da nur Patientinnen und Patienten mit einem CDLQI bzw. DLQI mit 0 oder 1 dargestellt werden.</p> <p>c: eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [29])</p> <p>d: PTs zu Konjunktivitis oder Blepharitis, die im Studienverlauf aufgetreten sind</p> <p>e: RR Normalapproximation; KI asymptotisch</p> <p>f: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [29])</p> <p>CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; KI: Konfidenzintervall; IGA: Investigator's Global Assessment; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>					

Tabelle 15: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Dupilumab vs. Placebo (zVT nicht umgesetzt)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dupilumab			Placebo			Dupilumab vs. Placebo MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 16 MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 16 MW (SE) ^b	
AD-1526 (Woche 16)							
Morbidität							
Symptomatik							
patientenberichtete Symptomatik (POEM) ^{c, d}	82	21,0 (5,0)	-10,1 (0,77)	85	21,1 (5,9)	-4,9 (0,75)	-5,28 [-7,39; -3,17]; < 0,001 Hedges' g ^e : -0,76 [-1,07; -0,44]
Schlafstörungen – SCORAD VAS ^{c, d}	82	5,4 (3,4)	-3,6 (0,30)	85	5,6 (3,1)	-2,04 (0,30)	-1,52 [-2,35; -0,70]; < 0,001 Hedges' g ^e : -0,56 [-0,87; -0,25]
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS ^f						- ^g	
<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 Patientinnen und Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: berechnet mit ANCOVA-Modell; Behandlung, Wert zu Studienbeginn, Gewicht und Schweregrad der atopischen Dermatitis (IGA) als Faktoren</p> <p>c: Ersetzung fehlender Werte mittels MI</p> <p>d: Ein hoher Wert bedeutet eine schwere Symptomatik, ein negativer Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Dupilumab.</p> <p>e: eigene Berechnung aus Mittelwertdifferenz und KI</p> <p>f: Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand, ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Dupilumab.</p> <p>g: Endpunkt nicht erhoben</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; IGA: Investigator's Global Assessment; 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; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>							

Anhang C – Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Studie CHRONOS)

Tabelle 16: 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 RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
CHRONOS (Woche 24)					
Morbidität					
Symptomatik					
Response (EASI 75)					
Stratum ≥ 18 – < 40 Jahre	52	38 (73,1)	189	86 (45,5)	1,62 [1,29; 2,03]; < 0,001
<i>Gesamtpopulation (ergänzend dargestellt)</i>	106	79 (74,5)	315	131 (41,6)	1,79 [1,51; 2,12]; < 0,001
Response (EASI 90)					
Stratum ≥ 18 – < 40 Jahre	52	25 (48,1)	189	43 (22,8)	2,03 [1,40; 2,96]; < 0,001
<i>Gesamtpopulation (ergänzend dargestellt)</i>	106	48 (45,3)	315	66 (21)	2,13 [1,58; 2,86]; < 0,001
Response (SCORAD 75)					
Stratum ≥ 18 – < 40 Jahre	52	17 (32,7)	188	34 (18,1)	1,76 [1,08; 2,86]; 0,023
<i>Gesamtpopulation (ergänzend dargestellt)</i>	105	38 (36,2)	313	47 (15)	2,37 [1,65; 3,41]; < 0,001
Response (SCORAD 90)					
Stratum ≥ 18 – < 40 Jahre	52	7 (13,5)	188	8 (4,3)	3,01 [1,16; 7,82]; 0,024
<i>Gesamtpopulation (ergänzend dargestellt)</i>	105	11 (10,5)	313	12 (3,8)	2,73 [1,25; 5,96]; 0,012
a: RR, KI und p-Wert aus logistischer Regression adjustiert für Schweregrad der atopischen Dermatitis (IGA) zu Studienbeginn und Region					
EASI: Eczema Area and Severity Index; KI: Konfidenzintervall; IGA: Investigator's Global Assessment; 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 D – 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 Person 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 pharmazeutischem 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)?